

## NOTA DE PRENSA

Barcelona, 14 Marzo de 2016

---

# INVESTIGADORES EUROPEOS RELACIONAN LA REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS MADRE CON EL CÁNCER

**Los resultados del estudio liderado por investigadores en el Centro de Regulación Genómica que publica hoy la revista *Nature Cell Biology*, podrían tener implicaciones en ambos campos, la medicina regenerativa y el tratamiento de la leucemia mieloide.**

La capacidad para reprogramar células ha revolucionado la investigación en el campo de las células madre y tiene grandes implicaciones en la mayoría de campos de la biología moderna. Hace una década el científico ganador del premio Nobel Shinya Yamanaka describió un procedimiento que revolucionó la biología de las células madre. Al introducir una combinación de cuatro genes en células humanas en cultivo de muestras de biopsias, Yamanaka consiguió generar células madre pluripotentes inducidas (iPS) a partir de células maduras de la piel o la sangre. Las células iPS son muy parecidas a las células madre embrionarias y se pueden transformar de nuevo en células de la piel o de la sangre, pero también en neuronas y otros tipos de células del cuerpo, siendo así candidatas muy atractivas para la medicina regenerativa.

Numerosos laboratorios en todo el mundo están utilizando células iPS derivadas de muestras de pacientes para estudiar sus enfermedades con células cultivadas en una placa en el laboratorio, y desarrollar componentes para tratar la enfermedad. Otros grupos estudian cómo funciona la reprogramación para mejorar los protocolos existentes y generar células iPS de alta calidad para terapias celulares. Hasta ahora, estos estudios se han visto obstaculizados por el hecho que sólo una pequeña parte de las células derivadas de muestras de biopsias de pacientes conseguían convertirse en iPS sin poder reconocer previamente a aquellas que sí lo harán – a las que llaman “células de élite” –.

Ahora, un equipo europeo de científicos europeo, liderados por Thomas Graf y su laboratorio en el Centro de Regulación Genómica en Barcelona, han dado un paso adelante en la creación de estas células de élite y han descubierto una conexión sorprendente entre la reprogramación de las células iPS, la formación de la sangre y el cáncer sanguíneo.

En trabajos anteriores, el equipo de Graf descubrió que al introducir una proteína llamada C/EBPa en un tipo de células del sistema inmunitario (linfocitos) de ratón, éstas se convertían casi por arte de magia en células de élite para la reprogramación. Juntos, C/EBPa y los cuatro factores de Yamanaka “encendían” o “apagaban” los genes compactados en la cromatina. La expresión de los genes, es decir, la combinación de genes “encendidos” y “apagados”, es crucial para la reprogramación celular. De modo que para reprogramar células, los genes

importantes para las funciones de las células madre deben estar “encendidos”, mientras los genes importantes para la especialización de las células deben permanecer “apagados”.

En el trabajo que publica hoy la prestigiosa revista *Nature Cell Biology*, Bruno Di Stefano en el laboratorio del Dr Graf en el CRG, en colaboración con Janus Jakobsen y Bo Porse del Centro de Investigación e Innovación en Biotecnología de la Universidad de Copenhagen, Samuel Collombet y Denis Thieffry de la Ecole Normal Superieure en Paris, y Michael Wierer and Matthias Mann del Max Planck Institute en Martinsried, han encontrado el mecanismo por el que C/EBPa consigue mejorar la reprogramación. Los científicos han observado que C/EBPa cambia la cromatina y el conjunto de proteínas o proteoma en los linfocitos B para hacerlos receptivos a la acción de los factores de Yamanaka. *“Hemos hecho un gran avance para comprender cómo C/EBPa contribuye a la reprogramación celular y nos permite obtener células de élite de forma mucho más eficiente. También hemos descubierto que esta forma artificial de conseguir células de élite es muy similar al proceso por el que los glóbulos blancos de la sangre de la médula ósea llamados mieloblastos, y que éstos también requieren de C/EBPa para su formación,”* explica el investigador principal Thomas Graf. Es importante tener en cuenta que los mieloblastos son también un tipo de células de élite para desarrollar cáncer, así, los animales que no cuentan con C/EBPa resultan resistentes a desarrollar leucemia mieloide aguda puesto que sus mieloblastos no son capaces de “encender” los oncogenes necesarios para la formación del tumor.

Los científicos muestran la conexión que existe en relación a C/EBPa para la formación de células madre pluripotentes, la especificación de células sanguíneas en la médula ósea y la generación de células cancerígenas mieloides. *“Nuestros descubrimientos pueden tener implicaciones a ambos niveles, tanto en la mejora de protocolos para generar células madre en medicina regenerativa, como en el descubrimiento de nuevas dianas para tratar la leucemia mieloide”* afirma Bruno Di Stefano, co-primer autor del trabajo en el laboratorio de Thomas Graf en el Centro de Regulación Genómica en Barcelona, España, y actualmente trabajando en la Universidad de Harvard en los Estados Unidos. *“Nuestro trabajo arroja nueva luz sobre cómo los cambios en la estabilidad de las proteínas y la accesibilidad de la cromatina influyen la proliferación celular y el cáncer,”* añade Janus Jakobsen co-primer autor de éste trabajo.

La investigación ha contado con el apoyo del Ministerio de Economía y Competitividad de España, la Generalitat de Cataluña, la Fundación “La Marató” de Televisión de Cataluña, el Consejo Europeo de Investigación (ERC) mediante la Synergy Grant (4D-Genome), la European Molecular Biology Organisation (EMBO) y la NovoNordisk Foundation.

#### **Imágenes:**

Gráficos e imágenes para ilustrar esta investigación disponibles en:

<https://www.dropbox.com/sh/d5cmfnn8ei07xez/AADFk1t0r25IKDAnSBe5vv0Ka?dl=0>

- Bruno-et-al\_JSJakobsen\_schematic\_Reprogramming.jpg => Esquema ilustrativo de la acción de CBEPa en reprogramación. Autor: J Jakobsen
- Bruno-et-al\_JSJakobsen\_schematic\_Myeloblast.jpg => Esquema ilustrativo de la acción de CBEPa en mieloblastos. Autor: J Jakobsen



- CRG\_Scientist\_iPS\_culture\_cells.jpg => Científica del CRG manipulando células iPS en cultivo. Autor: CRG
- CRG\_Scientist\_iPS\_culture\_cells\_2.jpg => Científica del CRG manipulando células iPS en cultivo. Autor: CRG
- CRG\_Incubator\_with\_iPSCells.jpg => Incubador del CRG con placas y cultivos de células iPS. Autor: CRG.

**Referencia:** Di Stefano et al. "C/EBP $\alpha$  creates elite cells for iPS cell reprogramming by upregulating Klf4 and post-transcriptionally increasing Lsd1 and Brd4 levels" *Nature Cell Biology*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1038/ncb3326>

**Contacto para medios:**

**Centre for Genomic Regulation (CRG)**

Responsable de prensa – Laia Cendrós

Email: [laia.cendros@crg.eu](mailto:laia.cendros@crg.eu) - Tel +34 93 31601237 – Móvil +34 607 611 798