

30 Octubre, 2017



La senescencia esconde una 'oportunidad' reparadora

La célula dañada guarda claves que pueden contribuir en el tratamiento de patologías como la fibrosis pulmonar o la diabetes.

MADRID **SONIA MORENO**
 soniamb@diariomedico.com

El Laboratorio de Plasticidad Celular y Enfermedad inició en mayo su andadura en el Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona), pero los científicos de este equipo que dirige Manuel Serrano suman ya muchos logros en la investigación de este campo de la medicina regenerativa. Como otros miembros del laboratorio, cuya incorporación al IRB Barcelona ha sido posible de la mano de la Institución Catalana de Investigación y Estudios Avanzados (Icrea) de la Generalitat de Cataluña y gracias al impulso económico de la Fundación Bancaria "la Caixa", Cristina Pantoja ha hecho un viaje, no solo literal desde el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, en Madrid, sino también en el ámbito de su investigación, que se movía en el entorno del cáncer y ahora se centra en la regeneración y reparación de tejidos. Esta bióloga madrileña, que antes había trabajado en el Centro Nacional de Biotecnología, en Madrid, y en el Instituto Holandés del Cáncer (NKI) de Amsterdam, afronta esos cambios con la ilusión de una aventura y reconoce que en el trabajo científico es bueno conocer otros entornos y ampliar miras.

"Durante muchos años estudié el papel de la senescencia dentro del proceso tumoral, como un mecanismo de prevención del

cáncer. Poco a poco, lo que hemos ido descubriendo nos ha dirigido hacia otro enfoque, el de la regeneración", expone Pantoja. Ahora un objetivo clave del laboratorio es conseguir reparar los tejidos que están dañados. "Para eso necesitamos que una célula dañada o senescente se desdiferencie, es decir, que adquiera un estado más versátil y aprovechar esa condición *intermedia* para iniciar el proceso regenerativo".

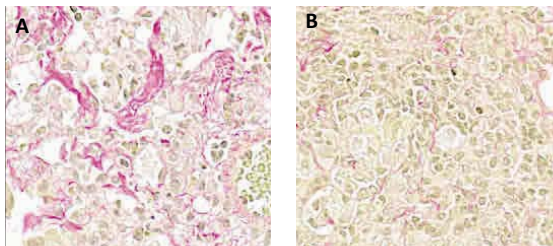
Para estudiar la senescencia en la desdiferenciación de las células y en la plasticidad celular, cuentan con un modelo de ratón reprogramable, que este equipo desarrolló con éxito y expuso en 2013 en la revista *Nature*, con bastante eco mediático: no en vano habían demostrado por primera vez la viabilidad de la reprogramación celular en un organismo adulto.

Utilizando los llamados factores de Yamanaka –en alusión a los cuatro genes identificados por el Premio Nobel japonés con los que se obtienen las llamadas células de pluripotencialidad inducida (iPS)–, "generamos ratones con los que ahora trabajamos para indagar en otros genes que puedan ser de interés en la reprogramación".

Así, esos modelos de ratón reprogramable han servido también para desvelar el papel de la proteína p16 en la reprogramación. En concreto, en otro estudio, esta vez publicado en *Science* el año pasado, analizaron en el animal la



Cristina Pantoja, investigadora del Laboratorio de Plasticidad Celular y Enfermedad en el IRB Barcelona.



En la fibrosis pulmonar. Una muestra de pulmón fibrótico (figura A), donde se aprecia la acumulación de fibras de colágeno, en rosa por una tinción especial. Otra de pulmón con fibrosis tratado con una terapia senolítica para eliminar células senescentes (figura B). Como se puede apreciar, las fibras de colágeno desaparecen (o disminuyen mucho) cuando se trata con el agente senolítico.

ausencia del gen *p16*, que expresa una proteína supresora de tumores.

"Antes se pensaba que la inhibición tumoral era su función exclusiva, pero nosotros hemos visto en este modelo de ratón que es necesario que la proteína p16 se encuentre en una célula para que se inicie una serie de procesos que conducen a la reprogramación o desdiferenciación de la célula. De hecho, p16 induce una respuesta inflamatoria en la que se secretan diversas proteínas, y una de ellas, primordial, es la interleucina 6

(IL6). Según demostramos, es requisito la presencia en la célula de p16 para que se exprese la IL6 y se induzca la desdiferenciación celular, el primer paso hacia la reparación del tejido", detalla. La bióloga considera que analizar los mecanismos moleculares y entender cómo interactúan las proteínas y participan en la desdiferenciación celular es un paso fundamental en la investigación básica, "en ocasiones algo olvidada", antes de llegar al organismo.

El grupo de Serrano ha descrito el papel de p16 y su influencia en la

IL6 en un modelo experimental de fibrosis pulmonar, una enfermedad minoritaria, caracterizada precisamente por la acumulación de células senescentes en el pulmón, que no se reemplazan por otras funcionales. Además, junto a la fibrosis pulmonar, también indagan en la fibrosis cardíaca y la renal. En el polo opuesto, se encuentra la diabetes, con una alta incidencia, para cuyo tratamiento estos científicos persiguen la forma de regenerar células pancreáticas productoras de insulina.

SENOLÍTICOS

Los siguientes pasos se dirigen a desarrollar sistemas que identifiquen las células senescentes, las aislen y eliminen, y de esta forma dar una oportunidad a la reparación tisular. Esto enlaza con la búsqueda de agentes senolíticos, en cuya consecución despliegan también parte de sus esfuerzos.

Cristina Pantoja recuerda que ya hay avances en esa dirección; cita el primer ensayo clínico aprobado por la agencia reguladora estadounidense FDA, que busca determinar la eficacia del antidiabético metformina en la modulación del envejecimiento, además de otras moléculas que se estudian en esa línea como el inhibidor de tirosina cinasa dasatinib y el antioxidante quercetina.