

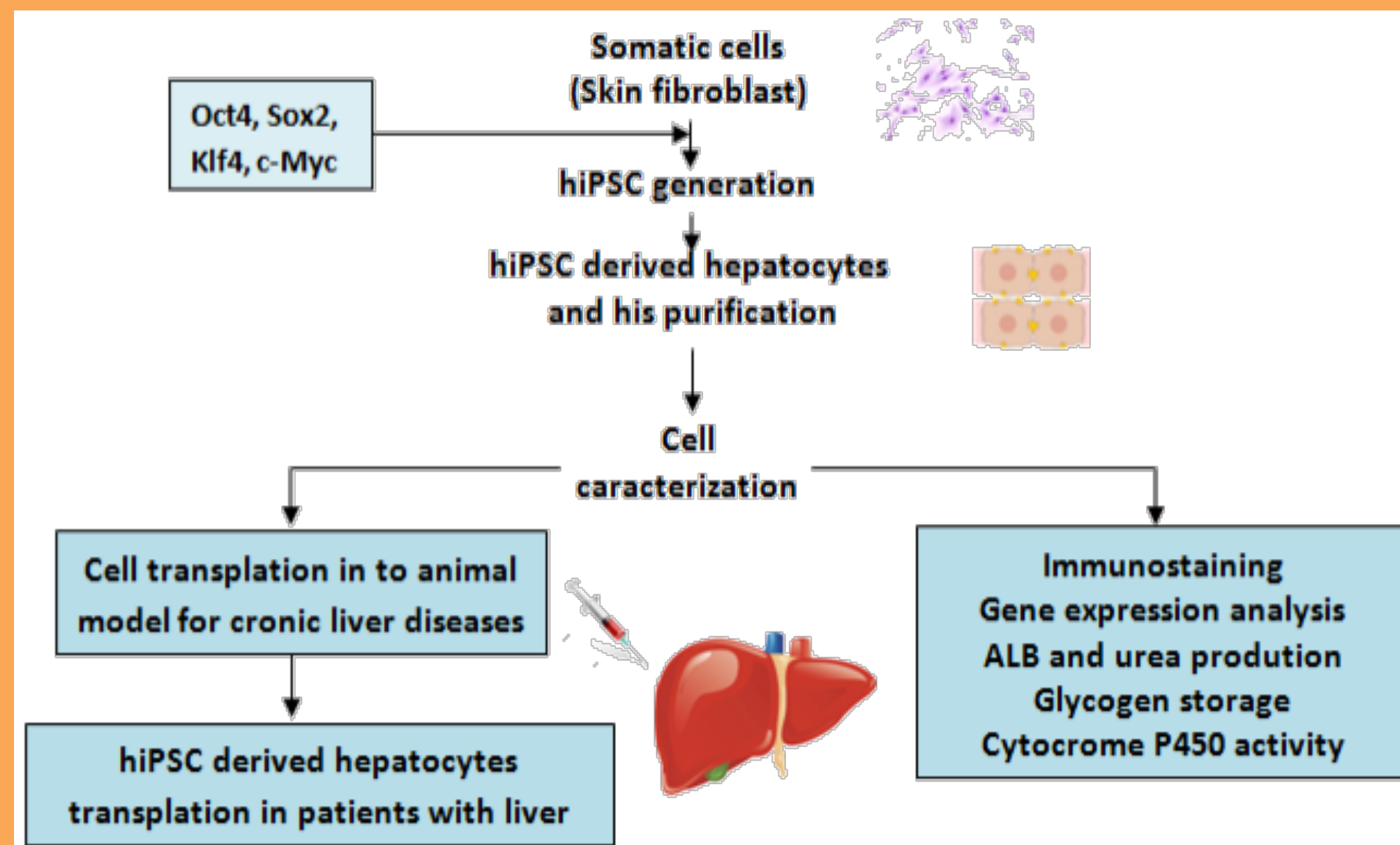


# POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LAS CÉLULAS MADRE EN ENFERMEDAD CRÓNICA HEPÁTICA

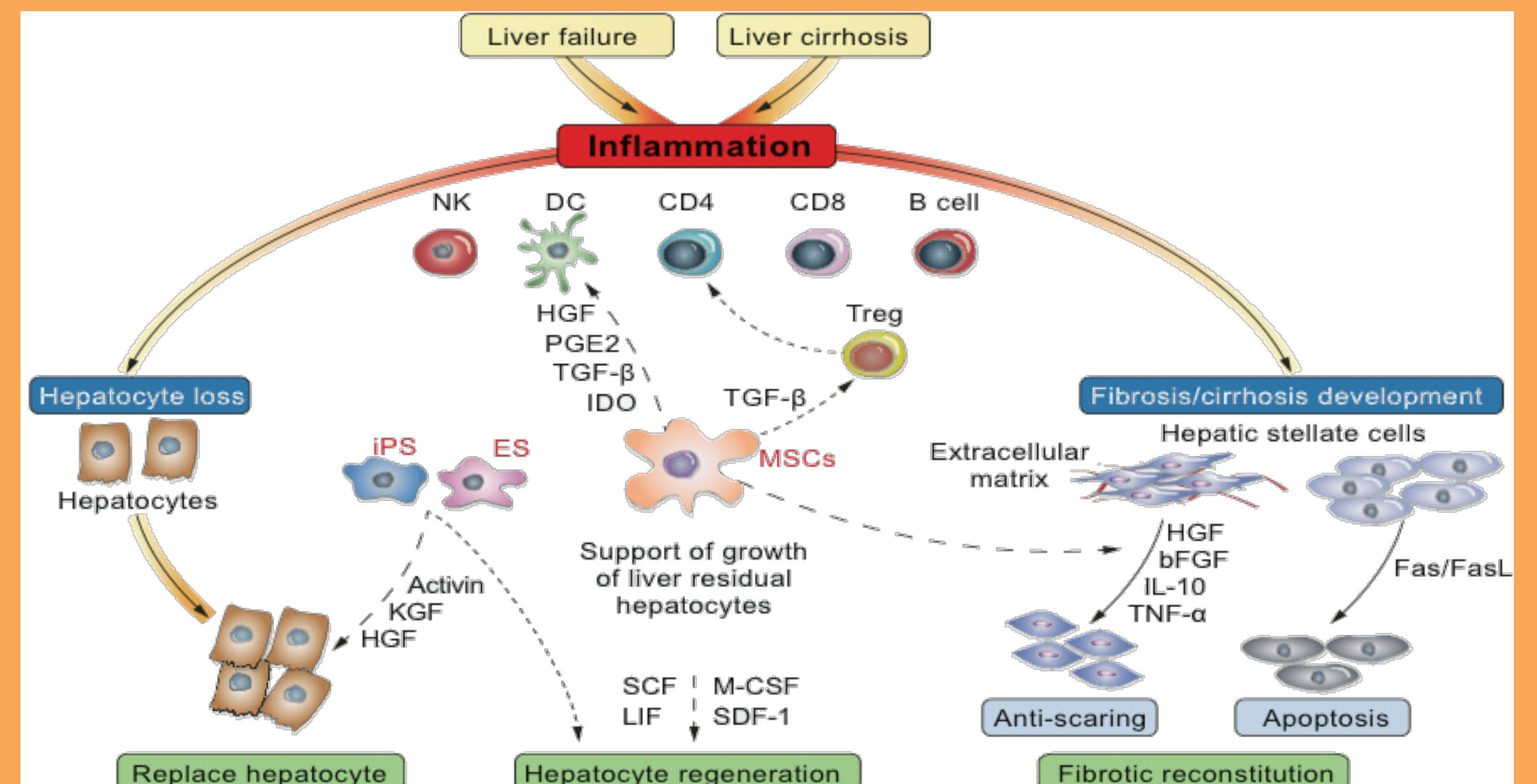
Trabajo de Fin de Grado en Farmacia. 2015/2016

Autores: Maroto García, Julia; Pérez Ropero, Guillermo E.

## GENERACIÓN DE HEPATOCITOS A PARTIR DE iPSC



## TRASPLANTE DE HEPATOCITOS DERIVADOS DE iPSC



- Reprogramación celular del fibroblasto hacia iPSC mediante el uso de factores de transcripción.
- Diferenciación de iPSC a hepatocitos en 4 estadios: inducción al endodermo (Activina-A, FGF), especificación hepática, expansión hepatoblástica (HGF, DMSO) y maduración hepática (dexametasona).
- Detección de marcadores de diferenciación: albumina (ALB),  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) y  $\alpha$ -1-antitripsina (AAT).

## INTRODUCCIÓN

•A día de hoy la única solución efectiva en estados avanzados de enfermedades hepáticas es el trasplante. Este tratamiento conlleva una elevada morbilidad y un enorme coste económico.

•Esto ha llevado a la investigación y al desarrollo de terapias alternativas al trasplante. Muchas de las nuevas terapias están basadas en el empleo de células madre, resaltando el papel que desempeñan las células madre pluripotenciales (iPSC). Algunas de los campos en los que se investiga el uso de células madre son:

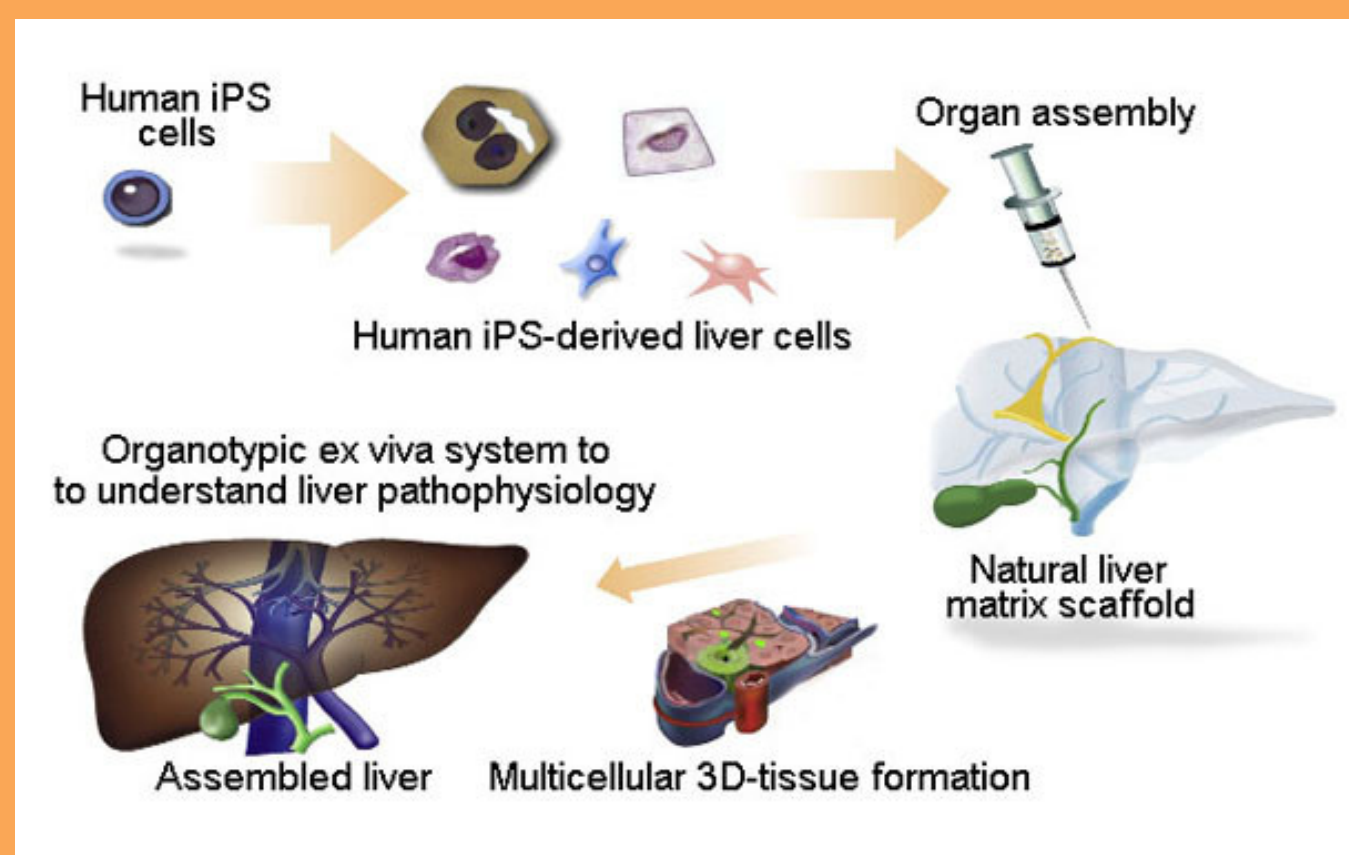
- ❖ Generación de hepatocitos a partir de iPSC
- ❖ Trasplante de iPSC en daño hepático.
- ❖ Generación de hígados bioartificiales y órganos *in vitro*
- ❖ Efectos sobre la proliferación de los tumores hepáticos

- Actualmente se ha desarrollado la implantación de hepatocitos en lámina en el hígado, mostrando mejores resultados que su trasplante por vía intraesplénica.
- En roedores con cirrosis, el trasplante de hepatocitos derivados de hiPSC promueve la regeneración hepática, viéndose potenciada esta capacidad regeneradora si se aplican junto a MSC.
- Algunas limitaciones de su uso en medicina regenerativa son el bajo rendimiento del proceso de reprogramación y la posibilidad de dediferenciación.

## GENERACIÓN DE HÍGADOS BIOARTIFICIALES Y ÓRGANOS *IN VITRO*

### HÍGADO BIOARTIFICIAL

- Dispositivo extracorpóreo dirigido a sustituir parcialmente el metabolismo hepático.
- Compuesto por hepatocitos, pudiendo derivarse de iPSC.
- No son eficaces en grados altos de insuficiencia hepática.

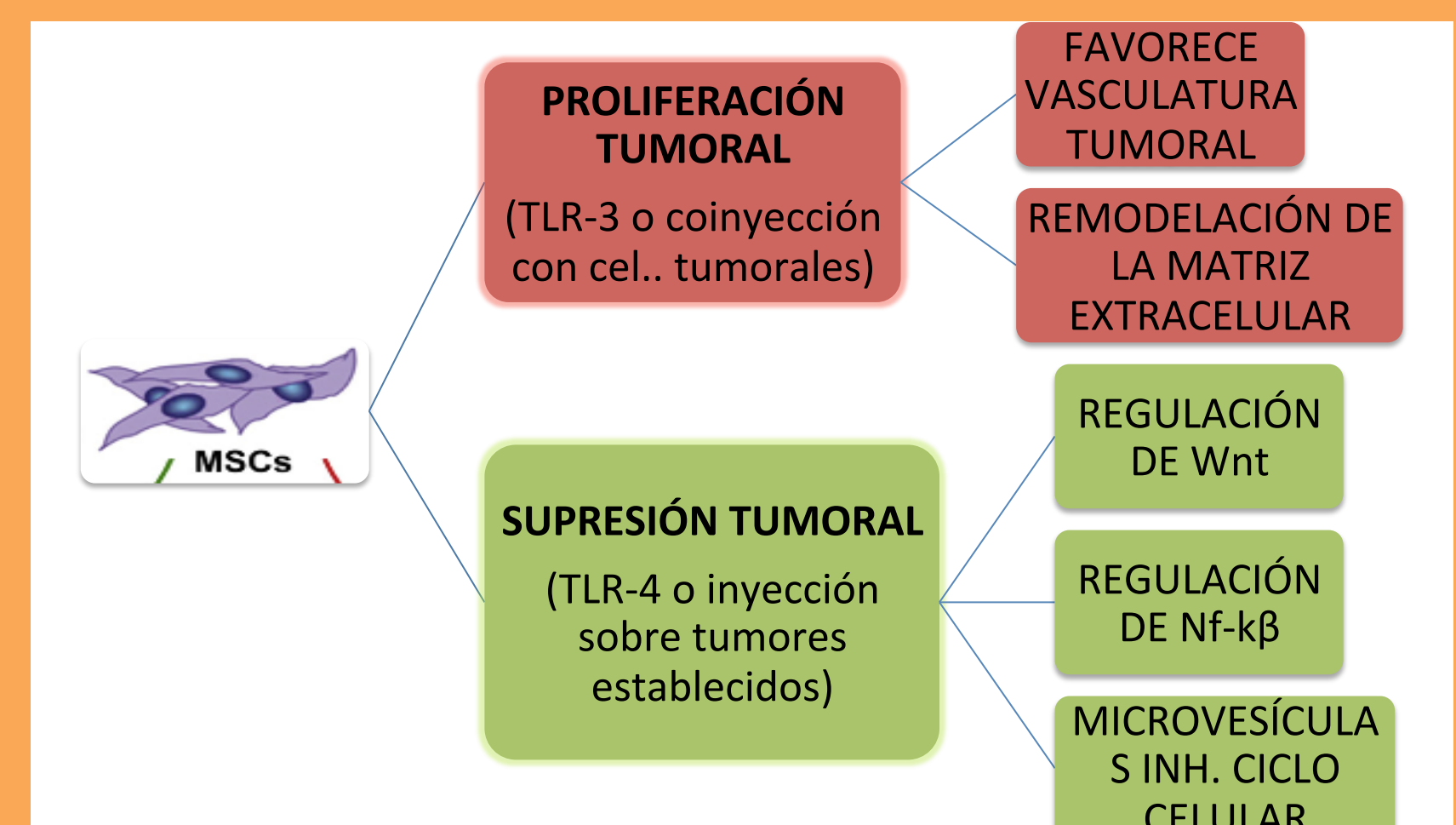


### HÍGADOS *IN VITRO*

- Órgano producto de la siembra de diferentes tipos celulares sobre una matriz extracelular previamente decelularizada.
- Las iPSC suponen una gran ventaja al poder derivarse de ellas los diferentes tipos celulares que componen el hígado.
- Debido a las dificultades de estandarización de la actividad bioquímica y del ensamblaje celular, aún no se encuentran en uso clínico.

## EFFECTOS SOBRE LA PROLIFERACIÓN TUMORAL

- En relación al papel de las células madre sobre el carcinoma hepático se ha estudiado principalmente a las células madre mesenquimales (MSC).



- El papel de las MSC frente a un carcinoma radica en su capacidad para migrar, debido a la presencia de receptores de citoquinas y TLR en la superficie de las MSC. Se ha observado que son capaces tanto de suprimir como de promover la proliferación tumoral, según la expresión de ciertos receptores o el modo de administración.
- Esto dificulta su aplicación clínica a corto plazo, ya que es necesario conocer con profundidad los mecanismos implicados.

## CONCLUSIÓN

- Las enfermedades crónicas hepáticas suponen un problema sanitario global, causando una elevada morbilidad y mortalidad.
- Las iPSC son una alternativa a las terapias tradicionales, con potencial para el tratamiento de estas patologías. Sin embargo, debemos ser prudentes con estas nuevas terapias debido a que aún se encuentran en un estado de investigación inicial.
- En definitiva, consideramos necesario apostar de manera decidida por la investigación y el desarrollo de las nuevas terapias celulares que pueden puedan reducir el importante impacto de las patologías crónicas hepáticas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Nagamoto Y, Takayama K, Ohashi K, Okamoto R, Sakurai F, Tachibana M et al. Transplantation of a human iPSC-derived hepatocyte sheet increases survival in mice with acute liver failure. J Hepatol. 2016;64(5):1068-75
- Hansel MC, Davila JC, Vosough M, Gramignoli R, Skvorak KJ, Dorko K et al. The Use of Induced Pluripotent Stem Cells for the Study and Treatment of Liver Diseases. Curr Protoc Toxicol. 2016; 67:14-27