

Descubierto un nuevo método para regular la plasticidad celular

- Personal investigador del laboratorio de Plasticidad Celular y Enfermedad del IRB Barcelona, liderado por el Investigador ICREA Manuel Serrano, propone una vía más eficaz para limitar la plasticidad de las células sin dañarlas
- En el estudio participó el Laboratorio de Epigenética del Cáncer y Nanomedicina del Centro de Investigación en Nanomateriales y Nanotecnología (CINN-CSIC), dirigido por Mario Fernández Fraga y que también pertenece al Instituto de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA) de la Universidad de Oviedo, al Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA) y al Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Desde el Laboratorio de Oviedo/Uviéu, también participaron en el estudio el científico del CSIC Agustín Fernández y Marta Sierra
- El nuevo mecanismo arroja luz sobre procesos en los que la plasticidad celular es importante, como el cáncer o la inmunología
- El trabajo se ha publicado en la revista *Nature Cell Biology*

Oviedo/Uviéu, 28 de septiembre de 2020. La plasticidad celular es una propiedad por la cual una célula puede adquirir varias identidades distintas y reversibles. La plasticidad celular es esencial en el desarrollo embrionario o para el correcto funcionamiento del sistema inmune. Este proceso es también crucial en el cáncer, ya que muchas células cancerosas aprovechan esta propiedad para resistir a la quimioterapia e invadir y colonizar distintas partes del cuerpo.

En el estudio que publica hoy la revista *Nature Cell Biology* se describe una vía para regular la plasticidad celular, “bloqueando” a las células en uno de sus posibles estados. “Muchas células, además de la actividad de los genes que definen su identidad, tienen una expresión de genes espuria, una especie de ‘ruido de fondo’. Esto es lo que les permite en un momento dado cambiar de identidad y que lo que antes era “ruido de fondo” pase a ser el programa genético dominante”, explica Serrano.

Regular la expresión de los genes para modular la plasticidad

Hasta ahora, el método empleado para bloquear la plasticidad celular se basaba en inhibir los estímulos externos que reciben las células y de esta manera reducir ese “ruido de fondo” de expresión de genes. Pero estos métodos suelen ser incompatibles con la multiplicación celular y algunos terminaban siendo dañinos para las propias células.

El nuevo método desarrollado en este estudio, que cuenta con el impulso de la Fundación ‘la Caixa’, incide precisamente en el mecanismo profundo que regula la expresión de los genes, sin afectar a su viabilidad y siendo completamente reversible. La clave de esta nueva vía reside en la inhibición de la proteína CDK8. “En el Laboratorio de Epigenética del Cáncer y Nanomedicina demostramos que este método no implica alteraciones substanciales en la metilación del ADN genómico, lo que es fundamental para prevenir efectos secundarios adversos como el aumento de inestabilidad cromosómica”, explican Mario Fernández Fraga y Agustín Fernández desde su Laboratorio en Oviedo/Uviéu.

“Hemos visto que inhibir CDK8 potencia la expresión de los genes que determinan la identidad celular, y que esto tiene como efecto secundario un apagado del ‘ruido de fondo’. De esta manera las células quedan fijadas en una identidad concreta y pierden su plasticidad”, indica Cian J Lynch, primer autor del estudio e investigador postdoctoral del mismo laboratorio.

Implicaciones importantes en la biomedicina

Ser capaces de regular la plasticidad celular puede tener muchas ventajas en la investigación biomédica, ya que facilita el estudio en el laboratorio de todos los procesos en los que la plasticidad es un elemento clave, como el cáncer o el desarrollo embrionario. El presente trabajo se ha centrado en las células madre embrionarias. La gran plasticidad de estas células las hace muy atractiva para aplicaciones basadas en terapias celulares. Sin embargo, la alta plasticidad de estas células supone un reto a la hora de cultivarlas en el laboratorio.

“Debido a la plasticidad intrínseca de las células madre embrionarias, los cultivos de laboratorio son muy heterogéneos, y los métodos que había para disminuir su plasticidad eran dañinos para las células. Era un problema práctico sin resolver”, explica Raquel Bernad, coautora del trabajo que acaba de terminar su doctorado. Las y los investigadores han demostrado que es posible cultivar células madre embrionarias

Nota de Prensa

humanas en presencia de un inhibidor de CDK8, haciendo que los cultivos sean más homogéneos y sin dañar a las células. Algo que hasta ahora no se había logrado.

Por otra parte, personal investigador de otros laboratorios ya ha observado que este nuevo método puede tener implicaciones en enfermedades autoinmunes en las que la plasticidad de los linfocitos T hace que se presenten en una forma activa en exceso, provocando una respuesta inmune exagerada.

En relación a las implicaciones en oncología, “se sabe que una causa importante de la resistencia a la quimioterapia es precisamente la plasticidad celular, bloqueando la plasticidad celular esperamos mejorar la respuesta a la quimioterapia con respuestas más homogéneas y duraderas”, añade Serrano.

Este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración de instituciones nacionales e internacionales como el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) en Madrid, la Universidad de Cambridge en UK, la Universidad de Aveiro en Portugal, el Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC) en Barcelona, el Instituto Curie, la Universidad de Lyon y el Instituto de Genética Molecular de Montpellier en Francia, el Centro de Investigación en Nanomateriales y Nanotecnología (CINN-CSIC), el Instituto de Oncología del Principado de Asturias (IUOPA) la Universidad de Oviedo, el Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA) y el CIBERER y el CIBER-BBN.

El trabajo ha sido financiado en parte por la Fundación ‘la Caixa’, el European Research Council (ERC) y el Plan Nacional del Ministerio Español de Ciencia e Innovación.