

**Células madre pluripotentes inducidas como posible tratamiento para la enfermedad del Alzheimer**

**Induced pluripotent stem cells as a potential treatment for Alzheimer's disease**

**Células-tronco pluripotentes induzidas como um potencial tratamento para a doença de Alzheimer**

Milton Temistocles Andrade Salazar<sup>1</sup>  
Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE; Santo Domingo  
[mtandrade@espe.edu.ec](mailto:mtandrade@espe.edu.ec)

Luís Manuel Chica Moncayo<sup>2</sup>  
Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE; Santo Domingo  
[lmchical@espe.edu.ec](mailto:lmchical@espe.edu.ec)

María Pía Suárez Orellana<sup>3</sup>  
Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE; Santo Domingo  
[mpsuarez3@espe.edu.ec](mailto:mpsuarez3@espe.edu.ec)

Josselyn Tahis Tonato Llivisaca<sup>4</sup>  
Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE; Santo Domingo  
[jttonato@espe.edu.ec](mailto:jttonato@espe.edu.ec)

**Como citar:**

*Andrade, M., Chica, L., Suarez, M. & Tonato, J. (2022). Células madre pluripotentes inducidas como posible tratamiento para la enfermedad del Alzheimer. Código Científico Revista de Investigación, 3(3), 148-160.*

**Recibido:** 30/09/2022

**Aceptado:** 01/11/2022

**Publicado:** 28/12/2022

---

<sup>1</sup> Ingeniero en Computación y Ciencias de la Informática, Magister en Docencia Universitaria e Investigación Educativa, Docente del área de Ciencias Humanas de la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE Sede Santo Domingo de los Tsáchilas.

<sup>2</sup> Ingeniero en Sistemas, Magister en Gestión de las Tecnologías de la Información, Docente del área de Ciencias la Computación de la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE Sede Santo Domingo de los Tsáchilas.

<sup>3</sup> Estudiante del primer semestre de la carrera de Ingeniería en Biotecnología de la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE Sede Santo Domingo de los Tsáchilas

<sup>4</sup> Estudiante del primer semestre de la carrera de Ingeniería en Biotecnología de la Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE Sede Santo Domingo de los Tsáchilas

## Resumen

La presente investigación tiene como objetivo principal dar a conocer los avances científicos que ha tenido la utilización de las células madre pluripotentes inducidas en el tratamiento del Alzheimer. El tipo de investigación del presente estudio es documental, por lo cual se pudo detallar el proceso de obtención de las células madre pluripotentes mediante el método de reprogramación celular y el aporte que estas pueden brindar a los pacientes que sufren de Alzheimer. Es por ello, que se dará a conocer cómo estas células inducidas pueden ayudar a encontrar un tratamiento efectivo para la presente enfermedad, además se menciona los avances obtenidos en el tratamiento de esta dolencia. Hasta el momento, el método factores de reprogramación es el que mayor resultado positivo ha dado; debido a que las células madre pluripotentes permiten desdiferenciar a una célula somática, y con estas células se pretende formar células neuronales que contengan la misma afección del paciente para así poder probar con diversos tratamientos en ellas. Pese a que aún no se han obtenido resultados cien por ciento efectivos, los investigadores buscan con el estudio de las células madre pluripotentes inducidas en el Alzheimer, mejorar la calidad de vida del adulto mayor.

**Palabras clave:** células madre, pluripotentes inducidas, reprogramación celular, Alzheimer.

## Abstract

The main objective of this research is to publicize the scientific advances in the use of induced pluripotent stem cells in the treatment of Alzheimer's. The type of research of the present study is documentary, for which it was possible to detail the process of obtaining pluripotent stem cells through the cell reprogramming method and the contribution that they can provide to patients suffering from Alzheimer's. That is why, it will be announced how these induced cells can help find an effective treatment for this disease, in addition to mentioning the advances obtained in the treatment of this disease. To date, the reprogramming factors method is the one that has given the greatest positive result; because pluripotent stem cells allow a somatic cell to dedifferentiate, and with these cells it is intended to form neuronal cells that contain the same condition as the patient in order to be able to test various treatments on them. Although one hundred percent effective results have not yet been obtained, researchers seek to improve the quality of life of the elderly with the study of pluripotent stem cells induced in Alzheimer's.

**Key words:** induced pluripotent stem cells, cell reprogramming, Alzheimer's.

## Resumo

O principal objetivo desta pesquisa é divulgar os avanços científicos no uso de células-tronco pluripotentes induzidas no tratamento da doença de Alzheimer. O tipo de pesquisa do presente estudo é documental, para a qual foi possível detalhar o processo de obtenção de células-tronco pluripotentes através do método de reprogramação celular e a contribuição que elas podem proporcionar aos pacientes portadores de Alzheimer. Por isso, será anunciado como essas células induzidas podem ajudar a encontrar um tratamento eficaz para esta doença, além de mencionar os

avanços obtidos no tratamento desta doença. Até o momento, o método dos fatores de reprogramação é o que tem dado maior resultado positivo; porque as células-tronco pluripotentes permitem que uma célula somática se desdiferencie, e com essas células pretende-se formar células neuronais que contenham a mesma condição que o paciente para poder testar vários tratamentos nelas. Embora ainda não tenham sido obtidos resultados cem por cento efetivos, pesquisadores buscam melhorar a qualidade de vida dos idosos com o estudo de células-tronco pluripotentes induzidas no Alzheimer.

**Palavras-chave:** células-tronco pluripotentes induzidas, reprogramação celular, Alzheimer.

## **Introducción**

Durante los últimos años, el aumento de la esperanza de vida y el consecuente envejecimiento de la población ha dado lugar a la aparición de nuevas enfermedades más complejas y crónicas, muchas de ellas imprescindibles de un tratamiento. Debido a esto, la biomedicina moderna está intentando desarrollar nuevas técnicas terapéuticas que puedan aplicarse en estas enfermedades y una de las más prometedoras es con un tipo de células madre.

Yamanaka (2006), en su investigación expone que la reprogramación por genes de factores de transcripción tales como Oct4, Sox2, c-Myc, Klf4 fueron utilizados para reprogramar fibroblastos de ratón. Estas células fueron creadas a partir de una célula somática reprogramada genéticamente, permitiendo así pasar a un estado similar de células madre embrionarias. Cabe mencionar que las células madre embrionarias son un tipo de células pluripotentes lo que significa que pueden dividirse en más células madre y convertirse en cualquier tipo de célula del cuerpo, las cuales tienen como objetivo ser utilizadas para regenerar o reparar tejidos y órganos atrofiados como es el cerebro. Hay que aclarar que estas células dañadas debido a los diversos padecimientos no se renuevan, un ejemplo de esto es el Alzheimer donde se presentan placas seniles o neuríticas las mismas se denominan como grupos de células nerviosas muertas; Por lo tanto, según Eurostemcell (2016) el insertar nuevas células en un cerebro con Alzheimer no solucionará el problema porque las neuronas están muriendo. El avance científico de reprogramación por

proteínas recombinantes fue el propulsor para retomar las investigaciones en todo el mundo con diferentes métodos de reprogramación celular.

Los últimos avances científicos, en la actualidad con células pluripotentes inducidas han ayudado a la obtención de un mayor entendimiento en el desarrollo celular normal y anormal de la enfermedad neurodegenerativa del Alzheimer, buscando el propósito de reducción casi absoluta del rechazo inmune de estas células, cuando sean probadas en el cuerpo del paciente afectado, durante mucho tiempo, los únicos modelos disponibles para estas investigaciones eran los animales de laboratorio. Sin embargo, en la actualidad, los científicos trabajan cada vez más con modelos creados a partir de células madre pluripotentes inducidas que es lo que hizo el grupo de investigadores para desarrollar un modelo in vitro de la enfermedad del Alzheimer hereditaria.

La presente investigación trata el cómo estas células reprogramadas han sido un gran avance en la medicina moderna específicamente en el Alzheimer. Además, se podría revelar qué tratamientos funcionarían mejor en cada caso en particular ayudando al desarrollo de la medicina. Debido a que el Alzheimer varía mucho entre pacientes, estudiarlo usando células madre pluripotentes inducidas originarias de diferentes personas podría desvelar el origen de esta variabilidad.

## **Metodología**

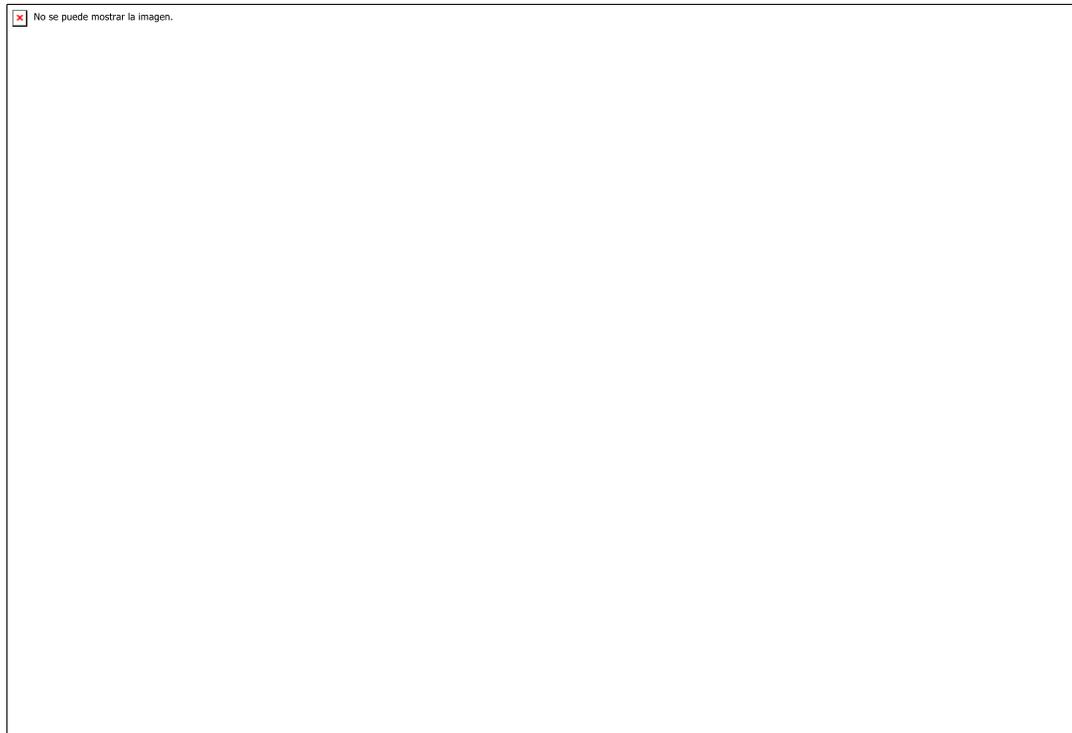
El Alzheimer es una enfermedad que daña las células nerviosas del cerebro. En los afectados por esta enfermedad se acumulan sustancias tóxicas en el interior de las neuronas (células nerviosas) y también en el espacio que hay entre ellas. Como resultado de esto, las neuronas, además de no poder comunicarse entre sí, mueren.

BrightFocus Foundation (2021) expone que una de las características de la enfermedad de Alzheimer es la acumulación de placas amiloides entre las células nerviosas (neuronas) del cerebro. Amiloidea es un término general para los fragmentos de proteína que el cuerpo produce normalmente. El Beta-amiloidea es un fragmento de una proteína “arrancado” de otra proteína llamada proteína precursora de amiloidea (APP). En un cerebro sano, estos fragmentos de proteína se descompondrían y son eliminados. En la enfermedad de Alzheimer, los fragmentos se acumulan para formar placas duras e insolubles.

Los Ovillos neuro fibrilares son fibras retorcidas e insolubles que se encuentran dentro de las células nerviosas del cerebro. Ellas esencialmente son formadas de una proteína llamada tau, que forma parte de una estructura llamada micro-túbulos. Los micro-túbulos ayudan a transportar nutrientes y otras sustancias importantes de una parte a otra de la célula nerviosa. Los axones son extensiones largas en forma de hilos que conducen los impulsos nerviosos fuera de la célula nerviosa; las dendritas son extensiones cortas filiformes y ramificadas que conducen los impulsos nerviosos hacia el cuerpo de las células nerviosas. En la enfermedad de Alzheimer la proteína tau es anormal y las estructuras de los microtúbulos se destruyen.

En la medida que progresa la enfermedad de Alzheimer, se reduce el tejido cerebral. Sin embargo, los ventrículos, cavidades dentro del cerebro que contienen líquido cefalorraquídeo, se agrandan notablemente. En las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer, la memoria a corto plazo comienza a disminuir cuando las células en el hipocampo se degeneran. Aquellas personas con la enfermedad pierden la capacidad de realizar tareas rutinarias. En la medida que la enfermedad de Alzheimer se propaga a través de la corteza cerebral (la capa exterior del cerebro), el juicio empeora, pueden ocurrir explosiones emocionales y el lenguaje se deteriora. El avance de la enfermedad conduce a la muerte de un mayor número de células nerviosas y más cambios

subsiguientes en el comportamiento, tales como el deseo de deambular y nerviosismo o agitación. En las etapas finales, las personas pueden perder la capacidad para alimentarse solos, hablar, reconocer a otras personas y pierden control de las funciones corporales. La memoria empeora y puede desaparecer casi por completo. En la figura 1, se detalla la progresión de la enfermedad del Alzheimer, partiendo de un cerebro saludable hasta llegar a una etapa grave de la enfermedad.



**Figura 1:** *Enfermedad del Alzheimer (progresión)*

*Nota.* Por BrightFocus Foundation (Bob Morreale,2021)

Constantemente los investigadores han buscado una cura para la enfermedad del Alzheimer sin tener un resultado óptimo, sin embargo, se ha descubierto un tipo de célula reprogramada que puede ayudar a tratar dicha enfermedad. A estas células se las conocen como células madre pluripotentes inducidas.

Las células madre pluripotentes inducidas (iPS) son un tipo de célula madre con características pluripotentes, capaces de generar la mayoría de los tejidos artificialmente a partir de

una célula que originalmente no es pluripotente. Las células iPS son capaces de diferenciarse en células de tejidos pertenecientes a las tres capas germinales de un embrión natural. Se ha demostrado que las células iPS son idénticas en muchos aspectos, y similares en otros, a las células madre embrionarias (ES). Por ejemplo, son iguales en morfología, expresión de ciertos genes y proteínas, patrones de metilación del ADN, tiempo de duplicación celular y capacidad de diferenciación a células de otros tejidos. (Liu, et al. 2011)

Existen varios métodos de reprogramación de células somáticas los cuales se detallan en la Tabla 1 y son: la transferencia nuclear de células somáticas (SCNT), el extracto de células pluripotenciales (ESC), la fusión celular y los factores de reprogramación o reprogramación por proteínas recombinantes, no obstante, el método que ha dado mejores resultados o buenos beneficios en cuanto a medicina ha sido la reprogramación por proteínas recombinantes.

**Tabla 1**

*Métodos de reprogramación de células somáticas*

<b>Método</b>	<b>Descripción</b>
Transferencia nuclear de células somáticas (SCNT)	La transferencia nuclear de células somáticas (TNCS) es una técnica de laboratorio para crear un embrión viable a partir de una célula corporal y de un óvulo. La técnica consiste en tomar un óvulo e implantarle un núcleo donante de una célula somática. Se utiliza para fines terapéuticos y clonación.
Extracto de células pluripotenciales (ESC),	Extractos de células de carcinoma embrionario o de ESCs, inducen un cambio en el programa transcripcional de las células blanco, estimulando la expresión de genes de pluripotencia como Oct4 y Nanog, inhibiendo la expresión de marcadores específicos de células somáticas e induciendo cambios epigenéticos a nivel de la estructura de la cromatina.

Fusión celular	La fusión celular es un procedimiento que permite que dos células se fusionen entre sí al poner en contacto sus membranas externas citoplasmáticas. La fusión de las membranas permite la obtención de una célula con dos núcleos. Cuando se produce la mitosis algunas de las células hijas van a heredar los cromosomas de ambos padres, estos son las hibridomas
factores de reprogramación (iPSC)	iPSC son un tipo de células madre con características pluripotenciales (capaces de generar la mayoría de los tejidos) derivadas artificialmente de una célula que inicialmente no era pluripotencial. Por lo general se utiliza como una célula adulta diferenciada procedente de un tejido, sobre la que se induce la expresión de varios genes exógenos, tales como Oct4, Sox2, c-Myc y Klf4, capaces de des-diferenciarla.

Elaborado por: Los autores

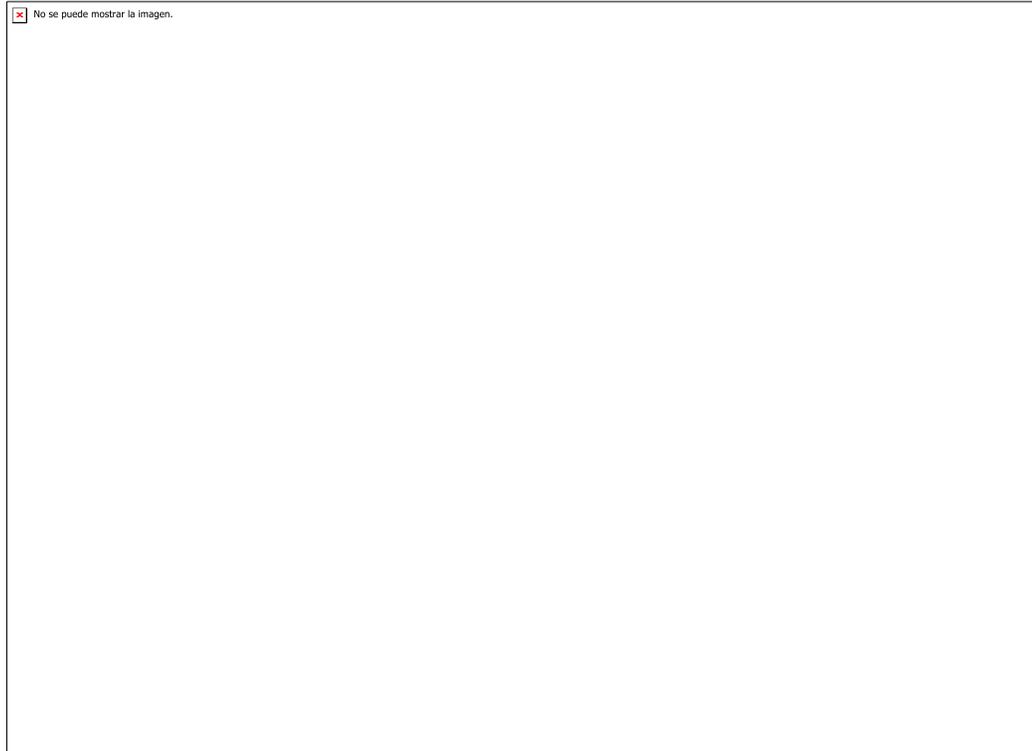
### Factores de reprogramación (iPSC)

Chaparo O, Beltrán O. (2009). El grupo de Sheng Ding, del Scripps Research Institute en La Jolla, California, reporta la obtención de iPS añadiendo directamente las proteínas recombinantes Oct4, Sox2, c-Myc y Klf4, producidas en *E. coli*, a fibroblastos de ratón en cultivo. Usando una variación de la técnica, el grupo de Kim, del Instituto de Células Stem de Corea y sus colaboradores del Instituto de Células Stem de Harvard, reportan la obtención de iPS a partir de fibroblastos humanos. Las cuatro proteínas Oct4, Sox2, c-Myc y Klf4, con una cola de nueve residuos de arginina, para facilitar su entrada en las células blanco (técnica conocida como CPP: cell penetrating peptide) fueron sobre expresadas en la línea celular HEK293 y obtenidas a partir de allí, para la transformación de los fibroblastos humanos. (Zhou, et al. 2009)

El metodo que mayor aporte nos ofrece al tratar el alzheimer es el metodo factores de reprogramacion debido a que las celulas madre pluripotentes permiten des-diferenciar a una celula

somatica, es por ello que con estas celulas se pretende formar celulas nerunoles que contengan la mismo afeccion del paciente para asi poder probar con diversos tratamientos en ellas.

En la figura 2, se muestra gráficamente los métodos de reprogramación de células somáticas.



**Figura 2**  
*Métodos para la reprogramación de células somáticas*  
*Nota.* Por Chaparro y Beltrán (2009)

### **Identifican una nueva terapia contra el Alzheimer que autorregulan las células del paciente**

La investigación científica realizada en el Instituto de Neurociencias de la Universidad de Barcelona ha identificado una estrategia terapéutica contra el Alzheimer en la que las propias reacciones de las células del paciente autorregulan las dosis del tratamiento de forma dinámica y personalizada, dando a conocer que el uso en humanos de esta terapia aún está muy lejos, los investigadores apuntan al empleo de astrocitos a partir de células madre pluripotentes inducidas como una prometedora estrategia terapéutica que podría explorarse potencialmente con su estudio.

### **Cultivos 3d para entender el Alzheimer**

Regemat (2021). Un equipo de científicos del Instituto de Investigación de la Fundación Células Madre de Nueva York ha conseguido llevar cultivos neuronales bidimensionales poco funcionales para estudios in vitro hacia las estructuras tridimensionales 3D y con esto se pretende llevar la neurodegeneración a una placa de cultivo a partir de la reprogramación de células pluripotentes inducidas hacia neuronas y otras posibles células cerebrales desde células de la piel del paciente o muestras de sangre.

La presente investigación tiene un alcance correlacional y descriptivo; correlacional por estar relacionada la enfermedad del Alzheimer con las células madre pluripotentes inducidas y descriptivo por entrar en la tarea de caracterizar el objetivo de estudio de dichas células. Es por ello por lo que se utilizó como técnica el análisis documental en donde se recopiló información mediante la revisión sistemática de la literatura de documentos académicos y científicos, cuyos autores son científicos de alto reconocimiento.

La investigación tiene un paradigma cualitativo ya que está centrado en detallar los avances que se han obtenido de las células madre pluripotentes inducidas con respecto al Alzheimer. Según Villa (2015) La investigación cualitativa es aquella que utiliza preferente y exclusivamente información de tipo cualitativo y cuyo análisis se dirige a lograr descripciones detalladas de los fenómenos estudiados.

### **Resultados**

El dinamismo de las células madre con pluripotencia inducida genera el interés en el campo investigativo para su estudio minucioso como posibles soluciones terapéuticas con diferentes modelos de tratamientos en la enfermedad y con el mismo objetivo a llegar, producir neuronas de igual base genética a la del paciente con alzhéimer. La presente investigación tuvo como propuesta

dar a conocer el cómo las células madre pluripotentes inducidas pueden ayudar a encontrar un tratamiento efectivo para la enfermedad del Alzheimer.

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa irreversible cuya frecuencia aumenta con la edad. Es una de las demencias más frecuente en mayores de 65 años que se caracteriza por presentar como síntoma principal la pérdida de la memoria. A su vez, existen dos formas principales de la enfermedad: la familiar, poco habitual y determinada genéticamente, y la no familiar o esporádica, que es la que afecta a más del 95 por ciento de los pacientes. Si bien la variante familiar o genética es menos frecuente, su estudio puede brindar claves muy importantes para comprender la enfermedad.

Ledesma, J. S. (2021). Un grupo de investigadores del Laboratorio de Investigación Aplicada a Neurociencias (LIAN) de Fleni logró desarrollar un modelo in vitro de la enfermedad de Alzheimer hereditaria a partir de las células de un paciente. Se trata de un avance de gran importancia, ya que en un futuro podría ser una herramienta muy útil para investigar y probar tratamientos para esta demencia. Durante mucho tiempo, los únicos modelos disponibles para estas investigaciones eran los animales de laboratorio. Sin embargo, en la actualidad, los científicos trabajan cada vez más con modelos creados a partir de células madre pluripotentes inducidas que es lo que hizo el grupo de investigadores del LIAN, para desarrollar un modelo in vitro de enfermedad de Alzheimer hereditaria.

“El tema de la modelización de las enfermedades, es decir, con qué modelo cuento para investigar y ensayar distintos recursos diagnósticos y terapéuticos sin tener que hacerlo inicialmente en un ser humano, es un tema crítico para la medicina. Y este modelo es una posibilidad para esto”, explicó el doctor Gustavo Sevlever, director de Docencia e Investigación en Fleni.

El próximo paso para los investigadores de Fleni es fabricar células madre neurales y organoides cerebrales (cultivos tridimensionales) a partir de las células madre pluripotentes inducidas para avanzar con las investigaciones. Luego, junto con la tecnología de edición genómica dirigida, se buscará revertir la mutación para dilucidar si esta mutación recientemente reportada está asociada al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Esto permitirá establecer de qué forma las alteraciones genéticas impactan en el desencadenamiento de la enfermedad y en la respuesta a un determinado tratamiento.

### **Conclusiones**

El mejor método para reprogramación celular es el de reprogramación por proteínas recombinantes debido a que las proteínas son capaces de atravesar la membrana celular y nuclear para obtener células madre pluripotentes inducidas, sin ningún tipo de riesgo médico.

El impacto científico que tendría el ayudar a las personas con la enfermedad del Alzheimer aumentando así el tiempo de lucidez de estas, con las células pluripotentes inducidas es el gran aporte teórico de nuevos conocimientos como resultado de un largo proceso investigativo.

Las células madre pluripotentes inducidas tienen beneficios a corto plazo debido que, al formar nuevas neuronas, trasplantarlas al cerebro de un paciente con Alzheimer para crear neuronas nuevas y sanas no es simple. Insertar nuevas células en un cerebro con Alzheimer no solucionará el problema de las neuronas que están muriendo, sólo retrasa la enfermedad un aproximado de 5 años, esto significaría un aumento en la calidad de vida del paciente.

Uno de los problemas de la clínica actual es la falta de fármacos para la enfermedad de Alzheimer y el gasto que se genera en producir fármacos que fallan en los distintos estadios clínicos. Esto imita de cierta manera lo que ocurre en el paciente. Sirve como complemento de los modelos existentes. Esa es una de las potencialidades que tiene este proyecto más a futuro.

Pese a que no han obtenido una cura definitiva, se continúan las investigaciones de avances en estas células inducidas en el Alzheimer; asimismo, se espera que en algún momento dichas células logren reemplazar en su totalidad las neuronas dañadas o por otro lado, que se estudie a profundidad a las mismas para poder así descubrir la etiopatogenia de la enfermedad logrando así encontrar una cura efectiva que ayude a mejorar la calidad de vida de los pacientes ancianos.

### Referencias bibliográficas

- BrightFocus Foundation*. (20 de octubre del 2021). La Progresión de la Enfermedad de Alzheimer. Recuperado de <https://www.brightfocus.org/espanol/alzheimer/la-progresion-de-la-enfermedad-de-alzheimer>
- Chaparo O, Beltrán O. (11 de diciembre del 2009). Reprogramación nuclear y células pluripotentes inducidas. *Revista Med*. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v17n2/v17n2a09.pdf>
- Ledesma, J. S. (22 de septiembre del 2021). *logró crear un modelo in vitro de la enfermedad de Alzheimer hereditaria*. Fleni. Recuperado de <https://www.fleni.org.ar/novedades/fleni-logro-crear-un-modelo-in-vitro-de-la-enfermedad-de-alzheimer-hereditaria/>
- Eurostemcell. (20 de octubre del 2016). La enfermedad de Alzheimer: ¿cómo podrían ayudar las células madre?. Eurostemcell. Recuperado de <https://www.eurostemcell.org/es/la-enfermedad-de-alzheimer-como-podrian-ayudar-las-celulas-madre>
- Regemat. (28 de noviembre del 2021). Células madre pluripotenciales inducidas (iPSCs) usando bioimpresión. Recuperado de <https://www.regemat3d.com/celulas-madre-pluripotentes-inducidas>
- Yamanaka, S. (25 de agosto del 2006). Inducción de células madre pluripotentes a partir de cultivos de fibroblastos adultos y embrionarios de ratón mediante factores definidos. *Science Direct*. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867406009767>
- Villa, A. (2015, March 3). *variables de Daniel Cauas*. Academia.edu. [https://www.academia.edu/11162820/variables\\_de\\_Daniel\\_Cauas](https://www.academia.edu/11162820/variables_de_Daniel_Cauas)