

Vida Científica

SEMBLANZAS DE LOS PREMIOS NOBEL

EN FISIOLÓGIA O MEDICINA 2012: CÉLULAS MADURAS PUEDEN SER REPROGRAMADAS HACIA CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES

¿QUÉ SON LAS CÉLULAS MADRE?

Existen varios tipos de células madre entre los que se encuentran las *células madre embrionarias* y las *adultas* o *somáticas*; todas ellas comparten una característica que las diferencia del resto de células de un organismo o individuo: son capaces de diferenciarse en un tipo celular especializado.

El carácter no especializado de las células madre y su potencial habilidad para diferenciarse en una célula con una función específica es muy importante. Existen dos propiedades únicas de las células madre que las convierten en herramientas útiles en el tratamiento de numerosas enfermedades y síndromes: la *auto-renovación* o *proliferación*, pueden renovarse indefinidamente y la *diferenciación*, tienen la habilidad especial de diferenciarse en células con características y funciones especializadas. Una célula madre puede crear células madre nuevas o convertirse en una célula más especializada, con un propósito específico. Sin embargo, no todas las células madre tienen la misma capacidad de diferenciación, hay células totipotentes (*ES*, *Embryonic Stem*), células madre embrionarias que son capaces de generar todos los tipos celulares diferenciados, células pluripotentes o pluripotentes inducidas (*iPS*, *induced Pluripotent Stem*), capaces de generar prácticamente todo tipo de tejidos y derivadas de una célula diana que inicialmente no era pluripotencial, células multipotentes, cuyo potencial de especialización se limita a una o más líneas celulares y son las encargadas de reemplazar células enfermas o de edad avanzada y células unipotentes con capacidad de diferenciarse en un solo tipo de célula o tejido. Mientras que las células madre embrionarias forman el embrión, las células madre adultas existen en todo el cuerpo después del desarrollo embrionario en diferentes tipos de tejido (médula ósea, vasos sanguíneos, etc...) y tienen más

restringida su capacidad para diferenciarse en función de su tejido de origen. Estas células multipotentes del organismo adulto constituyen un sistema de reparación, puesto que se pueden dividir en un número ilimitado para reponer otras células y se encargan de reparar los tejidos dañados.

La investigación con células madre embrionarias ha suscitado una gran polémica entre grupos políticos, religiosos, científicos y el público en general, debido al empleo de fetos para la obtención de las células madre embrionarias. A pesar de todo, no pueden negarse los beneficios que ha aportado el empleo de este tipo de células para tratar ciertas enfermedades y el gran avance que ha supuesto su utilización dentro del campo de la Medicina. El trasplante de médula ósea para tratar la leucemia se basa en la terapia con este tipo de células y fue uno de los primeros tratamientos con células madre. Además, se ha demostrado los beneficios del empleo de este tipo de células en el tratamiento de pacientes infectados con VIH [1].

El británico JOHN BERTRAND GURDON y el japonés SHINYA YAMANAKA (Figura 1) han sido galardonados con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2012 como reconocimiento por sus aportaciones a la reprogramación celular. El Instituto Karolinska de Suecia ha destacado su descubrimiento de que células maduras ya diferenciadas pueden ser reprogramadas hacia un estado de células madre pluripotenciales capaces de convertirse en cualquier otro tipo celular.

La creencia de que la especialización celular era unidireccional, quedó descartada cuando en 1962 el Dr. Gurdon consiguió clonar una rana a partir del núcleo de una célula intestinal madura trasplantado a un huevo no nucleado, demostrando que una célula ya diferenciada contenía la información necesaria para el desarrollo de un organismo completo. Más tarde, en el año 2006, el Dr. Yamanaka consiguió que una célula ya diferenciada, pasara a un estado pluripotencial, simplemente con la introducción de determinados factores de transcripción y sin la necesidad de manipular embriones. Las células resultantes se denominaron células Inducidas Multipotentes (*iPS*, *induced Pluripotent Stem*).



Figura 1. John Bertrand Gurdon y Shinya Yamanaka, ganadores del Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2012 por sus aportaciones a la reprogramación celular.

JOHN BERTRAND GURDON nació en Diphpenhall (Reino Unido) y en un principio se matriculó en la Universidad de Oxford para estudiar Filología Clásica, porque ni sus profesores ni su familia confiaban en sus aptitudes como científico. Finalmente, se licenció en Biología y pasó gran parte de su carrera investigadora en el Laboratorio de Biología Molecular de la Universidad de Cambridge (1971-83) y, posteriormente, en el Departamento de Zoología (desde 1983 hasta el momento actual). En 1989, fue miembro fundador y presidente del CRC Institute for Cell Biology and Cancer, ese mismo año recibió el Premio Wolf en Medicina y en 1995 fue condecorado con el título de

Caballero por la reina Isabel II de Inglaterra. En 2009 recibió el Premio Albert Lasker de investigación en Medicina básica. En trabajos previos al descubrimiento del Dr. Gurdon, ya se había comprobado que la transferencia de núcleos de embriones a huevos sin núcleo fertilizados en *rana pipiens*, permitía el desarrollo de renacuajos [2], pero no se conseguía el mismo resultado cuando se utilizaban núcleos procedentes de células más diferenciadas, por lo que se pensó que en los núcleos tenían lugar cambios irreversibles durante la diferenciación [3]. Sin embargo, Gurdon comprobó que al trasplantar núcleos procedentes de células intestinales diferenciadas de renacuajos de *Xenopus Laevis* a células a las que se les había eliminado el núcleo mediante radiación ultravioleta, se generaba un pequeño número de renacuajos. Aprovechando la tecnología desarrollada anteriormente [4] para distinguir las células derivadas de los núcleos trasplantados de las del embrión hospedador, demostró que la eficiencia de reprogramación nuclear aumentaba mediante la realización de trasplantes seriados [5]. El trabajo del galardonado concluyó, en contra de lo que se creía anteriormente, que los núcleos de células somáticas diferenciadas tenían el potencial para revertir a células pluripotenciales (Figura 2). En posteriores experimentos, el Dr. Gurdon empleó núcleos de ranas adultas para generar renacuajos.

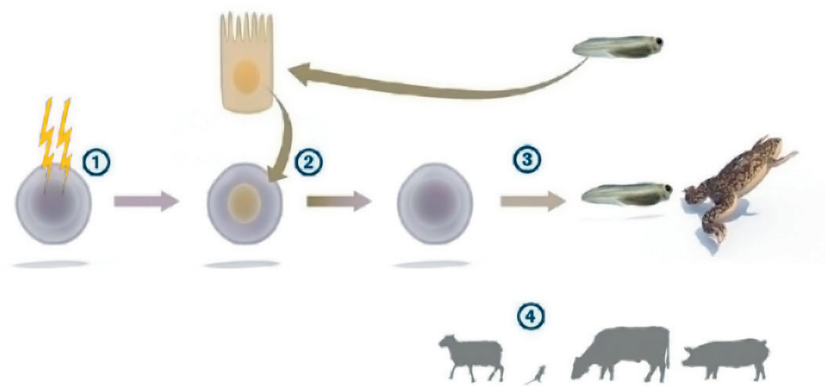


Figura 2. Estrategia empleada por el Dr. John B Gurdon para el desarrollo de un embrión de *Xenopus Laevis* con la información contenida en núcleos de células intestinales. Destrucción del núcleo de un huevo de rana mediante radiación UV (1), trasplante de un núcleo procedente de una célula epitelial intestinal de renacuajo (2), generación, en algunos casos, de un renacuajo que dará lugar a una rana adulta (3). La información genética necesaria para la generación de un individuo adulto permanece intacta en el núcleo de la célula donante. Posteriormente, se clonaron mamíferos mediante esta técnica (4).

El otro galardonado, SHINYA YAMANAKA, nació en Osaka en 1962, estudió Medicina en la Universidad de Kobe y fue médico residente de Cirugía Ortopédica en el Hospital Nacional de Osaka en 1993. Actualmente es Director del Centro iPS Cell Research and Application en la Universidad de Kioto (Japón) y profesor en el Institu-

te for Frontier Medical Sciences de esa misma universidad. También es investigador en el J. David Gladstone Institute y profesor de Anatomía en la Universidad de California en San Francisco.

Los experimentos de Gurdon revelaron que el núcleo de una célula diferenciada podía revertir a un estado in-

diferenciado. Sin embargo, aún se desconocía si era posible inducir a la reversión a una célula intacta diferenciada. En el laboratorio del Dr. Shinya Yamanaka se investigaban los factores que mantenían la pluripotencialidad de las células madre embrionarias (ES, Embryonic Stem), previamente aisladas de ratón por MARTIN EVANS (Premio Nobel en 2007) y comenzaron a trabajar en la inducción de la pluripotencialidad en células somáticas. Yamanaka había publicado previamente la capacidad de las células madre embrionarias para inducir pluripotencialidad mediante la fusión de células somáticas con células embrionarias [6] y, basándose en éstos y otros des-

cubrimientos, seleccionó 24 factores de transcripción como supuestos responsables de la inducción de la pluripotencialidad. Después de incorporar estos factores de transcripción a fibroblastos de ratón, el profesor Yamanaka observó que algunos de ellos formaban colonias con características similares a las células madre. Posteriormente, redujo a cuatro el número de factores de transcripción implicados en esta reversión (Myc, Oct4, Sox2, Klf4) (Figura 3) y denominó a estas células madre reprogramadas a partir de células somáticas diferenciadas, células pluripotentes o pluripotentes inducidas (iPS, induced Pluripotent Stem) [7].

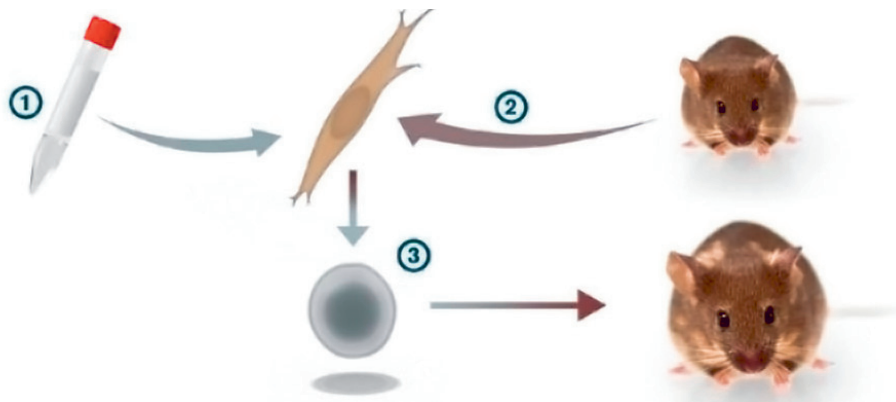


Figura 3. Estrategia empleada por el Dr. Shinya Yamanaka para la reversión a la pluripotencialidad de células somáticas diferenciadas intactas. Incorporación de 4 factores de transcripción (Myc, Oct4, Sox2, Klf4) a fibroblastos de ratón (1), reversión de algunas colonias de estas células somáticas a células madre pluripotenciales (2) denominadas células Pluripotentes o Pluripotentes inducidas (iPS, induced Pluripotent Stem) (3).

Los hallazgos realizados por esos dos científicos han aportado datos esclarecedores sobre el desarrollo de los organismos y la especialización celular. De los resultados obtenidos en sus experimentos se deduce que las células maduras no están confinadas a un estado especializado, sino

que pueden ser reprogramadas para revertir a un estado inmaduro con las características propias de células madre pluripotenciales. Estos descubrimientos ofrecen nuevas oportunidades para el estudio de enfermedades y el desarrollo de nuevas terapias y métodos de diagnóstico (Figura 4).

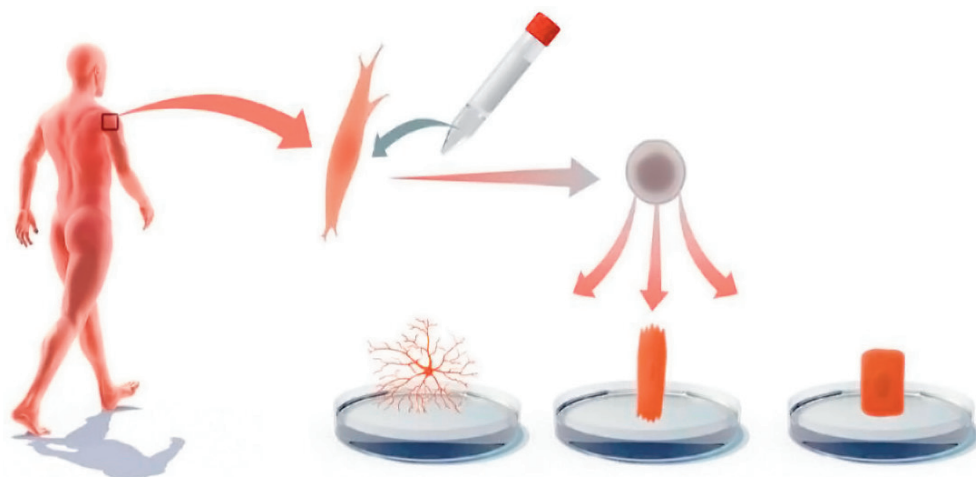


Figura 4. Células ya diferenciadas de un paciente con una determinada enfermedad, pueden ser reprogramadas para llegar a ser células pluripotentes o pluripotentes inducidas (iPS, induced Pluripotent Stem). Estas células madre resultantes pueden diferenciarse in vitro para la obtención de células especializadas y usarse como terapia contra la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA Y ENLACES

- [1] Lawrence, P. *et al.* Biol. Blood Marrow Transplant (in press).
- [2] Briggs, R. and King, T.J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **38**, 455-463 (1952).
- [3] Briggs, R. and King, T.J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **41**, 321-325 (1955).
- [4] Elsdale, T.R., Fischberg, M. & Smith, S. Exp. Cell Res., **14**, 642-643 (1958).
- [5] Gurdon, J.B. J. Embryol. Exp. Morph., **10**, 622-640 (1962).
- [6] Tada, M., Takahama, Y., Abe, K., Nakatsuji, N. & Tada, T. Curr. Biol., **11**, 1553-1558 (2001).
- [7] Takahashi, K. and Yamanaka, S. Cell, **126**, 663-676 (2006).
- [8] El Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2012 en Nobelprize.org:
http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2012/

Raquel Martín Folgar

Grupo de Biología

Dpto. de Física Matemática y de Fluidos