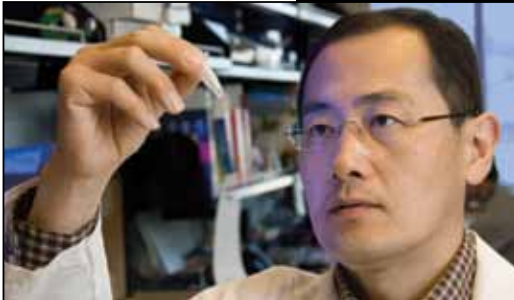


El Premio Nobel en fisiología o medicina 2012 reconoce a la reprogramación genómica como la base de la medicina regenerativa del futuro

Luis Covarrubias^a

Fotos: Gurdon: University of Cambridge; Gurdon Institute; Yamanaka: Gladstone Institutes/Chris Goodfellow



Shinya Yamanaka (arriba) y Sir John B. Gurdon (abajo)
en sus respectivos laboratorios.

Los nombres de los merecedores al Premio Nobel en Fisiología y Medicina, Dr. John Gurdon y Dr. Shinya Yamanaka, podrán no ser familiares para muchos, pero el área de su investigación seguro sí, pues ha sido tema recurrente de discusión a nivel científico, social e incluso político desde hace décadas, especialmente en los últimos 15 años. La reprogramación del genoma de células diferenciadas de mamíferos, rama filogenética a la que pertenecen los humanos, ha motivado la realización de libros y películas, debates en diferentes niveles de gobierno, declaraciones por parte de las Naciones Unidas, y hasta lo más deplorable de nuestra sociedad, la charlatanería y los fraudes. Sin lugar a dudas los

logros científicos del Dr. Gurdon y del Dr. Yamanaka representan avances de enorme trascendencia científica que consolidan de manera definitiva conceptos respecto a los mecanismos que guían la especialización de las células durante la formación de un organismo.

Al inicio de la década de los años sesenta, el Dr. Gurdon, mediante el trasplante de núcleos provenientes de células diferenciadas del adulto a ovocitos del sapo *Xenopus* a los que se les había eliminado su material genético, mostró evidencia contundente de que el proceso de diferenciación celular, hasta alcanzar la madurez presente en las células del adulto, no involucra alteraciones en el contenido y estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN, componente

^aInstituto de Biotecnología. UNAM. Cuernavaca, Morelos.

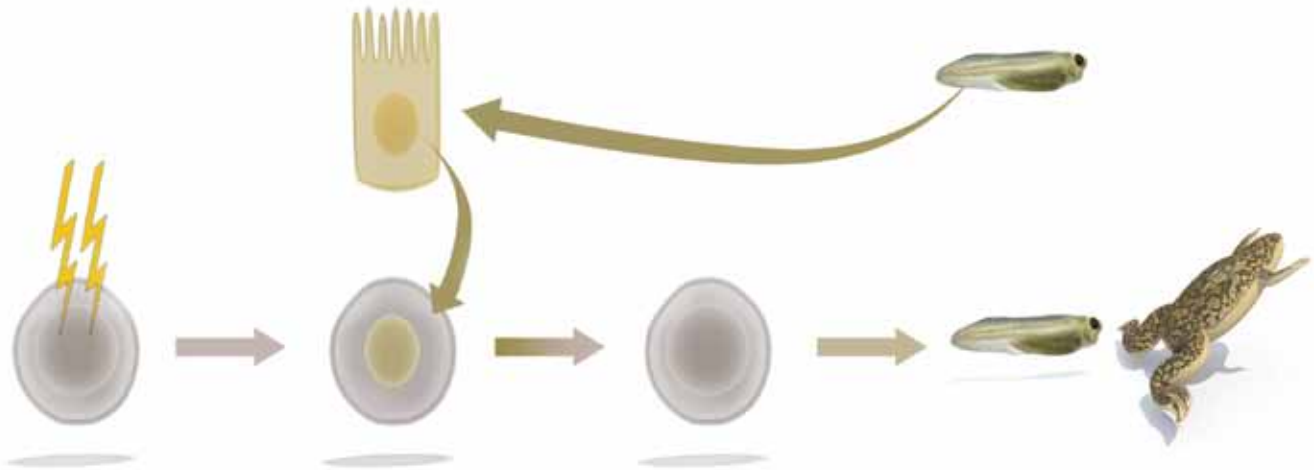


Figura 1. a) John B. Gurdon eliminó el núcleo de una célula huevo de la rana **b)** y lo reemplazó con el núcleo tomado de una célula especializada de un renacuajo. **c)** El huevo modificado se desarrolló como un renacuajo normal. Fuente: The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Ilustración: Mattias Karlén.

químico que constituye el genoma [conjunto de genes de un organismo]), y por tanto marca el nacimiento, ahora de moda, de la epigenética, donde el principio es que la diferencia entre las células no se debe a cambios estructurales en el genoma, sino a cambios en la actividad de sus unidades funcionales (p. ej., los genes) (**figura 1**).

A la generación de animales mediante transferencia nuclear se le conoce como “clonación de animales” pues implica que el producto o productos serían genéticamente idénticos al de las células de donde proviene el núcleo. Por décadas se intentó reproducir estas observaciones en los mamíferos y sólo se obtenían resultados parciales a partir de núcleos provenientes de células embrionarias. No obstante, estos resultados sirvieron para que desde la década de los sesenta surgieran rumores de que se había logrado clonar seres humanos.

Durante años, científicos intentaron producir mamíferos clonados, hubo por fraudes y algunos indicios que sugerían limitaciones biológicas para la clonación de las especies de esta rama de los vertebrados, hasta que, en 1997, el grupo del Dr. Ian Wilmut crea a la oveja Dolly por transferencia de núcleos de células adultas a ovocitos sin núcleo celular, por tanto sin genoma. Poco tiempo después se lograron clonar ratones, con lo que se confirmó

en mamíferos lo propuesto originalmente por el Dr. Gurdon. En este punto renace el debate sobre la posible clonación de seres humanos y pone en tela de juicio los pros y contras de la tecnología desarrollada, dejando de lado la trascendencia científica de los logros alcanzados.

En medio de este debate se fue fortaleciendo otro campo científico actualmente en boga: el de las células troncales (en inglés *stem cells*, también llamadas en español células madre). Sin lugar a dudas los avances en este campo fue tránsito obligado para generar el ámbito propicio para que el Dr. Yamanaka realizara su trascendente descubrimiento. Fuera de los avances en la caracterización de las células troncales embrionarias y adultas respecto a las propiedades que les permiten derivar en diversos tipos celulares, destacan la implementación de condiciones simples para cultivar, tanto de ratón como de humano, células troncales embrionarias pluripotentes (i.e., las que pueden derivar a todos los tipos celulares del organismo adulto) y la identificación de genes que pueden ser relevantes para mantener su estado pluripotente.

Con base en esto, el Dr. Yamanaka demostró en su publicación en el 2006 que basta con forzar la activación de 4 de esos genes (*Oct4*, *Sox2*, *Klf4* y *Myc*) para regresar el estado de actividad génica

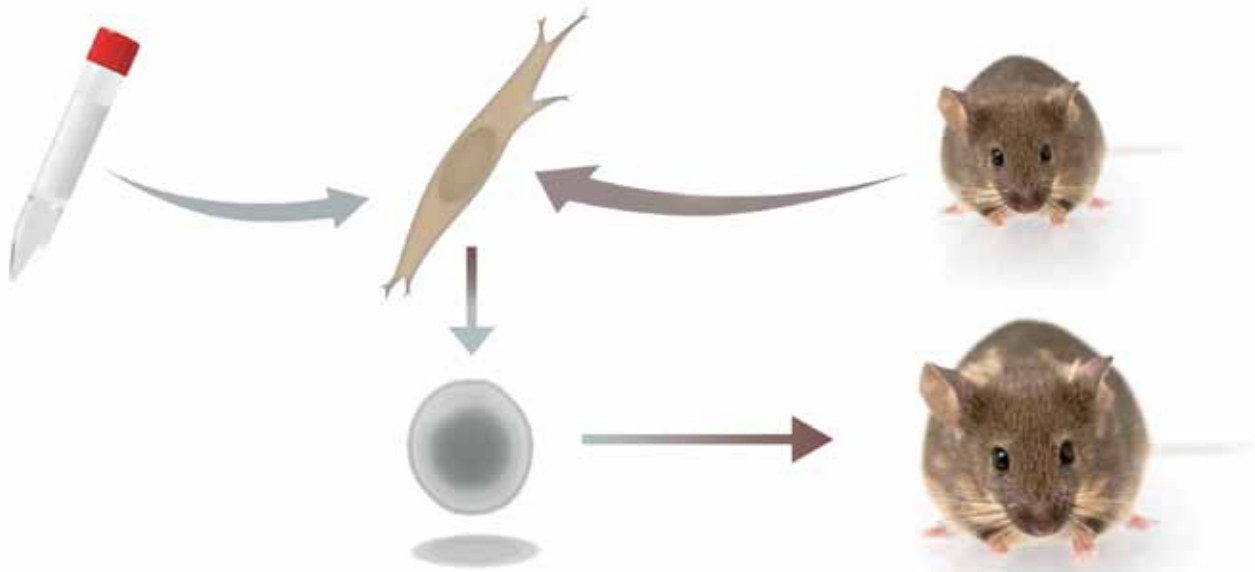


Figura 2. Shinya Yamanaka estudió los genes que son importantes para la función de las células madre. **a)** Cuando transfirió cuatro genes **b)** en células tomadas de la piel, **c)** éstas fueron reprogramadas en células madre pluripotentes que podrían convertirse en todos los tipos celulares de un ratón adulto. Las llamó células troncales pluripotentes inducidas (iPS). Fuente: The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Ilustración: Mattias Karlén.

de una célula especializada, tanto de ratón como de humano, hacia el estado de actividad génica de una célula totalmente indiferenciada como son las pluripotentes (**figura 2**). A las células pluripotentes que derivan de este fenómeno artificial de reprogramación el Dr. Yamanaka les denominó células troncales pluripotentes inducidas (células iPS, por sus siglas en inglés). Antes de este descubrimiento, un dogma de la biología del desarrollo era que el proceso de diferenciación celular es irreversible, en especial en animales superiores, y que sólo en condiciones excepcionales, como pudieran ser durante la regeneración de las extremidades de algunos vertebrados o por efecto de múltiples factores presentes en ovocitos sobre el núcleo diferenciado (p. ej., experimentos del Dr. Gurdon), la actividad del genoma de una célula diferenciada podía regresar a un estado anterior.

Los experimentos del Dr. Yamanaka mostraron una reversión extrema en un plato de cultivo, desde las células más especializadas hasta la célula más indiferenciada, indicando que el genoma de una célula especializada no está “sellado” y, por tanto, debe haber mecanismos que asegu-

ren su estabilidad a lo largo de la vida del organismo adulto. Los genes que utilizó el Dr. Yamanaka para reprogramar codifican para factores que regulan la actividad de otros genes en el núcleo celular, conocidos como factores de transcripción, por lo que, desde este punto de vista, el hecho de que un factor de este tipo cambiara la actividad de muchos genes no fue del todo novedoso.

La diferenciación inducida por factores de transcripción había propuesto con base en evidencia experimental ya la idea de genes reguladores maestros capaces de guiar el destino celular en el proceso de especialización. No obstante, pocos factores en forma individual mostraron esta característica, por lo que la propuesta maduró hasta considerar más bien que el destino celular está definido por una combinación de factores de transcripción que, en conjunto, generan circuitos regulatorios que afectan de manera global la actividad genómica. Los experimentos del Dr. Yamanaka pusieron a prueba esta idea, pero además demostraron que estos circuitos regulatorios se pueden generar por encima de los sistemas de regulación génica que determinan un estado avanzado de diferenciación. Actualmente, con base en este principio, además se ha logrado “transdiferenciar”, es decir, convertir un tipo celular (p. ej., de la piel) a otro (p. ej., neurona del cerebro).



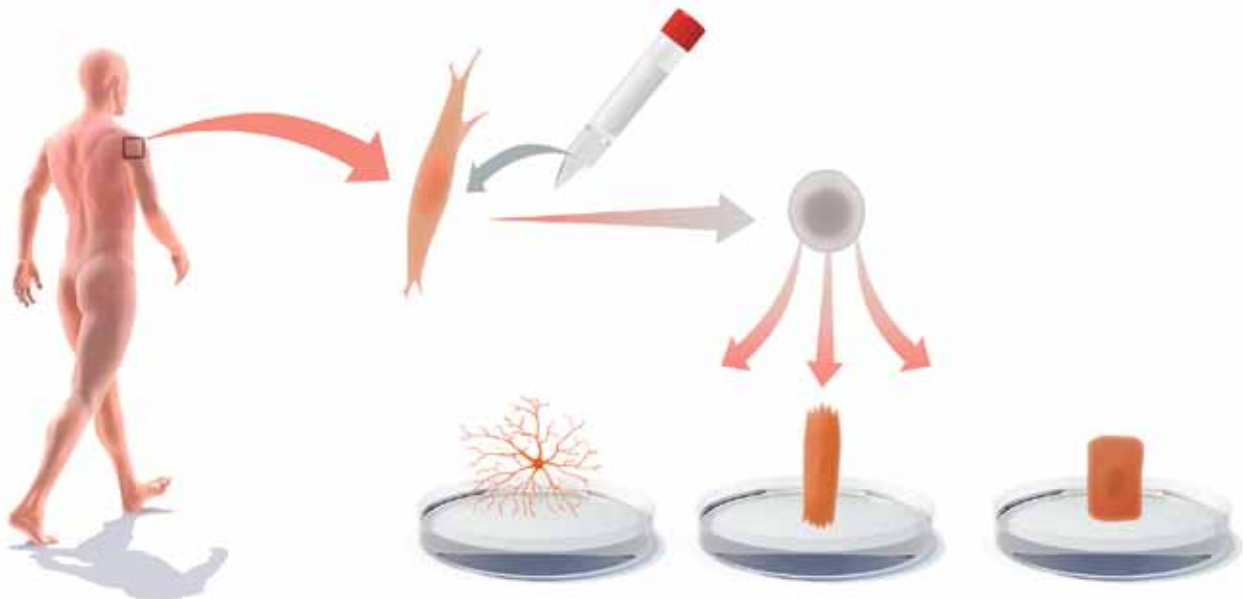


Figura 3. Las células iPS ahora pueden ser generadas a partir de seres humanos, incluyendo pacientes enfermos. Las células maduras, incluyendo nervios, el corazón y las células del hígado se pueden derivar de estas células iPS, lo que permite a los científicos estudiar con nuevas maneras los mecanismos de la enfermedad. Fuente: The Nobel Committee for Physiology or Medicine. Ilustración: Mattias Karlén.

El área de reprogramación genómica iniciada por los experimentos del Dr. Gurdon recibió 2 “chispas”, una por el Dr. Wilmut y otra por el Dr. Yamanaka; especialmente esta

última culminó en una gran “explosión” que de manera patente cambió el rumbo de varias ramas de la investigación en biología y medicina. La robustez del procedimiento implementado por el grupo del Dr. Yamanaka, a diferencia de

la clonación de mamíferos por transferencia nuclear, hizo posible que en muy poco tiempo muchos laboratorios reprodujeran sus observaciones y el impacto se reflejara sólo 6 años después con el Premio Nobel en Fisiología o Medicina. El aún enigmático fenómeno de reprogramación ha ido más allá de su contribución científica, y ha estimulado a muchos grupos de investigación a deri-

var células iPS de pacientes humanos y mostrar el potencial médico de ellas (**figura 3**).

Antes del sorprendente trabajo presentado por el Dr. Yamanaka, varios investigadores habían propuesto que las células troncales pluripotentes, al ser fácilmente mantenidas en cultivo y contar con una capacidad amplia de diferenciación eran, si no la mejor, una de las mejores opciones para obtener un número ilimitado de las células necesarias para tratar enfermedades degenerativas, como la enfermedad de Alzheimer y la diabetes tipo 1, entre muchas otras. Poco tiempo después de demostrar que la clonación de mamíferos era posible, se propuso la “transferencia nuclear terapéutica” como un medio para obtener células troncales pluripotentes a partir de células especializadas del propio paciente; el procedimiento no implicaba de ninguna forma la clonación de un ser humano (entendido como aquel individuo que ya realiza funciones básicas del organismo adulto), no obstante, generó un debate sobre si el procedimiento sería éticamente aceptable pues involucraba la clonación de un embrión humano. El impacto de la reprogramación mediante factores

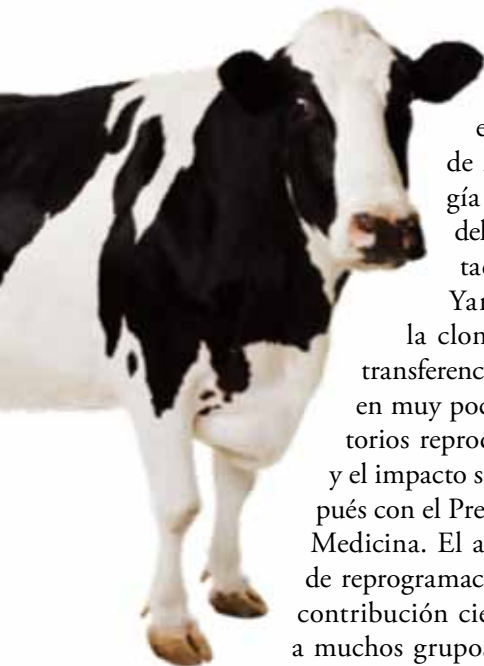




Foto: Archivo

Durante años, científicos intentaron producir mamíferos clonados, hasta que, en 1997, el grupo del Dr. Ian Wilmut crea a la oveja Dolly por transferencia de núcleos de células adultas a ovocitos sin núcleo celular, por tanto sin genoma. Poco después se lograron clonar ratones, con lo que se confirmó en mamíferos lo propuesto originalmente por el Dr. Gurdon.

de transcripción demostrada por el Dr. Yamanaka en este ámbito fue mayor, pues hace factible derivar células troncales pluripotentes desde un paciente sin pasar en ningún momento por la generación de un embrión humano, lo que algunos pensaban imposible de lograr. Esto redujo la intensidad del debate respecto al uso de células troncales pluripotentes para la terapia celular, considerando además que a la fecha no se ha logrado clonar ningún embrión humano.

La aplicación terapéutica de las células iPS todavía necesita de más investigación, especialmente en cuanto a definir las condiciones para promover su diferenciación específica eficiente hacia los tipos celulares requeridos por un paciente; no obstante, gracias a los estudios del Dr. Gurdon y el Dr. Yamanaka, las promesas terapéuticas de la llamada “medicina regenerativa” nunca habían estado tan cerca. Mientras tanto, la derivación de células iPS de pacientes ya ha mostrado otra aplicación de relevancia médica: las células especializadas (p. ej., neuronas) derivadas de iPS provenientes de un paciente (p. ej., que sufre la enfermedad de Parkinson) muestran deficiencias que, por un lado, permiten estudiar la enfermedad humana en detalle y, por otro, desarrollar los fármacos más adecuados para tratarla, e incluso ayudar a definir aquellos más efectivos para un paciente en particular.

La reprogramación aviva la imaginación a tal grado que puede ser tentador para pacientes y médicos usar terapias basadas en el uso de las células troncales derivadas de este proceso. La sociedad ya vive una situación complicada con el uso prematuro de células troncales de diversas fuentes en el tratamiento de algunas enfermedades alrededor del mundo, donde la ética y la efectividad son los elementos que deben juzgarse críticamente. Por tanto, es importante que los médicos en general y en especial los jóvenes en formación aprecien el reconocimiento que da la Fundación Nobel a este campo, como un indicativo del gran avance y el alto impacto en la medicina del futuro, pero no como el nacimiento de terapias celulares listas para usarse. El paciente, por otro lado, debe estar bien informado de tal modo que pueda estimar el poder curativo y los riesgos de cualquier terapia celular, al considerar la fuente de origen de las células troncales y la enfermedad a tratar. En este contexto es imperativo que México invierta en la investigación asociada a la reprogramación y derivación de células troncales y su progenie, no sólo para contribuir en forma sólida, novedosa y responsable a su desarrollo, sino además como un medio para preparar a la sociedad y al gobierno a recibir nuevos tratamientos médicos conscientes de los beneficios y riesgos, y con la ética detrás de ellos. ●