

EDITORIAL

El Nobel de Medicina para las “células madre”

El pasado 10 de diciembre, coincidiendo con el aniversario de la muerte de Alfred Nobel, se entregaron la mayoría de los premios que la Academia sueca concede anualmente en honor del insigne químico, inventor y fabricante de armas. Los galardonados en la disciplina de Fisiología y Medicina fueron los doctores Shinya Yamanaka (japonés) y Sir John B. Gurdon (inglés) por los trabajos realizados con las llamadas “células madre”, si bien en distintas épocas y niveles de estudio. El primero consiguió los mayores éxitos de su trabajo en el año 2006, creando células madre a partir de células adultas, mientras que Gurdon fue un pionero en el uso de las técnicas de clonación, generando células madre en los años cincuenta y sesenta del pasado siglo.

En el comunicado que emitió la Asamblea Nobel para anunciar la concesión del Premio a primeros de octubre de 2012, se incluyen los aspectos más relevantes del trabajo de ambos científicos, por los que se han hecho acreedores al prestigioso galardón: “Por el descubrimiento de que las células maduras se pueden reprogramar para convertirse en pluripotentes”; Gurdon descubrió en 1962 que “la especialización de las células es reversible”, mientras que Yamanaka describió cuarenta años después, cómo las “células maduras intactas podían ser reprogramadas para convertirse en células madre”; estos avances “han creado nuevas oportunidades para investigar enfermedades y desarrollar métodos para diagnóstico y terapias”. En resumen, “estos descubrimientos han proporcionado nuevas herramientas a científicos de todo el mundo y han conducido a avances notables en muchas áreas de la medicina”, citando como ejemplo que “se pueden obtener células de la piel de pacientes con distintas enfermedades, se pueden reprogramar y examinar en el laboratorio para observar en qué difieren de las personas sanas... representan herramientas muy valiosas para comprender los mecanismos de las enfermedades y, por lo tanto, abren nuevas oportunidades para desarrollar tratamientos médicos”.

Gurdon y los primeros pasos de la clonación

Sir John B. Gurdon (Dippenhall, 1933) es profesor del Departamento de Zoología de la Universidad de Cambridge desde 1983 y miembro de la Royal Society de Londres desde 1971. Es uno de los biólogos más destacados del Reino Unido y ha sido galardonado con varios premios, entre ellos el Wolf de Medicina en 1989. En 1995 fue condecorado con el título de Caballero por la reina Isabel II

de Inglaterra. Su carrera brillante en la ciencia, no fue pronosticada en sus estudios de enseñanza secundaria por alguno de sus docentes, tal y como muestra el siguiente informe que emitió una de sus profesoras cuando Gurdon tenía quince años y que el científico conserva enmarcado en su mesa de trabajo: *“Creo que Gurdon tiene idea de convertirse en científico. Por lo que muestra en este momento, esto es bastante ridículo. Si no puede entender datos biológicos simples, no tendría ninguna oportunidad de hacer el trabajo de un especialista y sería una absoluta pérdida de tiempo tanto para él como para los que le enseñan”*.



El zoólogo británico John B. Gurdon (izda.) y el médico japonés Shinya Yamanaka (dcha.) merecedores del Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2012 por sus trabajos en “células madre”.

A pesar de ello, y tras algunos intentos de seguir una carrera en las fuerzas armadas, el sector financiero o incluso en el estudio de las lenguas clásicas (Latín y Griego) en el Colegio Christ Church, de Oxford, Gurdon llegó a estudiar Zoología en esta Universidad, comenzando posteriormente una productiva carrera investigadora, cuyos logros más importantes se plasmarían en la década de los sesenta del pasado siglo, cuando llegó a cuestionar el dogma establecido por entonces en biología sobre la unidireccionalidad del desarrollo de los organismos, según el cual biólogos y médicos pensaban que desde la concepción hasta la muerte, las células se transformaban dando lugar a determinados tejidos y órganos, y una vez transformadas, no podían volver atrás, es decir no podían reprogramarse. En sus experimentos, Gurdon extrajo el núcleo de un óvulo de rana y lo sustituyó por el núcleo de una célula intestinal tomada de un renacuajo; el ovocito modificado se desarrolló en un renacuajo normal, algo que no hubiera ocurrido si el desarrollo de un organismo fuera de una trayectoria única. Había reprogramado el óvulo y había mostrado que la especialización de las células es reversible.

Sus resultados fueron recibidos inicialmente con escepticismo por la comunidad científica, pero finalmente fueron aceptados, una vez que otros investigadores los confirmaron. A partir de entonces, los experimentos realizados en ranas fueron seguidos por otros trabajos de clonación en mamíferos, entre los que se incluyeron los renombrados de Ian Willmut, creador de la oveja Dolly en 1997, y pionero en la técnica de transferencia de núcleos de células somáticas (TNCs).

Yamanaka y las células iPS

Los trabajos de Gurdon implicaban la extracción de núcleos de células desarrolladas para introducirlos en otras; pero no aportaban respuestas a la pregunta de si sería posible convertir una célula adulta intacta en una célula pluripotente. Cuarenta años después, el médico japonés Yamanaka, galardonado también con el Premio Nobel de Fisiología de este año, fue capaz de responder a este interrogante. Shinya Yamanaka (Osaka, 1962), especialista en cirugía ortopédica, logró en 2006 generar células madre similares a las embrionarias, conocidas como “células madre pluripotentes inducidas” (iPS o CMPI), a partir de epitelio de ratones y un año después a partir de células de la piel humana.

Para el proceso de obtención de iPS, Yamanaka tomó células epiteliales cultivadas en laboratorio y les transfirió, por medio de virus, cuatro genes que codifican para los factores de transcripción Oct4, Sox2, Klf4 y c-Myc, seleccionados de entre veintiseis genes que se sabía que podían participar en la reprogramación celular. Los factores de transcripción son proteínas que intervienen en el proceso de copia del DNA a RNA; éstos, en concreto, están presentes en las células embrionarias de forma natural y, si bien no se conoce exactamente cómo funcionan en la reprogramación de las iPS (los genes insertados podrían constituir un circuito regulador central o podrían activar otros genes), lo cierto es que su inclusión dentro de las células epiteliales transforman a éstas en células madre a las pocas semanas de su inserción.

Unos meses después del 2006, otros grupos de investigación, incluido el del propio Yamanaka, publicaron la obtención de iPSs a partir de células de prepucio de neonato y de células de la epidermis y de tejido articular de adultos. La técnica, aunque hasta ahora es ineficiente (menos del 1% de las células llegan a ser pluripotentes), se considera que es una vía rápida para obtener células adecuadas para la investigación de enfermedades y de medicina regenerativa.

La obtención de células iPS presenta una serie de ventajas e inconvenientes en su aplicación terapéutica. Entre las primeras se encuentra el

hecho de que no solo prescinde del uso de embriones humanos (más escaso, ya que las células madre embrionarias humanas se obtienen de embriones sobrantes donados por parejas que se han sometido a programas de fecundación in vitro), sino que además permite generar células pluripotentes totalmente compatibles con el paciente, lo que reduce el riesgo de rechazo. Otra ventaja radica en la posibilidad de curar las enfermedades genéticas, ya que mediante terapia génica se pueden reparar in vitro las mutaciones o suministrar copias corregidas del gen mutado, con lo que se producen células sanas para el trasplante. Uno de los inconvenientes se encuentra en el propio vehículo de introducción de los genes, ya que éstos se integran en el genoma y modifican el material genético; además, las células iPS podrían guardar cierta memoria epigenética de la célula a partir de la cual se obtuvieron y ser menos eficaces en la producción de células diferenciadas distintas a las del origen, esto es, podrían regresar al tipo de célula que anteriormente formaban. Por otra parte, la reprogramación crea estrés celular, que puede llevar a la acumulación de mutaciones en el genoma y se desconoce, en el momento actual, la naturaleza de las variaciones que pueden ocurrir en éstas células durante el cultivo prolongado y la diferenciación.

Como reconoce el bioquímico español Juan Carlos Ispizúa, experto en células madre y en medicina regenerativa, “es difícil predecir las consecuencias de esas manipulaciones en la seguridad de las terapias y también se ignora si las CMPI resultan menos seguras que las embrionarias, un conocimiento que será esencial para valorar los riesgos de la terapia con células pluripotentes”. Con todo, no cabe duda que los trabajos de Yamanaka, y los anteriores de Gurdon han contribuido a dar un paso gigante en la comprensión del desarrollo de las células y los organismos y en la aplicación de las células pluripotentes en el campo de la medicina, algo, que como se indicó al comienzo de este artículo, les ha hecho merecedores del Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2012.

Javier Rúa