



Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2012

Manipulando la diferenciación celular: retorno al pasado

El día 8 de Octubre de este año 2012 que ya está por acabar, el Profesor Göran K. Hansson, Secretario del Comité Nobel en Fisiología y Medicina, anunciaba en Estocolmo que Sir John B. Gurdon (Reino Unido) y Shinya Yamanaka (Japón) acababan de ser galardonados con el codiciado premio por "el descubrimiento de que las células maduras (somáticas) pueden ser reprogramadas para transformarse en células pluripotentes".

El Comité Nobel ha querido enfatizar el hecho de que estos descubrimientos "han cambiado la forma en la que entendemos cómo las células de nuestro cuerpo se especializan, proviendo nuevas herramientas para el desarrollo de nuevos fármacos y el estudio de enfermedades".



El término técnico que se usa para denominar el proceso de especialización celular es *diferenciación*. Los mecanismos celulares y moleculares que determinan la diferenciación de una célula han sido, desde hace más de dos siglos, uno de los principales objetos de estudio

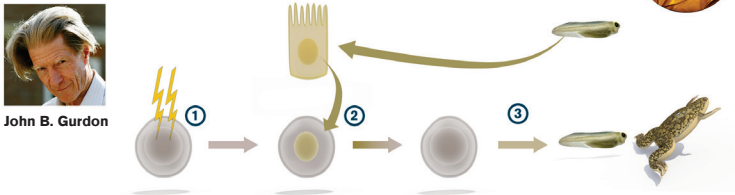
de la Biología y muy especialmente de la Embriología y la Biología del Desarrollo. Conceptualmente la diferenciación celular es mucho más compleja de lo que parece

experimentales que se usan para ponerla a prueba, ya que es necesario definir a la célula estrictamente bajo las condiciones generadas en el laboratorio. Tanto es así que son

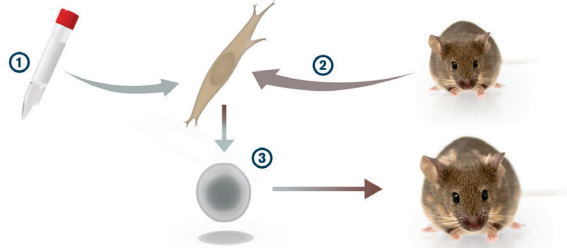

legión los estudios que analizan la diferenciación de diferentes tipos celulares en función de las señales que recibe del medio así como la posible reversión de su fenotipo durante el desarrollo embrionario. En 1991, J.M.W. Slack, en su célebre libro *Del huevo al embrión*, redefinió los términos de especificación y determinación, que habían sido usados para nombrar el fenómeno de diferenciación celular por muchos científicos célebres como Hans Spemann o Conrad Waddington, con la intención de hacer referencia a dos estadios sucesivos del proceso de diferenciación celular. Slack definió el primero de ellos como reversible y dependiente de las señales del medio en el que vive la célula y el segundo como irreversible e independiente de la información extracelular que

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012

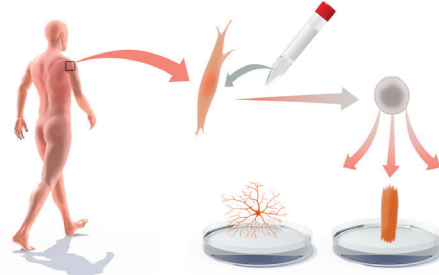





John B. Gurdon eliminated the nucleus of a frog egg cell (1) and replaced it with the nucleus from a specialised cell taken from a tadpole (2). The modified egg developed into a normal tadpole (3). Subsequent nuclear transfer experiments have generated cloned mammals (4).

Shinya Yamanaka studied genes that are important for stem cell function. When he transferred four such genes (1) into cells taken from the skin (2), they were reprogrammed into pluripotent stem cells (3) that could develop into all cell types of an adult mouse. He named these cells induced pluripotent stem (iPS) cells.



iPS cells can now be generated from humans, including patients with disease. Mature cells including nerve, heart and liver cells can be derived from these iPS cells, thereby allowing scientists to study disease mechanisms in new ways.

© 2012 The Nobel Committee for Physiology or Medicine
The Nobel Prize® and the Nobel Prize® medal design mark are registered trademarks of the Nobel Foundation
Illustration and layout: Mattias Karlén

a simple vista. El estudio de la diferenciación celular, y por lo tanto de la capacidad de un tipo celular para dar lugar a otro diferente, está muy limitada por el marco de los diseños

de ellos como reversible y dependiente de las señales del medio en el que vive la célula y el segundo como irreversible e independiente de la información extracelular que

Fuente de la ilustración: Comunicado de prensa de la Asamblea Nobel del Instituto Karolinska informando de la concesión del Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2012



recibe (1). Esta concepción del proceso de diferenciación celular como un evento ciertamente lineal hunde sus raíces en el concepto de paisaje epigenético del propio Conrad Waddington, que de hecho ha sido utilizado por el Comité Nobel para ilustrar los méritos científicos de Gurdon y Yamanaka. Pero si bien es cierto que las controversias acerca de la diferenciación celular durante el desarrollo embrionario parecían (y parecen) interminables, hasta los trabajos de J.B. Gurdon algo estaba claro: una célula somática adulta no podía recorrer el camino de la diferenciación de forma inversa, es de-

Haldane (1892-1964) fue el primero en referirse a los sapos procedentes de la transferencia nuclear como clones (del griego κλών, vástago o descendiente) casi al tiempo que se burlaba de la enfermedad que lo llevaría a la tumba en pocos meses (uno de sus últimos artículos llevaba por título *El cáncer es una cosa divertida*).

Más de cuarenta años después Shinya Yamanaka, que nació en Osaka (Japón) el mismo año en el que Gurdon completó su ciclo de experimentos sobre la transferencia nuclear (1962), demostraba que la

ción es implantado en una posición anormal puede provocar que el tejido circundante siga una vía de desarrollo que no corresponde a la de su mapa de destino", ver ref.1).

Entre los éxitos incontestables del procedimiento de Yamanaka están su gran reproducibilidad y el ser, en sí mismo, el origen de multitud de nuevas investigaciones. Así, muchos laboratorios estudian la reprogramación inducida de diferentes tipos de células somáticas, tratan de reducir o cambiar los factores con los que se inducen la reprogramación, estudian el perfil de



Figura 1: Sir John B. Gurdon (izquierda) y Shinya Yamanaka (derecha), laureados con el Premio Nobel en Medicina y Fisiología 2012

cir, era incapaz de volver a manifestar el amplio potencial de desarrollo que tenían sus progenitores celulares en el embrión temprano.

Entre 1958 y 1962 John B. Gurdon (1933, Dippenhall, Reino Unido) demostró que la transferencia de núcleos de células somáticas diferenciadas a óvulos enucleados del sapo *Xenopus laevis* era capaz de generar nuevos individuos normales (2-3). Un experimento parecido había sido realizado por R. Briggs y T.J. King diez años antes transplantando núcleos de blástulas de *Rana pipiens* en óvulos sin núcleo de la misma especie. Esta aproximación, aún siendo pionera, estaba lejos de identificar el *quid* de la cuestión ya que los núcleos celulares transferidos pertenecían a células embrionarias no diferenciadas (4). El célebre científico J.B.S.

transfección celular conjunta de cuatro factores de transcripción definidos (los ahora llamados *factores Yamanaka*, Oct3, Klf4, Sox2 y c-myc, todos ellos esenciales para el correcto desarrollo embrionario) era capaz de revertir el estado de células diferenciadas de la piel - fibroblastos dérmicos- transformándolas en células madre pluripotentes a las que se ha dado en llamar *células pluripotentes inducidas* (en inglés *induced pluripotent stem cells* o iPS) (5-6). Este proceso, que permitía a las células 'retornar a su pasado' casi como si fuesen Robert Mitchum en la célebre película de Jacques Torneur (1947), recibió el nombre de *reprogramación celular*. Curiosamente, J.M.W. Slack ya había utilizado el término antes en un contexto parecido (*"Un cuarto tipo de fenómeno...es la reprogramación inductiva. Si un centro de señaliza-*

metilación del ADN de estas células comparándolo con el de con otros tipos de células madre o analizan los posibles efectos adversos del uso de estas células en terapias de sustitución celular, siendo el cáncer el más preocupante de todos.

Parece inevitable que los premios Nobel estén adornados con algún tipo de polémica. Por lo habitual ésta suele sobrepasar la cabeza de los galardonados con el Nobel de literatura, pero este año es el premio a Gurdon y Yamanaka el que ha levantado algunas protestas. Entre ellas, merecen citarse aquí las aireadas por diversos medios, que muestran su disconformidad por la exclusión del premio de dos reconocidos investigadores, Ian Wilmut y Jim Thomson. Wilmut es el "padre" de la oveja *Dolly*, el primer mamífero clonado de una célula adulta. El

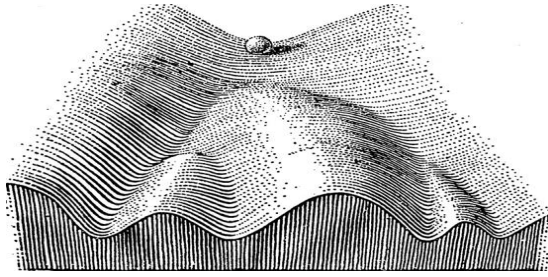


Figura 2: Representación del paisaje epigenético según el propio Conrad Waddington. El dibujo ilustra de forma muy sencilla los posibles recorridos de una célula pluripotente (la esfera en la parte alta del dibujo) hasta diferenciarse en un tipo celular concreto ("valles" de la parte baja del dibujo). Observese que: 1) el destino final puede cambiar dependiendo de que valles elija la célula para desplazarse; 2) los pliegues del terreno evitan que células diferenciadas puedan transitar libremente entre un estado y otro; c) el desplazamiento de la célula es siempre a favor de un gradiente genético (gravitatorio en el caso de la metáfora de Waddington).

segundo, menos conocido por el público en general, pero mucho más importante desde mi punto de vista, especialmente en el contexto del premio que aquí se glosa, fue el primer científico en derivar células madre embrionarias de blastocistos humanos (7), además de haber publicado independientemente su propio procedimiento de reprogramación de células adultas humanas el mismo año que Yamanaka (8).

Por si fuera poco, Rong Xiang Xu, un controvertido científico con trabajos en el campo de la medicina regenerativa y múltiples patentes relacionadas con la terapia celular de la piel, acaba de demandar al Comité Nobel en un tribunal del condado de Orange (California, USA) por premiar a Gurdon y Yamanaka poniendo en tela de juicio su propia reputación. Según Xu, sus trabajos de principios de los años 90 establecían claramente "la cien-

cia regenerativa del cuerpo humano" al demostrar que era posible retrotraer diferentes tipos celulares adultos a un estado pluripotente sin necesidad de utilizar métodos de ingeniería genética (9). La demanda de Xu está, indudablemente, traída por los pelos y ya que he citado antes un clásico del cine negro espero que se me perdone la broma si digo que el principal argumento de R.X. Xu a mí me recuerda al de "Regreso al futuro" (Robert Zemeckis, 1985), inmortal reliquia cinematográfica para adolescentes de los ochenta. Sin embargo, el "caso Xu" pone de manifiesto la complejidad casi metafísica de los conceptos de diferenciación y reprogramación celular, así como la innecesaria tibieza del Comité Nobel al indicar que el premio en Medicina y Fisiología de este año 2012 también reconoce, especialmente en el caso de Yamanaka, el descubrimiento de un protocolo experimental concreto.

Para más detalles sobre los premios Nobel de 2012 sugerimos visitar la página de la Fundación Nobel: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2012/.

97

Bibliografía citada:

1. SLACK, J.M.W. 1991. From Egg to Embryo. Cambridge University Press (segunda edición).
2. GURDON, J.B. et al. 1958. Sexually mature individuals of *Xenopus laevis* from the transplantation of single somatic nuclei. *Nature* 182:64-65.
3. GURDON, J.B. 1962. The Developmental Capacity of Nuclei taken from Intestinal Epithelium Cells of Feeding Tadpoles. *Journal of Embryology and Experimental Morphology* 10:1622-640.
4. BRIGGS, R. & KING, T.J. 1952. Transplantation of living nuclei from blastula cells into enucleated frogs' eggs. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 38: 455-463.
5. TAKAHASHI, K. & YAMANAKA, S. 2006. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* 126: 663-676.
6. TAKAHASHI, K. et al. 2007. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell* 131:861-872.
7. THOMSON, J.A. et al. 1998. Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. *Science* 282:1145-1147.
8. YU, J. et al. 2007. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 318:1917-1920.
9. XU, R.X. et al. (eds.). 2004. Burns regenerative medicine and therapy. Karger (primera edición).