

## *EL PREMIO NOBEL DE MEDICINA 2012 EN DOS VERTIENTES, LA CLONACIÓN POR TRANSFERENCIA NUCLEAR Y LA OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE A PARTIR DE CÉLULAS ADULTAS*

El Premio Nobel de Medicina en su edición de 2012 fue otorgado a los investigadores John Gurdon, biólogo del Instituto Gurdon, ubicado en Cambridge, Inglaterra y al médico Shinya Yamanaka de la Universidad de Kyoto en Japón.

El descubrimiento de John Gurdon El mérito del profesor Gurdon fue la realización de la primera clonación de una rana (*Xenopus levis*) por transferencia nuclear de una de sus células adultas en el año 1967, utilizando el núcleo de una célula epitelial de la rana adulta, extraído con una micropipeta que luego insertó en el oocito de otra rana a la cual se le había eliminado su propio núcleo.<sup>1,2</sup> Gurdon sorprendió a la comunidad científica con este experimento, ahora convertido en un concepto clásico de la biología. Posteriormente, basado en este principio, fue practicada la clonación de un mamífero; la conocidísima oveja Dol y, hallazgo obtenido por el investigador Ian Wilmut en Inglaterra. En este último tipo de experimento es necesario un impulso eléctrico o un estímulo químico enviado al óvulo que contiene el núcleo de otra célula para disparar la replicación celular que dará origen a un embrión; obviamente este experimento es extremadamente más complejo porque se requiere de un útero receptor preparado hormonalmente para lograr la implantación y desarrollo del ejemplar clonado. John Gurdon obtuvo su doctorado en la Universidad de Oxford (Inglaterra), luego realizó un postdoctorado en el Instituto de Tecnología de California (Caltech, EE UU) y posteriormente fue incorporado como profesor en la Universidad de Cambridge en 1972.

Curiosamente, en la escuela secundaria cuando Gurdon comentó que deseaba ser científico, fue considerado por uno de sus maestros como "es una persona de ideas ridículas, porque no escucha e insiste en hacer las cosas a su manera". Actualmente, J Gurdon dirige el *Wellcome Trust and Cancer Research UK Gordon Institute of Developmental Biology and Cancer Biology at the University of Cambridge-UK*. El descubrimiento de Shinya Yamanaka Hace varios años el Dr. Yamanaka logró producir células madre de ratones a partir de células adultas de la piel de este roedor, mediante la inserción de algunos genes que regresaban la célula adulta a su estado embrionario; algo realmente asombroso porque es opuesto a lo que observamos cotidianamente, el envejecimiento celular. Estas células madre son llamadas pluripotentes (células iPS), las cuales a su vez pueden ser estimuladas para convertirlas en células neurales, cardíacas o hemato-poyéticas;

ventajosamente, estas células al provenir del mismo individuo no son rechazadas por el sistema inmunológico cuando son transplantadas, no obstante, esta reversión y transformación en tejido específico se halla en fase experimental porque dichas células pueden replicarse sin control y convertirse en tumores. El Dr. Yamanaka salvó el escollo ético que representaba hasta ese momento la prohibición de obtener células madre de embriones. El Dr. Yamanaka se graduó de médico en 1987 en la Universidad de Kobe y obtuvo su PhD en la Universidad de Osaka (Japón) en 1993 y hasta el momento actual ha recibido varios premios por su descubrimiento de la reversión de células adultas a células madre totipotenciales. De una manera general, las células madre al ser inyectadas en otro tejido deben ser estimuladas con factores de crecimiento celular para fortalecer la replicación en el tejido donde fueron colocadas. Obviamente, las células madre deben ser inyectadas en gran número (más de 50.000 células madre) en forma concentrada en un espacio celular reducido, a fin de obtener el resultado deseado, es decir, restaurar la función del órgano; esto significa que la inyección de células madre sin purificar o aislar, por ejemplo la médula ósea completa, en el torrente sanguíneo de una persona, con la intención de mejorar la diabetes o cualquier otra enfermedad, es un fraude porque se diluyen inmensamente y llegan a todos los órganos en vez de concentrarse en el tejido lesionado; por otra parte, al tratarse de un método experimental, si se cobra dinero por ello es simplemente una estafa. Las células madre totipotenciales que provienen de la masa interna del blastocisto pueden replicarse indefinidamente en su estado indiferenciado, tal y como lo hacen las células cancerosas. Estas células fueron inicialmente aisladas de embriones y luego se descubrió que abundaban en la médula ósea,<sup>3</sup> de donde pueden ser aisladas y replicadas en un laboratorio especializado, para luego ser inyectadas en el órgano lesionado con la intención de que se transformen en células diferenciadas iguales a las del tejido donde fueron colocadas y allí mantengan el orden anatómico y la función; dos objetivos parcialmente logrados por ahora.

Chr(10) Se extraen también células madre del tejido adiposo adulto, de la piel, del cordón umbilical e incluso de la sangre periférica donde circulan en pequeñas cantidades.

Chr(10) Ha sido escabroso el camino para trasladar los resultados exitosos obtenidos en animales a los humanos enfermos; por ejemplo, en roedores se han obtenido neuronas dopaminérgicas funcionales a partir de células madre del mismo animal, pero en humanos no se ha podido hacer lo mismo y restaurar las neuronas dopaminérgicas destruidas en el cerebro de pacientes con enfermedad de Parkinson,<sup>4</sup> aunque variados experimentos han sido realizados al respecto. Experimentalmente se han realizado muchos protocolos en el corazón de humanos con infarto de miocardio, para restaurar los vasos y el miocardio de la zona periférica en isquemia

y salvar un área propensa al segundo infarto todos ellos con éxito parcial o nulo, en otras palabras, escasa o nula restauración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. <sup>5</sup> La osteogénesis ha sido lograda desde hace varios años con células madre transferidas al hueso lesionado, con el propósito de regenerar tejido óseo perdido por fracturas; <sup>6</sup> no obstante este tratamiento continúa en su fase experimental clínica, con bastante éxito hasta ahora. Gurdon y Yamanaka abrieron un camino de esperanza con sus experimentos.

## Referencias

1. Gurdon JB et al. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. J Embriol Exp Morphol. 1962;10:622-640.
2. Gurdon JB. Transplanted nuclei and cell differentiation. Sci Am. 1968;219:24-35.
3. Jiang Y et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. Nature. 2002;418:41-49.
4. Kim JH et al. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. Nature. 2002;418:50-56.
5. Meyer G et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow up from the randomized-controlled Boost trial. Eur Heart J 2009;30:2978-2984.
6. Bruder SP et al. Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair, and skeletal regeneration therapy. J Cell Biochem. 1994;56:283-294.

*E.R.V.*