

MEMORIA EPIGENÉTICA EN CÉLULAS REPROGRAMADAS

Juan Espinasa Jaramillo¹, Mauricio Cruz Loya², Itzel Gonzalez Ishida³

¹Departamento de Bioquímica y Biología Estructural, Instituto de Fisiología Celular,

²Departamento de Genética Molecular, Instituto de Fisiología Celular,

³Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM; Ciudad de México.

Introducción

Durante el desarrollo de los organismos multicelulares, sus células sufren un proceso de diferenciación. En las etapas más tempranas del desarrollo, se les conoce como células pluripotenciales, ya que pueden dar origen a distintos tipos celulares. Cada uno de ellos tiene funciones específicas en el organismo, por ejemplo, las células epiteliales sirven para dar protección al tejido, mientras que los eritrocitos se encargan de transportar al oxígeno por el torrente sanguíneo.

Cada célula somática tiene una copia del material genético completo del organismo. Para llevar a cabo el proceso de diferenciación, se deben silenciar o prender genes específicos. No se conocen con certeza los mecanismos moleculares que llevan a esto, sin embargo se sabe que la metilación del DNA juega un papel importante en este proceso.

Las células embrionarias (fESC, por sus siglas en inglés) podrían tener importantes aplicaciones terapéuticas, ya que tienen la capacidad de diferenciarse en cualquier tipo celular, y por lo tanto, al menos en teoría, de regenerar cualquier tejido. Sin embargo, existe una gran controversia sobre si es ético o no el uso de fESC humanas. Debido a esto, nuevas líneas de investigación se han enfocado en diseñar métodos para transformar una célula diferenciada en una pluripotencial. Las técnicas que se han desarrollado con este objetivo son la transferencia nuclear, la reprogramación por factores de transcripción y la fusión celular.

En esta nota nos enfocamos en comparar las dos técnicas existentes para obtener células pluripo-

tenciales aplicables a la terapia médica, la transferencia nuclear y la reprogramación por factores de transcripción.

Técnicas para obtener células pluripotenciales

Transferencia nuclear

La transferencia nuclear consiste en tomar el núcleo de una célula diferenciada y colocarlo dentro de un ovocito sin núcleo. El citoplasma de un ovocito contiene elementos que modifican la expresión génica en la cromatina que dará origen a un organismo nuevo, razón por la cual se puede obtener una copia idéntica del organismo del cual proviene el núcleo. Un caso muy famoso del uso de esta técnica es el de la oveja "Dolly" que se originó como la primera clona idéntica de un mamífero.

Reprogramación por factores de transcripción

Esta técnica de reprogramación consiste en la adición de factores de transcripción que participan en la remodelación de la cromatina al citoplasma de una célula diferenciada. Los factores usados más comúnmente son Myc, Oct4, Sox2 y Klf4.

Comparación entre la transferencia nuclear y la reprogramación por factores de transcripción

Kim y colaboradores (1) compararon el parecido a células embrionarias de células pluripotenciales obtenidas por ambos métodos. Para ello, observaron los patrones de metilación y la eficiencia en la

Abreviaturas

fESC (*fertilized embryonic stem cell*): Célula embrionaria fertilizada.

F-iPSC (*fibroblast derived induced pluripotent stem cell*): Célula pluripotencial inducida derivada de fibroblastos.

B-iPSC (*blood derived induced pluripotent stem cell*): Célula pluripotencial inducida derivada de células sanguíneas.

ntESC (*nuclear transfer embryonic stem cell*): Célula embrionaria obtenida por transferencia nuclear.

diferenciación hacia distintos tipos celulares entre fESC, células pluripotenciales obtenidas por transferencia nuclear (ntESC) y por reprogramación por factores de transcripción de fibroblastos (F-iPSC) y células sanguíneas (B-iPSC).

Los resultados de sus experimentos mostraron que las células reprogramadas tienen patrones residuales de metilación que son consistentes con los patrones del tipo celular de origen. Las F-iPSC y B-iPSC mostraron una mayor propensión a diferenciarse a su tipo celular de origen que a otros tipos celulares.

Las ntESC también mostraron metilaciones residuales, sin embargo, sus patrones de metilación eran más parecidos a los de células embrionarias que los de iPSC. Consistente con lo anterior, estas células no mostraron preferencia a diferenciarse a su tipo celular original.

Un resumen de los resultados de este trabajo se muestra en la figura 1.

Discusión

El trabajo de Kim y colaboradores muestra claramente que las células reprogramadas retienen patrones de metilación de su tipo celular de origen, lo cual indica que ambos métodos de reprogramación aún son imperfectos. Sin embargo, las célu-

las obtenidas por transferencia nuclear son más similares a las células embrionarias que las iPSC, por el parecido tanto de su fenotipo como de sus patrones de metilación. Aunque fenotípicamente no se ve gran diferencia entre las células reprogramadas por transferencia nuclear y las células embrionarias, las diferencias que presentan a nivel molecular son bastante más notables. Esto es algo que hay tener en cuenta en trabajos posteriores.

El uso de los dos métodos puede tener diferentes objetivos. Por ejemplo, las células que se obtienen por transferencia nuclear, al ser más parecidas a las células embrionarias, podrían servir para la regeneración de tejido dañado. En cambio, el estudio de las iPSC puede aclarar el papel de la metilación de ciertos genes en relación con las funciones celulares, o a desarrollar tipos celulares difíciles de obtener a partir de ntESCs o células embrionarias. Por ahora nos queda esperar a ver los próximos avances que se den en el campo. 

Referencias

1. Kim KA y colaboradores (2010) Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells. *Nature* 467:285-290.
2. Zwaka TP (2010) Stem cells: Troublesome memories. *Nature* 467:280-281.

Figura 1. Adaptada del artículo de Zwaka (2). Las iPSC, ntESC y fESC tienen fenotipos muy similares entre ellas, sin embargo los patrones de metilación de su DNA tienen diferencias importantes. Las ntESC, por su parecido tanto fenotípico como molecular son más cercanas a las fESC que las iPSC.

