

Reflexiones en torno al Premio Nobel de Medicina 2012

El pasado 8 de octubre la Fundación Nobel anunció que los galardonados con el Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2012 eran los científicos John B. Gurdon (británico) y Shinya Yamanaka (japonés), por sus descubrimientos de que “las células maduras pueden ser reprogramadas a células pluripotenciales”. Este anuncio, esperado por la comunidad científica en los años recientes, ofrece oportunidad para hacer una serie de reflexiones que son de particular importancia para la sociedad actual en que vivimos.

Las células pluripotenciales o *stem cells* son originalmente las células que fuimos todos nosotros durante la etapa embrionaria. Son células que tienen la capacidad de diferenciarse en diversos tipos de células adultas. Así, de un solo óvulo fecundado eventualmente se genera un individuo que tiene todo tipo de células maduras especializadas, como neuronas, hepatocitos, fibroblastos, células pancreáticas, miocitos cardiacos, etc. Muchas enfermedades resultan por la mortalidad o malfuncionamiento de células adultas, por ejemplo, la muerte de miocitos cardiacos después de un infarto, diabetes mellitus tipo 1 o la mala regulación/producción de ciertos neurotransmisores,

como el caso de los ganglios basales en la enfermedad de Parkinson. Por esto, la idea de generar nuevas células maduras, especializadas, que puedan suplantar a las que se murieron o enfermaron, promete ser una terapia útil para diversos padecimientos. Sin embargo, para poder siquiera pensar en esta posibilidad, lo primero que necesitamos tener en las manos son las células pluripotenciales.

En principio, uno pensaría que estas células sólo existen en los embriones, lo cual genera al menos dos problemas, uno de índole ético y el otro práctico. Generar embriones humanos sólo para obtener células pluripotenciales útiles para investigación o para tratamientos de otros humanos, es a todas luces injustificado desde el punto de vista ético. Por otro lado, una vez generados, las células obtenidas, si bien serían útiles para derivarlas a ser las células especializadas que necesitamos, generarían el problema de rechazo en el huésped al venir de otro individuo.

El trabajo de Gurdon y Yamanaka le resolvió a la humanidad estos dos problemas. Primero, Gurdon demostró en 1962 (el año en que nació Yamanaka) que el núcleo de una célula adulta, espe-

cializada, todavía conserva la información para ser pluripotencial, pero que en el medio en que vive, ésta se encuentra apagada. Lo demostró al cambiar el núcleo de un ovocito de rana por el núcleo de una célula del intestino, y mostrar que el óvulo con el nuevo núcleo (del intestino) podía producir un renacuajo y eventualmente una rana adulta.¹ En otras palabras, el núcleo de la célula del intestino todavía “recordaba” como ser pluripotencial, sólo había que ponerla en el medio adecuado. Este hallazgo importante fue el fundamento de las clonaciones de mamíferos que atestiguamos en la década de los 90 (¿Recuerdan a la oveja Dolly?).²

Hace apenas seis años, Yamanaka, *et al.*, resolvieron la segunda parte al demostrar que manipulando unos cuantos genes es posible tomar una célula especializada de adulto e inducirla a convertirse en una célula pluripotencial. A estas células las llamaron células pluripotenciales inducibles (iPS).³ Así, tomaron fibroblastos de un ratón adulto e introduciéndoles tan sólo cuatro genes (Oct3/4, Sox2, C-Myc y Klf4) los convirtieron en iPS. A partir de entonces se abrió la posibilidad hacia el futuro de tomar células especializadas de un adulto,

por ejemplo, de la piel de un paciente, convertirlas en pluripotenciales y posteriormente derivarlas a formar las células que se necesitan para ese caso (por ejemplo, para regenerar el miocardio o las células β del páncreas). De esta forma, ya no se requieren embriones y se elimina el problema de rechazo, porque las células vienen del mismo enfermo.

Al año siguiente, tanto el grupo de Yamanaka⁴ como el de Thomson⁵ mostraron que con metodología similar es posible producir iPS a partir de fibroblastos de humano. De hecho, en unos cuantos meses diversos grupos encontraron la manera de ni siquiera tener que inducir la producción de células pluripotenciales, sino que se ha encontrado la forma de hacer que una célula adulta especializada se diferencie de otra, sin tener que regresar a pluripotencial. En los últimos años, varios manuscritos describieron la obtención de neuronas o cardiomiositos a partir de fibroblastos, así como células de islotes pancreáticos a partir del páncreas exocrino.⁶⁻¹⁰

Esto no quiere decir, por supuesto, que la producción de iPS ya no tenga utilidad. Con las iPS se abre un enorme abanico de posibilidades para utilizar esta tecnología en investigación de procesos celulares o bioquímicos de diversas enfermedades genéticas hoy día impensables. Qué deseable sería estudiar las neuronas, los cardiomiositos, los hepatocitos o los eritrocitos de pacientes con enfermedades genéticas para entender los procesos moleculares de enfermedad en cada órgano. Esto se hará realidad porque se tomarán fibroblastos de pacientes, por ejemplo, con distrofia muscular hereditaria, inducirlos a formar iPS y después

estas iPS que tienen el defecto genético de la distrofia, inducirlos a formar miocitos, neuronas, hepatocitos, etc., que tienen el defecto genético y entonces permitirán estudiar cómo se comportan las células de estos enfermos, que no podríamos obtener de otra manera.

De seguir así, es probable que dentro de 50 años muchos pacientes sean curados de enfermedades hoy impensables, gracias a la derivación entre células adultas y pluripotenciales, sin que la mayor parte de ellos sepa quiénes fueron Gurdon y Yamanaka, tanto como ahora millones de pacientes son curados de infecciones que eran mortales a principios del siglo XX, sin que la mayoría de ellos sepa quiénes fueron Fleming, Chain y Florey (Premio Nobel 1945), los descubridores de la penicilina, y con ello, el comienzo de la era de los antibióticos.

El Premio Nobel de Medicina 2012 invita al menos a tres reflexiones. La primera. La ciencia es capaz de generar dilemas éticos monumentales y, luego, la misma ciencia los resuelve. Así que cada vez que generemos un dilema ético, lo que se debe hacer es seguir haciendo ciencia hasta resolverlo. Hace algunos años hubo intentos serios de bloquear para siempre la investigación en células pluripotenciales por el dilema ético mencionado. Hoy, gracias a la ciencia, parece resuelto razonablemente.

Segunda. La trascendencia e importancia de un descubrimiento científico puede no ser clara o reconocida inmediatamente, sino hasta que se generen las condiciones para ello. El trabajo que le dio el Premio Nobel a Gurdon se publicó en 1962, mismo año en que nació Yamanaka. La ciencia no se puede medir con resultados

inmediatos o utilitarios, como es la tendencia actual de los sistemas tecnocráticos. Si se va a invertir en ciencia se debe tener paciencia.

Tercera. Una crítica para las autoridades de salud en México que están promoviendo una medida en donde los jóvenes médicos sólo puedan hacer una especialidad y la tengan que escoger desde el principio, sin opción a continuar estudiando después. Reducir las posibilidades para estudiantes de posgrado es a todas luces una mala idea. Yamanaka es médico y después hizo la residencia en Ortopedia, y sólo después de eso decidió que quería ser científico. Con una medida como la que se pretende instalar ahora en nuestro sistema de salud, Japón nunca hubiera visto este Premio Nobel.

REFERENCIAS

1. Gurdon JB. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. *J Embryology and Experimental Morphology* 1962; 10: 622-40.
2. Campbell KH, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature* 1996; 380: 64-6.
3. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-76.
4. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861-72.
5. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007; 318: 1917-20.
6. Caiazzo M, Dell'Anno MT, Dvoretzka E, et al. Direct generation of functional dopaminergic neurons from mouse and human fibroblasts. *Nature* 2011; 476: 224-7.
7. Vierbuchen T, Ostermeier A, Pang ZP, Kokubu Y, Sudhof TC, Wernig M. Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. *Nature* 2010; 463: 1035-41.

8. Qian L, Huang Y, Spencer CI, et al. In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. *Nature* 2012; 485: 593-8.
9. Song K, Nam YJ, Luo X, et al. Heart repair by reprogramming non-myocytes with cardiac transcription factors. *Nature* 2012; 485: 599-604.
10. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. In vivo repro-

gramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature* 2008; 455: 627-32.

Gerardo Gamba

Editor en Jefe.

Revista de Investigación Clínica.
Unidad de Fisiología Molecular

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán e Instituto de Investigaciones Biomédicas Universidad Nacional Autónoma de México

Correo electrónico:
gamba@biomedicas.unam.mx