

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

### El Nobel premia la reprogramación celular

Lluís Montoliu

Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC) y CIBERER-ISCIII, Madrid



#### Biografía

Lluís Montoliu (Barcelona 1963) es licenciado (1986) y doctor (1990) en Ciencias Biológicas por la Universidad de Barcelona. Siempre estuvo interesado en la modificación genética de organismos. Realizó su tesis en plantas, en maíz, en el CID-CSIC de Barcelona, con Pere Puigdomènech y Joan Rigau. Entre 1991 a 1995 trabajó en el DKFZ (Heidelberg, Alemania), en el laboratorio de Günther Schütz, y obtuvo los primeros ratones transgénicos con cromosomas artificiales. Entre 1995 y 1996, realizó un segundo postdoc en la UAB, en el laboratorio de Fátima Bosch, desarrollando nuevos ratones transgénicos para el estudio de la diabetes. Tras obtener plaza de investigador en el CSIC se trasladó en 1997 al Centro Nacional de Biotecnología de Madrid. Su laboratorio está interesado en comprender los mecanismos de control de la expresión génica utilizando animales transgénicos. Igualmente, ha generado diversos ratones transgénicos y mutantes para el estudio de enfermedades humanas.

Más información:

<http://www.cnb.csic.es/~montoliu/>

#### Resumen

**La Asamblea Nobel del Instituto Karolinska de Estocolmo (Suecia) ha resuelto otorgar conjuntamente el Premio Nobel en Fisiología o Medicina de 2012 al investigador británico John B. Gurdon y al científico japonés Shinya Yamanaka por el descubrimiento de que las células adultas pueden ser reprogramadas y convertirse en pluripotentes.**

#### Summary

**The Nobel Assembly of Karolinska Institutet (Stockholm, Sweden) has decided to award the 2012 Nobel Prize in Physiology or Medicine jointly to the British scientist John B. Gurdon and the Japanese researcher Shinya Yamanaka for the discovery that mature cells can be reprogrammed to become pluripotent.**

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

Hace apenas 100 años la naturaleza del material genético seguía siendo una incógnita. Se creía que los diferentes tipos celulares, a medida que se diferenciaban, perdían factores que no necesitaban y solamente retenían aquellos que les eran necesarios para realizar su función. Hans Spemann, embriólogo alemán, Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1935, discrepaba y postuló que la diferenciación celular debía progresar mediante un uso diferencial de dichos factores, sin necesidad de perder ninguno. Cada tipo celular atendería a diferentes programas de utilización de factores, lo cual resultaría en funciones celulares distintas. En 1938 Spemann propuso utilizar el núcleo de una célula adulta para reconstruir un embrión, previamente enucleado, en el inicio del desarrollo y así volver a sustentar el desarrollo de un nuevo organismo, verificando así la pluripotencia del núcleo de la célula diferenciada inicial [1].

Hans Spemann no pudo abordar el experimento, por las limitaciones técnicas de su época (la transferencia nuclear no se desarrolló hasta 1952 gracias a Robert Briggs y Thomas J. King [2]). Fue el investigador británico (Sir) John B. Gurdon, del Departamento de Zoología de la Universidad de Oxford (actualmente en el Instituto Gurdon, en Cambridge) quien demostró, por vez primera, en 1962 [3], la pluripotencia subyacente en células diferenciadas, utilizando la rana africana *Xenopus laevis*. Gurdon utilizó núcleos de células intestinales de renacuajos de *Xenopus laevis* para reconstruir embriones y con ellos obtuvo de nuevo renacuajos y hasta ranas adultas, con diversas anomalías, que resultaron ser estériles. Posteriormente, en 1966, completó el ciclo logrando obtener ranas adultas fértiles a partir de estos núcleos de células intestinales de renacuajos [4]. Ambos artículos causaron gran revuelo científico en la época, pero tuvieron un impacto muy limitado en Biomedicina.

En realidad no fue hasta treinta años más tarde, con el nacimiento de la oveja *Dolly*, descrito en 1997 en un artículo científico dirigido por los científicos escoceses del Instituto Roslin, Ian Wilmut y Keith H. Campbell [5], cuando la transferencia nuclear y la pluripotencia de los núcleos de las células adultas saltó a los mamíferos y al gran público, situando la palabra “clonación” en boca de todo el mundo y rescatando la investigación en “reprogramación” celular.

Sensu stricto Wilmut y colaboradores fueron los primeros en demostrar fielmente el postulado de Spemann, lanzado 60 años antes, al utilizar núcleos de células adultas, totalmente diferenciadas, de glándula mamaria, y no de tejidos embrionarios/larvarios

(como había utilizado Gurdon en 1962 y 1966). La transferencia nuclear en mamíferos y su uso potencial en medicina regenerativa, combinada con el aislamiento de las primeras células troncales pluripotentes embrionarias humanas [6], catapultó una explosión investigadora en reprogramación y diferenciación celular que, sin embargo, tuvo que afrontar serios conflictos éticos, promovidos por determinados grupos sociales contrarios a la utilización de embriones humanos y de células troncales pluripotentes embrionarias humanas.

En agosto de 2006 apareció un artículo sorprendente que volvió a revolucionar las investigaciones en reprogramación celular y devolvió el crédito perdido al campo, todavía trastornado tras el colosal fraude de Woo Suk Hwang en los dos años anteriores. En este artículo, Shinya Yamanaka, investigador de la Universidad de Kyoto, nacido en 1962, año en el que Gurdon publicó el primero de sus trabajos de reprogramación nuclear, demostraba con una sistematicidad y sencillez experimental aplastante que apenas cuatro eran los genes cuya expresión había que reactivar en células adultas, diferenciadas, para que adquirieran características de células troncales pluripotentes [7].

Estos cuatro genes, *Oct4*, *Sox2*, *Klf4* y *c-Myc*, obraban el milagro de transformar una célula somática adulta, diferenciada, en otra muy distinta, prácticamente indistinguible de las células troncales pluripotentes embrionarias y, por ello, con capacidad para sustentar el desarrollo de un nuevo embrión completo (en ratones) o de volver a diferenciarse a cualquier otro tejido celular, en el laboratorio (en células humanas y de ratón), sin requerir la intervención de ningún embrión, aliviando con ello la mayoría de problemas éticos que las anteriores aproximaciones experimentales en medicina regenerativa habían suscitado.

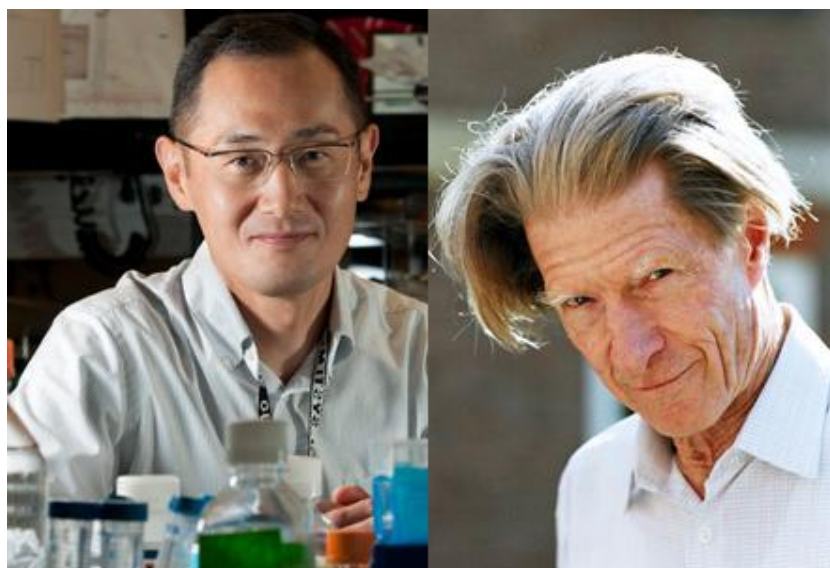
A estas células Shinya Yamanaka las denominó células troncales pluripotentes inducidas (*iPS cells*, en inglés) y por su hallazgo y por haber dilucidado los mecanismos moleculares de la reprogramación celular, ha sido galardonado, con todo merecimiento, con el Premio Nobel 2012 de Fisiología o Medicina, compartiéndolo con John B. Gurdon. Ambos investigadores habían compartido ya, en 2009, el prestigioso Premio Albert Lasker de

investigación médica básica, por sus descubrimientos en reprogramación nuclear.

La Academia sueca olvidó incluir en este Premio Nobel 2012 a algún miembro relevante del Instituto Roslin, fuera Ian Wilmut o Keith H. Campbell, responsables de la obtención de la oveja *Dolly*. Dicho animal fue una de las noticias científicas más comentadas del siglo XX, y, sin duda, una aportación fundamental en toda la investigación biomédica en medicina regenerativa que vino a posteriori, incluidos los trabajos de Yamanaka. *Dolly* cambió la percepción social de la ciencia y trasladó el debate del progreso científico en biomedicina a la sociedad. Entristece conocer la muerte prematura de Keith H. Campbell (1954-2012), ocurrida dos días antes de que se comunicara el premio Nobel 2012, y a quien quisiera dedicar, junto a Ian Wilmut, este artículo.

### Referencias

- 1.- Spemann, H. (1938) Embryonic Development and Induction (Yale University Press, New Haven).
- 2.- Briggs, R. & King, T. J. (1952) Transplantation of living nuclei from blastula cells into enucleated frogs' eggs. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 38, 455-463.
- 3.- Gurdon J.B. (1962) Adult frogs derived from the nuclei of single somatic cells. Dev. Biol. 1962, 4:256-73.
- 4.- Gurdon JB, Uehlinger V. (1966) "Fertile" intestine nuclei. Nature 210(5042):1240-1.
- 5.- Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH (1997) Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature 385(6619):810-3.
- 6.- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. (1998) Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 282(5391):1145-7.
- 7.- Takahashi K, Yamanaka S. (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 126(4):663-76.



**Fotos. Shinya Yamanaka (izquierda) y John B. Gurdon (derecha), premiados con el Nobel de Fisiología o Medicina 2012 por sus descubrimientos en reprogramación celular.**

**Crédito/copyright de las fotos:**

**Foto de John B. Gurdon:**

[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2012/gurdon-photo.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2012/gurdon-photo.html)

**Portrait of Sir John B. Gurdon.**

**Photo: John Overton, Brown Group, Gurdon Institute**

**Foto de Shinya Yamanaka**

[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2012/yamanaka-photo.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2012/yamanaka-photo.html)

**Shinya Yamanaka in his laboratory.**

**Photo: Gladstone Institutes / Chris Goodfellow**