

HACIA LA TERAPIA CELULAR Y LA MEDICINA REGENERATIVA: REPROGRAMACIÓN CELULAR.

CELULAR THERAPY : REGENERATION AND REPROGRAMMING

Aldo R. Eynard* y Elio A. Soria.

Los Doctores Sir John B. Gurdon, nacido en Reino Unido en 1933, del Instituto Gurdon (Cambridge, Reino Unido), y Shin'ya Yamanaka, nacido en Japón en 1962, de la Universidad de Kyoto (Japón), recibieron el Premio Nobel de Medicina 2012 por sus descubrimientos acerca de la reprogramación de células maduras para volverlas pluripotentes.

¿Por qué estos investigadores logran tal distinción? En el caso de Gurdon por ser capaz, empleando un enfoque metodológico relativamente simple pero intelectualmente brillante, cambiar todo un dogma bien afirmado de la biología y, en el caso de Yamanaka, por consolidar y ampliar el nuevo postulado y desarrollar el área de aplicación.

Relatado por él mismo durante su visita a la UNC a principios de los años '70, el Dr. Gurdon reemplazó el núcleo de un ovocito (célula inmadura) de rana por otro proveniente de una célula muy diferenciada del epitelio intestinal y constató que esta célula "transplantada" progresó hasta desarrollar un renacuajo normal. Publicó sus resultados, al principio en revistas no tan conocidas (Gurdon, 1962), y luego en las mejores del mundo (Laskey y Gurdon, 1970), demostrando que un núcleo "maduro" aún posee la información genética suficiente para el desarrollo completo de un organismo multicelular complejo, sentado las bases experimentales para los procedimientos de clonado y reprogramación. El concepto de reprogramación surgido de estos hallazgos le permitió al Dr. Yamanaka, cuarenta años después iniciar experimentos de manipulación genética de células maduras, ya diferenciadas, de ratones para volverlas células "inmaduras", capaces

de re- diferenciarse a su vez en diferentes estirpes celulares (Takahashi y Yamanaka, 2006). Estos enfoques de biología celular y molecular son la base para la inducción de células madre pluripotentes por técnicas de reprogramación, cambiando significativamente la forma de concebir y estudiar la biología molecular, celular, tisular y del desarrollo. Desde la progresiva y amplia aplicación de estos enfoques experimentales, se acepta ahora que la citodiferenciación ya no constituye un estado permanente de confinamiento fenotípico para las células adultas.

Entre las visitas ilustres a la Facultad de Ciencias de Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba (Argentina), el Dr. Gurdon nos visitó en 1973 el Instituto de Biología Celular para compartir su experiencia con investigadores y los que éramos entonces jóvenes becarios de doctorado, disertando sobre "La inyección de mensajes dentro de células vivas y control de la expresión génica al nivel de síntesis proteica". Fue muy estimulante para nosotros observar su original aporte desde una perspectiva de biología celular integradora, posiblemente más enriquecedora que los enfoques moleculares muy focalizados, que han tomado notable auge actualmente.

En conclusión, el aporte e impacto del trabajo de ambos investigadores radica en poner en entredicho uno de los dogmas científicos hasta entonces sostenido, al demostrar que células ya diferenciadas sí pueden cambiar su fenotipo y re-diferenciarse en función de su potencialidad, la cual es inducida por diferentes técnicas de reprogramación (Knapp y Tanaka, 2012). Estos hallazgos, a su vez, han

Institución: Cátedra de Biología Celular, Histología y Embriología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. INICSA, UNC- CONICET (Argentina).

*Prof. Dr. Aldo R. Eynard: INICSA-CONICET, Instituto de Biología Celular (FCM, UNC), Enrique Barros S/N, Ciudad Universitaria, Córdoba 5016, Argentina. Tel/Fax: +543514334021. E-mail: aeynard@gmail.com.

traído aparejado el desarrollo de herramientas biotecnológicas para llevar a cabo dichos procesos, siendo sus alcances biomédicos de impensada envergadura en el tratamiento de patologías humanas de alto impacto sanitario, tales como cáncer, diabetes mellitus, infarto, neurodegenerativas (Payne et al, 2012), sólo por mencionar algunas, a través del autotransplante de tejidos derivados de dichas células (Zou et al, 2012). Es de avizorar que en el futuro se puedan desarrollar masivamente la aplicación de nuevas terapias celulares en el campo de la medicina reproductiva y regenerativa, para tratar enfermedades de curso crónico y actualmente incurables, que tienen su punto de partida en los hallazgos pioneros de Gurdon y Tanaka.

Referencias:

- Gurdon JB. *The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles.* *J Embryol Exp Morphol.* 1962;10:622-640.
- Knapp D, Tanaka EM. *Regeneration and reprogramming.* *Curr Opin Genet Dev.* 2012;22:485-493.
- Laskey RA, Gurdon JB. *Genetic content of adult somatic cells tested by nuclear transplantation from cultured cells.* *Nature.* 1970;228:1332-1334.
- Payne KK, Toor AA, Wang XY, Manjili MH. *Immunotherapy of cancer: reprogramming tumor-immune crosstalk.* *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:760965.
- Takahashi K, Yamanaka S. *Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors.* *Cell.* 2006;126:663-676.
- Zou XY, Yang HY, Yu Z, Tan XB, Yan X, Huang GT. *Establishment of transgene-free induced pluripotent stem cells reprogrammed from human stem cells of apical papilla for neural differentiation.* *Stem Cell Res Ther.* 2012;3:43.