

La reprogramación celular: una tecnología de avanzada Cell reprogramming: an advanced technology

HUGO GONZÁLES-FIGUEROA

Laboratorio de Biotecnología y Fisiología Animal. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Ricardo Palma
Correo electrónico: hgonzales@urp.edu.pe

La fecundación es la piedra angular del desarrollo, que inicia la construcción de un nuevo individuo, el cigoto al segmentarse da lugar al blastocisto, estructura embrionaria que contiene la masa celular interna y el trofoblasto. Desde hace mucho tiempo estuvo claro que factores citoplasmáticos y nucleares tenían funciones muy importantes en el proceso del desarrollo embrionario temprano. El ovocito maduro y el cigoto son totipotentes porque expresan toda la información genética que contienen, esta característica peculiar se va restringiendo a medida que transcurre el proceso de segmentación, de manera que cuando llega a blastocisto las células de la masa celular interna se vuelven pluripotentes, puesto que pueden originar linajes celulares provenientes de las tres capas germinales, pero no logran formar un organismo completo, a estas se les denominan “células madre embrionarias”.

Hace más de medio siglo, Briggs & King (1952) diseñaron la hoy denominada, tecnología de trasplante nuclear, usando

ovocitos sin fecundar de *Rana pipiens*, a los cuales eliminaron el núcleo haploide y lo sustituyeron por uno diploide procedente de una célula somática, comprobando que el proceso de segmentación del cigoto que se inicia, en estas condiciones experimentales, progresa pasando por los diferentes estadios: blástula, gástrula, neúrla, hasta completar un individuo adulto completo. Sin embargo cuando la transferencia la realizaron usando núcleos de células procedentes de blástulas tardías o estadios más avanzados del desarrollo, muy pocos alcanzaron el desarrollo completo. Estos resultados dieron lugar a dos paradigmas fundamentales. El primero de equivalencia genómica es decir la conservación del genoma durante la diferenciación celular, entendiéndose como genes idénticos producen citoplasmas diferentes y que rol tiene el citoplasma en la regulación de la actividad génica en las diferentes fases del desarrollo. El otro, es la remarcable capacidad de reprogramación de la célula, especialmente del citoplasma de

ovocitos y cigotos (Gurdon & Byrne 2003). Experimentos con técnicas más refinadas para eliminar y transplantar núcleos somáticos, realizados por Gurdon & Uehlinger (1966) en *Xenopus laevis* y por Wilmut et al. (1997) con la “famosa” oveja Dolly, reafirmaron que estos paradigmas constituyen las bases conceptuales más importantes de la clonación en vertebrados y en especial mamíferos.

La mayoría de las células de un individuo adulto no proliferan, sólo lo hacen algunas poblaciones para el mantenimiento de algunos órganos o tejidos como la piel y la sangre. Sin embargo, en prácticamente todas las poblaciones celulares hay algunas que, aunque habitualmente no se dividen, en condiciones particulares pueden proliferar y regenerar el tejido correspondiente. Experimentalmente se ha observado que estas células tienen capacidad de reproducirse y generar una variedad de tejidos y por estas razones se les conocen con el nombre de células madre adultas.

Estas nuevas evidencias experimentales promovieron la búsqueda de los factores citoplasmáticos y nucleares que mantienen una célula como totipotente, pluripotente o unipotente.

Recientes investigaciones han demostrado que el gen *nanong* se expresa en los primeros momentos del desarrollo embrionario con mayor intensidad, la que disminuye significativamente conforme avanzan las fases del desarrollo de un individuo. La proteína *nanong*, producto del gen del mismo nombre, y algunos otros factores de transcripción serían los responsables de que las células sean pluri o unipotentes.

La reprogramación celular es una nueva tecnología que consiste en fusionar una célula adulta normal con una célula madre embrionaria, la célula híbrida resultante se comporta como una célula madre (Ng & Gurdon 2004).

En ratones se ha logrado convertir células de tejido normal en células con las mismas propiedades de las células madre embrionarias. Fusionando células

embrionarias de ratón que fabrican cuatro veces más *nanog* de lo usual, con células especializadas del sistema nervioso de ratón, se obtuvo un híbrido con las mismas propiedades que una célula madre embrionaria y doscientas veces más eficientemente de lo normal, un resultado verdaderamente espectacular (Klimanskaya et al. 2007).

Otros ensayos experimentales revelan que el gen *nanog* y algunas cuantas proteínas actúan como inductores que promueven la transformación de células adultas a células madre embrionarias. *Nanog* y otros factores de transcripción (Oct4, Sox2, c-Myc y Klf4) son capaces de alterar el programa genético de las células adultas diferenciadas y llevarlas a estado de pluripotencia (Park & Daley 2007). Cultivos de fibroblastos a los que se añadieron estos cuatro factores de transcripción, transformaron los fibroblastos en células pluripotentes, en todos los indicadores evaluados, fueron idénticas a las células madre embrionarias. Es muy probable que los procesos de regresión al estado pluripotente sean los mismos procesos epigenéticos que, durante el desarrollo normal, se ocupan de mantener la memoria del linaje celular, es decir, el estado de activación / inactivación característico de cada tipo de célula, y que debe preservarse cada vez que una célula se divide en dos células hijas (Armstrong et al. 2006).

En un futuro muy cercano estos resultados podrán replicarse en humanos. Sería posible tomar las células de la piel de un paciente y reprogramarlas para convertirlas en células madre embrionarias (Chang & Cotterill 2007). Estas células madre embrionarias se podrían derivar en varios tipos de células como células beta para tratar la diabetes, células hematopoyéticas para crear nuevos suministros sanguíneos para los pacientes de leucemia o células neuronales motoras para tratar la enfermedad de Parkinson. Si esto fuera posible no sería necesario utilizar embriones humanos para después destruirlos en busca de células madre, bastaría con extraer células normales y reprogramarlas para que sean células madre. Sin embargo, hay que tener en

cuenta que, para una aplicación prometedora y segura de estos avances biológicos en el modelo humano, se necesitan numerosos estudios de investigación con animales de experimentación y profundizar el conocimiento sobre estas células de lo que se tiene actualmente.

Sin lugar a dudas, la reprogramación celular constituye desde ya una biotecnología que en los próximos años servirá para mejorar la calidad de salud y a lo mejor también asegurar la seguridad alimentaria de la población humana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Armstrong, L.; Lako, M.; Dean, W. & Stojkovic, M. 2006. Epigenetic modification is central to genome reprogramming in somatic cell nuclear transfer. *Stems Cells*, 24:805-814.
- Briggs, R. & King, T.J. 1952. Transplantation of living nuclei from blastula cells into enucleated frogs' eggs. *PNAS*, 38: 455-463
- Chang, H.Y. & Cotsarelis, G. 2007. Turning skin into embryonic stem cells *Nature Medicine*, 13: 783-784.
- Gurdon, J.B. & Uehlinger, V. 1966. "Fertile" Intestine Nuclei. *Nature*, 210: 1240 - 1241.
- Gurdon, J.B. & Byrne, J.A. 2003. The first half-century of nuclear transplantation. *PNAS*, 100: 809-814.
- Klimanskaya, I.; Chung, Y.; Becker, S.; Lu, S. & Lanza, R. 2007. Derivation of human embryonic stem cells from single blastomeres. *Nature Protocols*, 2: 1963-1972.
- Ng, R.K. & Gurdon, J.B. 2004. Epigenetic memory of active gene transcription is inherited through somatic cell nuclear transfer. *PNAS*, 102: 1957-1962.
- Park, I. & Daley, G.Q. 2007. Debugging cellular reprogramming. *Nature Cell Biology*, 9:871-873.
- Wilmut, I.; Schnieke, A.E.; McWhir, J.; Kind, A.J. & Campbell, K.H.S. 1997. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*, 385: 810-813.