



## Una mirada a la reprogramación celular

“Un camino de ida y vuelta”

Todos los seres vivos están formados por células. Cada organismo se ha formado por división celular a partir de una sola célula. Igual que el disco de una computadora, las células vivas contienen información, pero en forma de moléculas (los nucleótidos<sup>1</sup>, el ADN<sup>2</sup>) que serán leídos, interpretados y copiados. A partir de la fecundación, la embriogénesis culmina con la formación de todos los órganos y sistemas del organismo. Luego de ese período, las células diferenciadas de cada órgano ganan funcionalidad y pierden potencialidad reproductiva.

### Células madre

Cada órgano contiene un grupo de células llamadas madre a partir de las cuales se generan todas las células del cuerpo. Definen una célula madre su capacidad para dividirse sin límite y que cada célula hija puede permanecer como célula madre o emprender su diferenciación terminal. Las células madres se requieren para reemplazar células diferenciadas que no pueden dividirse. Son muy distintas, y a partir de un programa están especializadas en la generación de distintas clases de células, por ejemplo, epidérmicas, intestinales, hematopoyéticas, etc. Su descubrimiento y estudio han generado un importante cambio en el pensamiento médico sobre la autorreparación de los órganos. Un tejido podría así, a partir de ellas, autorregenerarse. La médula ósea lo ha demostrado.

### Células madre embrionarias

A partir de un embrión de mamífero se pueden obtener células madre embrionarias. Muchos tejidos del adulto contienen células madre que cuando se diferencian a partir de un proceso de programación, originan una serie muy restringida de tipos celulares diferenciados.

### La reprogramación celular

El camino inverso a la programación celular es la reprogramación. El concepto de reprogramación celular fue establecido por John Gurdon en 1962. Gurdon junto a Shinya Yamanaka recibieron en 2012 el Premio Nobel de Medicina. Gurdon informó que



autor:

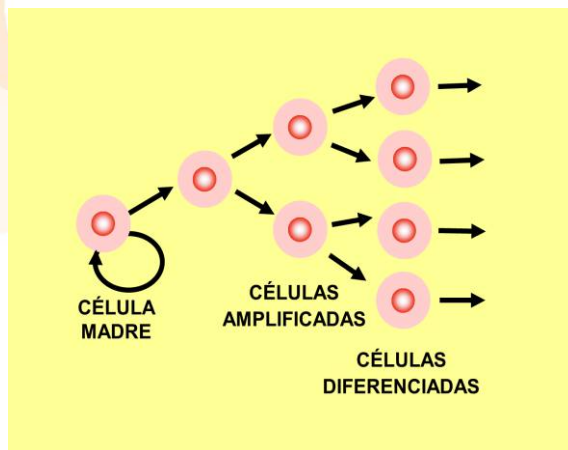
**Juan Carlos  
Giménez**

Doctor en Medicina  
(Facultad de Medicina - UBA)

Profesor de Biofísica  
(Facultad de Medicina - UBA)

Investigador en Radiopatología  
(CNEA)

logró la generación de nuevas ranas transfiriendo el núcleo de una célula del intestino de renacuajo en huevos enucleados<sup>3</sup> del sapo. Otros ejemplos han sido la oveja Dolly en 1997 y la adquisición de pluripotencialidad del timocito<sup>4</sup>, por electrofusión con células madre embrionarias de ratón, en 2001. Estos experimentos han demostrado que huevos y células madre embrionarias contienen factores que inducen la totipotencia o pluripotencialidad en células somáticas o diferenciadas.



Células madre

Al principio muchos laboratorios ensayaron diferenciar células madre embrionarias en distintas células funcionales. En contraste, Yamanaka comenzó a desdiferenciar células somáticas al llevarlas al estado embrionario. En 2006 anunció la generación de células madre como *células madre embrionarias* introduciendo cuatro factores de transcripción en células diferenciadas como los fibroblastos del tejido conectivo de

ratón con vectores retrovirales<sup>5</sup>. Estos realizan el movimiento inverso de la información genética desde el ARN hacia el ADN, denominando al nuevo tipo de células madre *pluripotentes inducidas*. En 2007 realizó una generación similar con células humanas. Dada la capacidad de diferenciarse de todo tipo de célula, y de crecer como células madres embrionarias, las células madre pluripotenciales inducidas tienen el enorme potencial para ser utilizadas en aplicaciones clínicas y farmacológicas. Las células madre embrionarias, tienen dos problemas, uno es la controversia ética a partir de la destrucción de embriones para aislar a las células madre embrionarias. El otro es el rechazo inmune, cuando las células derivadas de las células madre embrionarias son transplantadas en humanos.

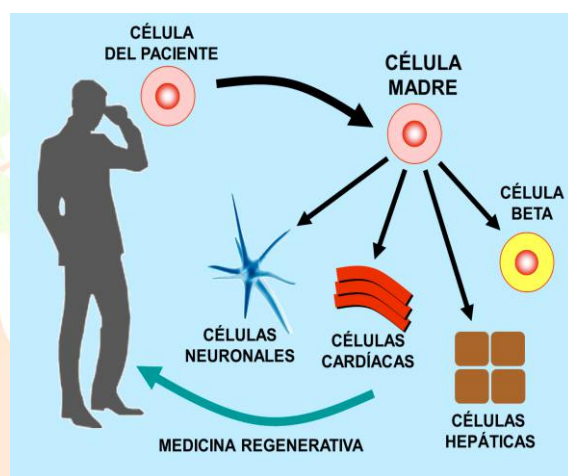
El potencial de la tecnología con las células madre pluripotenciales inducidas "in Vitro" está en sus comienzos. Aún hay muchos desarrollos a realizar, previos a sus aplicaciones clínicas, tales como generar modelos de enfermedades, ensayos de drogas, desarrollos en toxicología y medicina regenerativa.

El tema se ha generado a partir del conocimiento de la biología molecular sobre la función de los genes, al forzar su expresión (sobreexpresión<sup>6</sup>). El primero fue sobre el gen Fbxo15 expresado en células madre embrionarias de ratón. En 2004 ya habían sido identificados 24 genes candidatos que serían capaces de inducir pluripotencialidad. Con 24 genes candidatos en las células madre pluripotenciales inducidas se hallaron cuatro factores de transcripción esenciales identificados como Oct3/4, Sox2, Klf4 y c-Myc. Cuando la célula necesita una determinada proteína, la región apropiada de la molécula de ADN se copia al ARN (proceso denominado transcripción). Estas copias de ARN<sup>7</sup> se utilizan como moldes para la síntesis de proteínas (proceso denominado traducción). Estos factores de transcripción pueden ser generados a partir de distintos tipos de células como los fibroblastos, células epiteliales gástricas y hepatocitos de ratón adulto, y de fibroblastos de piel humana de adultos. El potencial de la tecnología de las células madre pluripotenciales induci-

das, aplicadas en investigaciones en medicina, agronomía y veterinaria, es muy amplio, aunque está en sus primeras etapas. De acuerdo a su reproducibilidad, muchos laboratorios en el mundo han comenzado sus aplicaciones.

### Conclusión

En síntesis, la Biología Molecular ha completado "un camino de ida y vuelta": la programación celular (desde la célula madre hasta la célula diferenciada) y la reprogramación celular (desde la célula diferenciada hasta la célula madre pluripotencial inducida).



Reprogramación

#### ABREVIATURAS

UBA: Universidad Nacional de Buenos Aires.

#### REFERENCIAS

- 1 Son los monómeros de los ácidos nucleicos (ADN y ARN).
- 2 El ácido desoxirribonucleico es el responsable de su transmisión hereditaria. Su principal función es el almacenamiento a largo plazo de información.
- 3 Una célula donde se le ha extraído el núcleo.
- 4 Células del timo.
- 5 Virus que trasladan la información en dirección opuesta a la natural, o sea, del ARN al ADN.
- 6 Se produce más de la cantidad habitual de una sustancia particular (típicamente el producto proteico de un gen). La sobreexpresión de un gen puede producir una variedad de problemas diferentes como la enfermedad. (En inglés se denomina "overexpression").
- 7 El ácido ribonucleico es la molécula que dirige las etapas intermedias de la síntesis proteica; el ADN no puede actuar solo, y se vale del ARN para transferir esta información vital durante la síntesis de proteínas.



Instituto de Energía y Desarrollo Sustentable

Comisión Nacional de Energía Atómica

Tel: 011-4704-1485 www.cnea.gov.ar/leds

Av. del Libertador 8250 - (C1429BNP) C. A. de Buenos Aires - República Argentina

Año de edición: 2013 ISBN: 978-987-1323-12-8