



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

En 1985 se estrenó „Regreso al futuro“, una película que en la pantalla grande recreaba hechos que escapaban a la realidad, como la construcción de una máquina del tiempo. De hecho, un viaje al pasado sólo puede hacerse reconstruyendo el saber que nos fue transmitido de generación en generación. Aunque una observación escrutadora del pasado también nos será útil para indagar más a fondo y aguzar la mirada de cara al futuro. Un futuro que debería estar abierto a nuevas visiones, sin que ello signifique dejarse cegar por la euforia. Lo dicho se aplica, en especial,

Mendel envió su trabajo a un renombrado biólogo de la época que tenía un manifiesto rechazo por las matemáticas, razón por la cual terminó devolviendo los estudios de Mendel con un comentario negativo. En 1865, su trabajo finalmente fue publicado, pero sin mayor repercusión, por la asociación que agrupaba a los investigadores de la naturaleza de Brünn. En el año 1900, la casualidad catapultó a Mendel a la notoriedad científica. Desde entonces, las leyes de Mendel y los principios matemáticos que las sustentan han atormentado a generaciones

Atrapando genes

¿Es posible reprogramar células?

a la investigación genética que tiene en vilo al hombre como ninguna otra rama de las ciencias del presente. ¿A qué se debe tal interés tanto en la investigación genética del presente como en la del pasado?

MENDEL Y SU RECUENTO DE GUI SANTES

Comencemos nuestro viaje al pasado en 1864, en los jardines del monasterio agustino de la ciudad de Brünn, como se la llamaba entonces, donde el monje Johann Gregor Mendel realizaba intentos de cruzamiento de guisantes con otros vegetales. En el curso de sus experimentos halló ciertas leyes, que le indicaban que determinadas características se transmiten de generación en generación.

enteras de estudiantes. ¿Qué efecto tiene la herencia? Las estructuras básicas que participan del proceso, los cromosomas, fueron descubiertas y estudiadas por Walter Fleming en la década de 1880. En ese momento nadie sospechaba siquiera que pudieran estar relacionadas con la herencia. Ya en 1869, Friedrich Miescher había descubierto el ácido desoxirribonucleico (ADN) en los núcleos de las células. Pero recién los avances científicos del siglo XX arrojaron luz sobre las interrelaciones, iniciándose así la era de la genética.

En 1907 Thomas Hunt Morgan por primera vez experimentó con →

A

Los cromosomas (aquí durante la división celular de una célula fibroblástica de ratón) representan la forma condensada del ADN. (Reconstrucción tridimensional; Instituto Max-Planck de Biología Celular).

→ la cría de la mosca de la fruta o *Drosophila*. Morgan logró demostrar que los genes que se alinean a lo largo de los cromosomas son los portadores de la herencia. Pasaron prácticamente cuarenta años hasta que el estadounidense Oswald Avery reconociera mediante sus experimentos, que el ADN debe ser el portador del material genético (Fig. A). En 1953 James Watson y Francis Crick proponen cierta estructura para el ADN, publicándola en la revista científica NATURE. La figura representa la llamada doble hélice en la cual se entrelazan dos moléculas filiformes de ADN. Es la clave para comprender el código genético y representa un avance que ha abierto nuevos rumbos en materia de investigación genética.

En 1962 ambos científicos junto con Maurice Wilkins recibieron el premio Nobel de Medicina. Vemos que ha llevado casi cien años ensamblar las diversas piezas del rompecabezas. Pero ahora sabemos que el ADN consiste en cuatro "letras": A, T, G y C, que representan las bases nitrogenadas: adenina, timina, guanina y citosina. La secuencia de las bases condiciona, codificando, la composición de las proteínas. Tres bases de ADN determinan un orden para que la célula coloque un aminoácido en el lugar donde se está fabricando la proteína. En total se conocen veinte aminoácidos diferentes que a su vez pueden recombinarse para formar 100.000

proteínas diversas en el cuerpo humano. Las proteínas son las sustancias básicas activas de las células y condicionan, en definitiva, las características que hacen a la formación de la vida. Los genes se imponen, controlando el momento y el lugar donde se elaboran ciertas proteínas. Controlan así el comportamiento de las células y su desarrollo, entendido éste como la diferenciación que se opera entre las células. ¿Qué leyes influyen?

LA BÚSQUEDA DE MOSCAS DEFECTUOSAS

Para poder responder a los interrogantes planteados, con nuestra máquina del tiempo saltaremos al año 1980. En un artículo de NATURE, los biólogos Christiane Nüsslein-Volhard y Eric Wieschhaus hablan sobre los resultados de su trabajo en el Laboratorio Europeo de Biología Molecular de Heidelberg. Desde 1978 han realizado una búsqueda sistemática de genes mutados, es decir cambiados, que influyen en el desarrollo embrional de la *Drosophila*. En exhaustivos cribados (*screening*) han estudiado bajo el microscopio la descendencia de miles de moscas (Fig. B), realizando un verdadero trabajo de Sísifo. Ambos científicos hallaron moscas con dos cabezas en ambos extremos del cuerpo, otras a las que les faltaban segmentos en el tórax y en el abdomen o que en la cabeza en lugar de antenas presentaban un par de piernas. Los defectos hallados pueden subdividirse en tres categorías: los que influyen en la polaridad, es decir en la orientación del embrión, en su segmentación y en el posicionamiento de las estructuras dentro de un segmento. La clasificación en tres tipos de genes, según la hipótesis de ambos científicos, podría reflejar el ajuste fino y gradual del plan de construcción corporal en la gestación embrionaria temprana. El artículo marca un momento crucial en la investigación de la embriología. Debido a sus importantes descubrimientos, ambos científicos fueron distinguidos en 1995 junto al estadounidense Edgard B. Lewis con el premio Nobel de Medicina.

Los trabajos de Christiane Nüsslein-Volhard y Eric Wieschhaus sólo estaban respaldados por el análisis descriptivo de fenotipos. Recién hacia fines de la década de 1980 los métodos biológico-moleculares de la **clonación de genes** hicieron posible la caracterización de muchos mutantes evolutivos a nivel molecular y, finalmente, probaron de manera unívoca que la hipótesis era correcta. Hasta ahora fueron descriptos aproxima-

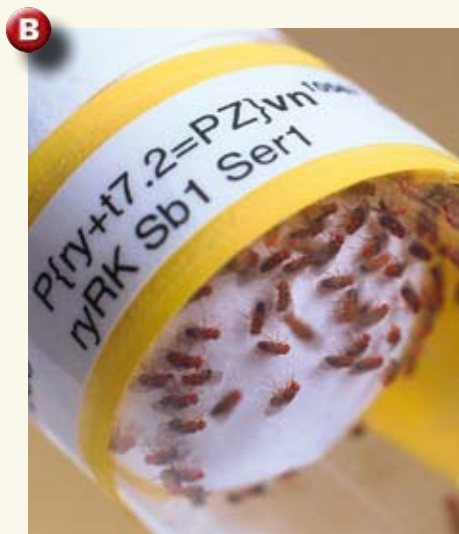
damente 150 genes capaces de regular la evolución, que influyen en la morfología general de la *Drosophila*.

Muchos genes codifican para los llamados **factores de transcripción**. Se trata de proteínas que señalan el camino desde la "célula original" hasta las células especializadas. Poseen la capacidad de migrar al núcleo celular y de vincularse con su ADN para conectar y desconectar genes. De este modo controlan la producción de las proteínas que la célula necesita para cumplir sus funciones específicas.

Ahora bien, no debemos partir del supuesto de que la pequeña mosca de la fruta *Drosophila* haya patentado la fórmula para el mecanismo del control de la evolución que hemos descrito. Por eso, los investigadores buscaron **genes de control evolutivo** en el material hereditario de otros organismos. Así, en el genoma de los animales vertebrados encontramos zonas secuenciales que coinciden exactamente con las secuencias de los genes de control evolutivo de la *Drosophila*. Pero de esta homología estructural no puede concluirse una homología funcional directa; porque desde el punto de vista de la historia de la evolución, la *Drosophila* es una veterana. Las secuencias homólogas podrían haber perdido hace tiempo su significado original, pero conservan sus estructuras. En un experimento clave, Peter Gruss y sus colaboradores del Instituto-Max-Planck de Química Biofísica de la ciudad de Göttingen demuestran que los genes que controlan la evolución de la *Drosophila* también operan funcionalmente en el ratón. Por lo tanto, los mecanismos de control molecular se han conservado durante más de 600 millones de años de evolución. El estudio de genes homólogos con los genes de la *Drosophila* ha sido una de las iniciativas más exitosas de la década de 1990 para comprender el control de la evolución de los vertebrados en el plano genético. En este contexto, la obtención y el cultivo de células madre de embriones de ratón fue una de las condiciones para el éxito de dichos experimentos que abren nuevos rumbos.

TOTI-, PLURI- Y MULTITALENTOS

¿Qué son las células madre? Hasta el estado de ocho células (después de tres divisiones celulares), las células hijas que nacen del óvulo fertilizado pueden construir cada una por sí misma un organismo completo. Se dice que son **totipotentes**. Pero esta capacidad



▲ Una de las fuentes más interesantes para comprender el genoma humano es la comparación con el genoma de organismos modelo como el de la mosca de la fruta. Las funciones de muchos genes se conocen gracias a los experimentos realizados con la *Drosophila*. Los genes del hombre similares a las „moléculas del éxito“, podrían ser buenos candidatos para desarrollar nuevos medicamentos.

se pierde en estadios posteriores. En el llamado estado de blastocito es posible obtener **células madre embrionales** del interior de la masa celular.

Si bien estas células ya no son totipotentes, su potencial de diferenciación sigue siendo muy alto: en el transcurso del posterior desarrollo embrional nacerán todos los tipos de células que se necesiten en el organismo. Por eso, los investigadores las llaman **pluripotentes**. Además, en muchos tejidos del organismo adulto encontraremos **células madres adultas** o **somáticas**. Ellas se ocupan de reemplazar a las células que mueren, para cada tipo de tejido específico. Así, por ejemplo, la piel se “renueva íntegramente” cada 14 días, lo cual es sumamente útil en caso de sufrir fuertes quemaduras solares. En la sangre se renuevan varios miles de millones de células en el transcurso de 24 horas y también se regenera el tejido muscular y el óseo, por ejemplo después de fracturarnos una pierna. Estas células pueden generar células especializadas concretas y son capaces de producir un tipo diferente de tejido, por eso se las llama **multipotentes**.

LA CIENCIA AL LÍMITE

En 1998 investigadores estadounidenses por primera vez lograron aislar células madre pluripotentes de embriones humanos, y agregando ciertas sustancias al medio de cultivo, evitar en laboratorio que siguieran su proceso de diferenciación. Así es posible conservar su pluripotencia durante un período más prolongado, es decir su capacidad de desarrollarse en múltiples tipos celulares. Estos resultados alimentan la esperanza de que podría lograrse el reemplazo de órganos y tejidos dañados con auxilio de células madre y, por ende, tratar enfermedades como apoplejías, Parkinson, Alzheimer, osteoporosis, infarto del miocardio o diabetes. La enfermedad de Parkinson, por ejemplo, se expresa en la progresiva pérdida de las neuronas que producen dopamina, una importante sustancia portadora de información. A partir de células embrionales del ratón, los investigadores pudieron obtener neuronas que producen dopamina y utilizarlas para el tratamiento del mal de Parkinson en fase experimental con animales. La pregunta es si en el hombre pueden obtenerse similares resultados.

Hasta la fecha sólo se realizan experimentos con células madre embrionales humanas en muy pocos laboratorios. El número de hallazgos es proporcionalmente reducido. Sin em-



Los investigadores de células madre del departamento Max Schöler del Instituto Max-Planck de Medicina Molecular trabajan con células madre de embriones de ratón. Implantan el núcleo de una célula corporal en un óvulo (izq.). Lo llaman transferencia somática del núcleo. La secuencia de imágenes muestra desde la izquierda el desarrollo de los embriones clonados del ratón, desde el estadio de dos células, pasando por el de cuatro y ocho, la mórula, hasta el de blastocito (150-200 células).



bargo, las células madre de embriones humanos, como ya se ha demostrado, son más difíciles de manipular que las células madre de ratones. Si bien un equipo de investigadores de la Universidad de Harvard ha logrado que las células madre de embriones humanos evolucionasen en diferentes tipos celulares, estos luego se mezclan en el conjunto de células aledañas. Para que la terapia celular sea confiable, primero debemos establecer condiciones que permitan elaborar cepas celulares de un único tipo. Además, las células madre embrionales conllevan el riesgo de devenir en tumores benignos. Sin embargo, mediante el procedimiento de “selección de las células” debería ser posible aislar del cultivo aquellas células que ya están lo suficientemente diferenciadas y que ya no pueden degenerarse. Por otra parte, en un trasplante puede producirse rechazo, porque las células no fueron extraídas del paciente transplantado. Se pueden utilizar sustancias farmacológicas que suprimen la respuesta inmune del propio cuerpo, los llamados inmunosupresores, pero al estar inmunosuprimido el paciente estará propenso a contraer enfermedades infecciosas y cáncer. De todo ello se desprende que todavía falta mucha investigación de base.

Aunque justamente en este punto —que la ciencia profundice sus estudios sobre las células madre embrionales— se ha producido un encendido debate. La elaboración de cé-

las es objeto de una fuerte discusión ética. En estos momentos, las células embrionarias humanas se obtienen de embriones supernumerarios, resultado del proceso de fertilización artificial. Del tejido de fetos abortados, también pueden obtenerse células pluripotentes, los gametos primordiales. Pero sus características no revisten la misma calidad que las células madre embrionales.

DESCENDENCIA CLONADA

Otro camino para llegar a las células madre embrionales consiste en la llamada **transferencia de núcleo celular (Fig. C)**. Este procedimiento registra al mismo tiempo el **principio de la clonación terapéutica**. Con este, el núcleo de una célula normal del cuerpo del paciente es implantado en un óvulo, al que previamente se le ha quitado el núcleo. Esta célula comienza a dividirse y crece hasta el estadio de blastocito, que se toma para el cultivo de tejido. A continuación, las células madre embrionales en crecimiento son guiadas a desarrollar determinados tipos de células, como por ejemplo células musculares o nerviosas. Como estas células y tejidos son propios del paciente, no deberían ser rechazados en un trasplante posterior, siendo esta la gran ventaja del procedimiento. Si el embrión gestado por transferencia de núcleo es implantado en un organismo maternal, como es el caso de la oveja Dolly, la que fue, seguramente, la oveja más famosa del mundo, los investigadores →

EL ESCÁNDALO DE LA FALSIFICACIÓN



Prácticamente ningún otro escándalo científico generó tanto revuelo internacional como el caso del investigador coreano de células madre Hwang Woo-Suk. Según sus propias afirmaciones, en 2004 el coreano había logrado transferir el núcleo de una célula dérmica a un óvulo humano, creando por primera vez en la historia un embrión

humano clonado. Después, en mayo de 2005, los investigadores de la Seoul National University informaron que con ayuda de la técnica de la clonación habían logrado reproducir células madres hechas a la medida de los pacientes: un inédito avance en la clonación con fines terapéuticos. Con estos resultados, la curación de las enfermedades más graves parecía estar al alcance de la mano. Corea honró a sus investigadores de células madre como si fueran héroes nacionales. El gobierno de Corea llegó a dedicarles un sello postal (véase arriba). Sin embargo, en el transcurso del año 2005 comenzaron a multiplicarse las dudas sobre los resultados. En diciembre de 2005, una comisión investigadora de la Universidad de Seúl llegó a la conclusión de que los resultados eran falsos. De hecho, hasta la fecha no ha sido posible obtener líneas de células madre de un embrión humano clonado.

→ hablan de **clonación reproductiva**. Lo científicamente revolucionario de Dolly fue la comprobación de que el citoplasma de un óvulo es capaz de “reprogramar” el núcleo de una célula del cuerpo, que recupera su totipotencia. Para gestar a Dolly, los científicos de Edimburgo transfirieron núcleos de células de ubre de un animal donante a 277 óvulos, con los cuales se gestaron 29 embriones. Del total sobrevivió uno solo: Dolly. La gran mayoría murió prematuramente o manifestó importantes anomalías de crecimiento. Para que la clonación terapéutica sea realmente útil, deberá mejorarse mucho la eficiencia de la transferencia de núcleos.

¿NUEVOS PROGRAMAS PARA CÉLULAS ADULTAS?

Desde lo ético sería menos cuestionable utilizar células madre somáticas –siempre que se lograra la “reprogramación” de las células madre adultas para que evolucionen en tipos celulares muy específicos. Pero la euforia producida hace unos años atrás por las células madre adultas ya no es tal. De nuevo están bajo la lupa los estudios, según los cuales las células de la médula ósea de ratones pueden diferenciarse en un gran número de los tipos celulares. Los científicos del grupo de trabajo de Thomas Braun del Instituto Max-Planck de Investigación Cardíaca y Pulmonar de Bad Nauheim están analizando en más detalle dos líneas de células madre de médula ósea de ratones. Ambas líneas se diferencian en la expresión de los marcadores típicos, es decir en las proteínas que son específicas de este tipo celular. Esto nos permite suponer que las células madre de

médula ósea son un grupo heterogéneo de células diferentes que reúnen características similares.

Los investigadores del Max-Planck han intentado desarrollar células cardíacas y músculo-esqueléticas a partir de dichas células de médula ósea. Con ayuda de determinadas sustancias también puede encararse la respectiva diferenciación. Aún así, el proceso quedó varado a mitad del camino, porque no se forman células musculares funcionales. “No pudimos observar una reprogramación completa”, explicó Thomas Braun. Lo mismo se aplica a sus estudios en células hepáticas y nerviosas. Los investigadores especulan que por lo menos una parte de las células madre adultas podría ser sólo un remanente de procesos embrionales previos o incluso remanentes atomizados de prenieves de evolución pasada. Si bien estas células todavía muestran hoy la plasticidad característica de las células madre y, en ciertas circunstancias, también desempeñan un papel en los procesos curativos, de ellas no puede derivarse función fisiológica directa alguna. Con lo cual ¿todas las esperanzas de terapia de sustitución celular se apoyan únicamente en las células madre de embriones?

Hans Schöler, director del Instituto Max-Planck de Biomedicina Molecular de Münster busca vías para que puedan obtenerse células madre pluripotentes a partir de células del cuerpo sin recurrir a óvulos ni embriones. Para reprogramar el funcionamiento de las células corporales probablemente sean necesarias tres, quizás también siete, diez o

incluso 20 proteínas. En la búsqueda de estas mágicas sustancias clave, los investigadores han dado un pequeño paso: observaron que las células madre embrionales en cultivos se fusionan con las células somáticas. Las células pluripotentes son el producto de la fusión.

Para hallar la fuente de la reprogramación, los científicos fusionaron por un lado, células de ratón con citoplasma y, por el otro, con núcleos de células madre embrionales. Mientras que el citoplasma no parecía sufrir ningún impacto, las células que habían sido fusionadas con los núcleos, conectaban sus propios genes embrionales y formaban colonias similares a las células madre. Es evidente que las proteínas buscadas se encuentran en el interior del núcleo de la célula o se adhieren a su exterior. La “pócima mágica” con las sustancias decisivas para la reprogramación resolvería un problema básico en la investigación de células madre: el uso de embriones para la obtención de células madre embrionales. Pero reprogramar una célula corporal todavía significa buscar una aguja en un pajar. Hasta la fecha, nadie sabe lo que realmente ocurre en el interior de una célula. La investigación de base todavía tiene mucho trabajo por delante.

UNA SALIDA AL DILEMA ÉTICO

Muchos científicos están convencidos de que algún día se dispondrá de una “caja de repuestos” proporcionada por las células madre. Pero casi nadie cree que esto pueda suceder en cinco o diez años. Con nuestra máquina del tiempo tampoco es posible viajar al futuro- la estación terminal sigue siendo el presente.

PIE DE IMPRENTA

Sociedad Max-Planck, departamento de información y relaciones públicas, Hofgartenstraße 8, 80539 München / e-mail: presse@gv.mpg.de /

Redacción: Dra. Christina Beck

Traducción: Astrid Wenzel

Diseño: www.haak-nakat.de

La Versión en español se hizo con el apoyo del DAAD y con fondos del Ministerio de Relaciones Exteriores de Alemania.

DAAD Deutscher Akademischer Austausch Dienst
Servicio Alemán de Intercambio Académico

