

12 DE FEBRERO DE 2007

Ratones clonados a partir de células de piel

Por primera vez ratones sanos y viables que alcanzan la adultez han sido clonados a partir de células troncales adultas. Científicos de la Universidad Rockefeller, entre los que se encuentra la investigadora del Instituto Médico Howard Hughes Elaine Fuchs, utilizaron células troncales llamadas queratinocitos, que representan un sistema modelo de clonación nuevo. Los queratinocitos provienen de la piel, lo que hace que sean una fuente de células troncales particularmente atractiva debido a su fácil accesibilidad. Algún día, podrían ser utilizados para adaptar terapias, así como para comprender y tratar mejor las enfermedades.

Fuchs y su colega Peter Mombaerts publicaron los resultados de sus laboratorios el 12 de febrero de 2007 en Internet, en *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

"Los investigadores han sabido de la existencia de estas células que se dividen infrecuentemente por cierto tiempo, pero sólo recientemente han descubierto su potencial de autorrenovación y producción de múltiples tipos de células."

— Elaine Fuchs

Varios laboratorios han clonado ratones utilizando células cúmulo (células que rodean y mantienen al óvulo en desarrollo) o fibroblastos (células de tejido conectivo). Otros han utilizado células nerviosas cultivadas que fueron generadas a partir de células troncales embrionarias. Si bien estos trabajos han sido exitosos, la clonación conseguida ha sido notoriamente ineficaz.

Dado que las células troncales adultas conservan la capacidad de diferenciarse en múltiples tipos de células, se ha pensado por mucho tiempo que podrían ser mejores fuentes de material nuclear para la técnica de clonación utilizada por Fuchs y sus colegas, conocida como transferencia nuclear. Fuchs, Mombaerts y sus compañeros de trabajo son los primeros en clonar y de forma reproducible a ratones sanos a partir de cualquier tipo de

célula troncal adulta.

Las células troncales queratinocitos utilizadas por Fuchs se encuentran en una parte del folículo piloso llamado bulbo piloso. Están involucradas en el crecimiento del pelo y en la reparación de las heridas de la piel. Los investigadores han sabido de la existencia de estas células que se dividen infrecuentemente por cierto tiempo, pero sólo recientemente han descubierto su potencial de autorrenovación y producción de múltiples tipos de células -características de las células troncales-, explicó Fuchs. Las células troncales queratinocitos del bulbo piloso se han cultivado en el laboratorio de Fuchs. Cuando se las analiza en ratones, estas células pueden producir células de piel superficiales, folículos pilosos y glándulas sebáceas (aceitosas).

Dado que residen en la piel, las células se acceden fácilmente. Pero su purificación y caracterización han llevado años de investigación. Tuvimos que aprender lo suficiente sobre las propiedades de las distintas células de la piel para idear una estrategia para aislar poblaciones puras de estas células y determinar que estas células son de hecho células troncales, dijo Fuchs.

El grupo primero publicó en 2004, en la revista *Science*, una estrategia para marcar y monitorear las células. Desde entonces, otros y nosotros hemos ideado varias formas distintas de aislar estas células, y esto ha acelerado el ritmo al cual estamos aprendiendo las propiedades y el potencial de las células de troncales de piel.

Para clonar los ratones, los investigadores quitaron el núcleo de una célula huevo sin fertilizar, llamada oocito, y lo reemplazaron con el núcleo de una célula troncal queratinocito adulta. Cultivaron estas células híbridas en el laboratorio para crecerlas hasta es estadio de blastocito, que es cuando el embrión es una minúscula esfera hueca de células. Cuando alcanzaron este estadio, los blastocitos cultivados fueron implantados en el útero de un ratón y se les permitió desarrollarse en un feto clonado. Ésta es la técnica de clonado conocida como transferencia nuclear.

Típicamente, sólo entre un uno y dos por ciento de los blastocitos de ratón transferidos dan lugar a un nacimiento vivo. Además, los ratones clonados que sobreviven al nacimiento a menudo no son sanos. En el estudio de Fuchs y Mombaerts, el índice de éxito fue del 1.6 por ciento cuando se usó células troncales de la piel de ratones hembras. Cuando las células troncales provinieron de ratones machos, sin embargo, el 5.4 por ciento de los blastocitos transferidos se desarrollaron en ratones. El más viejo de estos animales ahora tiene casi dos años, que es cuando un ratón alcanza la vejez. Además, muchos de estos ratones fueron fértiles y sanos.

Es probable que la diferencia en los índices de clonación de células troncales masculinas y femeninas impliquen procesos epigenéticos, dijo Fuchs. Las modificaciones epigenéticas son las que afectan la función de un gen sin alterar su secuencia de ADN. Estos cambios son reversibles y, hasta cierto punto, se pueden quitar de los cromosomas durante el proceso de transferencia nuclear. Esta reprogramación epigenética le quita la memoria a los cromosomas de la célula de piel, permitiéndoles que actúen como

cromosomas embrionarios. Dado que uno de los cromosomas X de hembras se inactiva mediante modificaciones epigenéticas, las células femeninas tienen que experimentar una reprogramación epigenética más complicada que las masculinas.

A pesar de que la nueva investigación demuestra que las células troncales pueden ser un punto de partida prometedor para el clonado de ratones, Fuchs dijo que ella está más entusiasmada sobre el potencial de estas células para generar células troncales embrionarias. En lugar de implantar blastocitos y de clonar ratones, los blastocitos se pueden cultivar en el laboratorio para generar células troncales embrionarias. En teoría, estas células troncales embrionarias se podrían persuadir para que produzcan cualquier otro tipo de célula, desde neuronas hasta células musculares y células de la piel. Fuchs dijo que es el uso de la tecnología de transferencia nuclear que los investigadores quisieran extrapolar al ser humano. Todo lo que implicaría, ella hizo notar, es un oocito sin fertilizar, una biopsia de piel y una placa de cultivo de tejido.

Si las células troncales embrionarias se pueden generar a partir de la piel de un paciente, y después utilizar para crear células o tejidos según la necesidad específica del paciente, se podría evitar el problema del rechazo inmune. Tan importante como esto, estas células también permitirían que los científicos estudien la enfermedad, dijo Fuchs.

Fuchs advirtió que las aplicaciones humanas pertenecen al futuro lejano. No tenemos la capacidad de generar células troncales embrionarias humanas a partir de células de piel, y los científicos todavía están aprendiendo cómo diferenciar las células troncales embrionarias en distintos tipos de células, como tipos particulares de neuronas o de células de islotes pancreáticos, dijo.