

# El Nobel de Medicina 2007 premia la manipulación genética animal con células madre embrionarias

La Academia sueca ha galardonado a los estadounidenses Mario Capecchi y Oliver Smithies, y al británico Martin Evans, con el Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2007 por sus trabajos sobre células madre.

REDACCIÓN

08/10/2007

Capecchi, Evans y Smithies han logrado el Nobel de Medicina 2007 por sus trabajos sobre modificación de genes específicos en ratones mediante el uso de células madre embrionarias, una línea de investigación por la que también obtuvieron, en 2001, el Premio Lasker. Si en 2006 se premió el silenciamiento genético, este año el Premio Nobel de Medicina ha recaído en un conjunto de descubrimientos relacionados con las células madre embrionarias y la recombinación del ADN en mamíferos. Estos hallazgos han llevado a la creación de tecnologías muy poderosas de manipulación genética en ratones que ya se están aplicando en biomedicina, bien en investigación básica como en el desarrollo de nuevas terapias.

La manipulación genética se emplea a menudo para inactivar genes, como se hace habitualmente en los experimentos de los ratones knockout. Gracias a esta tecnología se ha descubierto el papel de numerosos genes en el desarrollo embrionario, en la fisiología del adulto y en la manera en que la edad afecta al desarrollo de las enfermedades. Basta un dato para conocer la importancia de esta línea de investigación: más de diez mil genes de ratón (aproximadamente la mitad de los genes de los mamíferos) ya han sido desactivados. Actualmente, grandes grupos de investigación de todo el mundo se esfuerzan para crear ratones knockout para todos los genes.

La manipulación genética ha permitido realizar casi cualquier tipo de modificación en el ADN del genoma murino y establecer los papeles de cada gen individual en los procesos fisiológicos y en los patológicos. Asimismo, ha facilitado la producción de más de quinientas clases diferentes de modelos de ratones con patologías humanas, como enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y oncológicas.

## Modificación genética mediante recombinación

La información que permite el desarrollo de las funciones corporales está almacenada en nuestro ADN, que está empaquetado en los cromosomas: uno procedente de nuestro padre y otro de nuestra madre. El cambio de las secuencias de ADN dentro de cada par de cromosomas incrementa la variación genética de la población y se produce gracias a la recombinación homóloga. Este proceso, que ha permanecido activo a través de toda la evolución humana, fue descubierto hace 50 años por Joshua Lederberg, que recibió el Premio Nobel por sus investigaciones en 1958.

Mario Capecchi y Oliver Smithies sospechaban que la recombinación homóloga podía ser usada específicamente para modificar los genes en las células de mamíferos y trabajaron para conseguir este objetivo

Capecchi demostró que la recombinación homóloga podía producirse entre el momento de introducción de ADN y los cromosomas en células de mamífero, y que los genes defectuosos podrían ser reparados por la recombinación homóloga gracias al ADN recibido. Smithies trató de reparar genes alterados en células humanas y comprobó que los genes endógenos podían modificarse con independencia de su actividad, lo que sugería que la recombinación homóloga podía utilizarse en todo tipo de genes.

Las líneas celulares que Smithies y Capecchi estudiaron inicialmente no podían utilizarse para crear modelos animales modificados genéticamente. Esto requería otro tipo de células que condujeran a la aparición de células germinales; sólo entonces las modificaciones genéticas podrían heredarse.

Por su parte, Evans trabajaba con células embrionarias de ratón relacionadas con el carcinoma (células EC). Utilizó estas células para introducir el material genético en la línea germinal del modelo murino y, aunque al principio su labor no dio resultados porque las células EC contenían cromosomas anormales, descubrió más tarde que podía lograr células con cromosomas sanos directamente de células provenientes de embriones de ratón (células ES).

El siguiente paso consistió en mostrar que estas células podían contribuir a la línea germinal.

## Biografías de los premiados

Smithies nació en 1925, en Halifax (Reino Unido), y estudió Medicina y Bioquímica en Oxford. Tras realizar estudios posdoctorales en Estados Unidos, en la Universidad de Wisconsin, se desplazó al laboratorio de Investigación Biomédica de Connaught, en la Universidad de Toronto, para regresar a la Universidad de Wisconsin y ejercer como profesor de Genética Médica. Desde 1988 trabaja en Chapel Hill centrado en diabetes e hipertensión. En 2001 recibió el premio Lasker y en 2003 el Premio Wolf.

Evans, nacido en 1941 en el Reino Unido, es licenciado en Anatomía y Embriología por la Universidad de Londres. Actualmente es director de la Facultad de Biociencias y catedrático de Genética de los Mamíferos en la Universidad de Cardiff, también en el Reino Unido.

Capecchi, nacido en Verona (Italia) en 1937, cursó estudios de Química y Física y se licenció en Biofísica en la Universidad de Harvard, en Cambridge (Estados Unidos) en 1967. Su tesis doctoral se basó en el análisis de los mecanismos de supresión antisentido y la iniciación de la síntesis proteica. Tras pasar por diversas universidades, desde 1993 es profesor de Biología y Genética Humana de la Universidad de Utah, en Salt Lake City (Estados Unidos). Capecchi es conocido por su trabajo pionero en el desarrollo de la manipulación genética de células madre embrionarias en modelo murino

**Diario Médico**