

Premis Nobel 2012

EL PREMI NOBEL DE FISIOLOGIA O MEDICINA 2012

Josep Carreras

Acadèmic Numerari

L'ATORGAMENT DEL PREMI NOBEL

Tal com va anunciar el comunicat oficial de l'atorgament dels Premis Nobel de l'any 2012, el Premi Nobel de Fisiologia o Medicina va ser atorgat conjuntament a Sir John B. Gurdon i a Shinya Yamanaka "pel descobriment que les cèl·lules madures poden ser reprogramades per esdevenir pluripotents"

LES PERSONES

John Bertrand Gurdon va néixer l'any 1933 a Dippinghall (Anglaterra). Complerts els tretze anys, per cursar els estudis secundaris, va ingressar a l'*Eton College*, un dels col·legis de més prestigi del Regne Unit, on va manifestar idees d'arribar a ser un científic. Però, als quinze anys d'edat, havent obtingut uns resultats acadèmics molt dolents en les matèries de ciències, advertit que era insensat prosseguir els estudis d'aquest àmbit (una professora el va considerar com el pitjor alumne que havia conegut en Biologia), va cursar estudis de llengües clàssiques (l·latí i grec).

Finalitzada l'estada a Eton, Gurdon va sol·licitar l'ingrés al *Christ Church Col·lege* de la Universitat d'Oxford, amb l'intenció de prosseguir estudis en l'àmbit de les matèries clàssiques. Però va ser acceptat amb la condició que estudiés Ciències; per haver-hi en la universitat un dèficit d'estudiants d'aquest àmbit. Com a conseqüència, Gurdon va cursar els estudis de Zoologia, i l'any 1960 va obtenir el títol de doctor per la Universitat d'Oxford, havent realitzat el corresponent treball experimental sobre transplantament nuclear en *Xenopus laevis*, iniciant així l'àmbit temàtic de recerca que el conduiria a l'obtenció del Premi Nobel.

Ja doctor, Gurdon va ampliar la seva formació al Caltech (Institut de Tecnologia de Califòrnia) on va romandre dos anys com a becari postdoctoral, treballant en una àrea temàtica nova per ell: la genètica dels bacteriòfags.

L'any 1962 va retornar a la Universitat d'Oxford com a *Assistant Lecturer* del Departament de Zoologia. I l'any 1971 es va incorporar a la Universitat de Cambridge; inicialment al Laboratori de Biologia Molecular del *Medical Research Council (MRC)*, on va assolir la direcció de la divisió de Biologia Cel·lular. i a partir de l'any 1983 al Departament de Zoologia, del qual encara forma part com a professor emèrit. Va ser un dels membres fundadors del *Wellcome/CRC Institute for Cell Biology and Cancer* de Cambridge, ocupant la seva direcció des de la seva creació l'any 1989 fins l'any 2001. A més, va ser membre del *Nuffield Council on Bioethics* (1981-95) i *Master* del Magdalene College (1995-2002).

El treball experimental desenvolupat per Gordon des del seu retorn a Anglaterra es va centrar en l'estudi de l'expressió del RNA mitjançant microinjecció en ous i en oòcits de *Xenopus*, en l'anàlisi dels mecanismes de senyalització i dels factors intercel·lulars implicats en el procés de diferenciació cel·lular, i en l'estudi dels mecanismes de reprogramació nuclear a diferents nivells.

A més del Premi Nobel, en reconeixement dels seus mèrits científics, Gurdon ha rebut nombroses distincions de diferents països. Entre les rebudes del Regne Unit cal destacar el nomenament de *Fellow of the Royal Society* (1971), la concessió del títol de *Sir* (1995) i el canvi de nom del *Institute for Cell Biology and Cancer* a *Gurdon Institute* (2004).

Shinya Yamanaka va néixer l'any 1962 a Higashiōsaka (Osaka, Japó). Després d'haver-se graduat a la *Tennōji High School*, associada a la Universitat Kyoiku d'Osaka, l'any 1987 va obtenir el grau en Medicina a la Universitat de Kobe i va realitzar la residència en cirurgia ortopèdica al *National Osaka Hospital* (1987-1989). Però, decebut per la seva escassa destresa quirúrgica, va decidir dedicar-se a la recerca mèdica; va seguir el programa de doctorat en Farmacologia a la Universitat d'Osaka i l'any 1993 va obtenir el grau de doctor. Interessat en formar-se en les tècniques d'enginyeria genètica per

realitzar recerca en el camp del reemplaçament gènic, després d'haver contactat amb més de 30 universitats i laboratoris dels Estats Units d'Amèrica del Nord per ser admès com a becari postdoctoral, l'any 1993 es va poder incorporar al *Gladstone Institute of Cardiovascular Disease*, afiliat a la Universitat de Califòrnia (Sant Francisco), on va descobrir de manera fortuïta un gen relacionat amb les cèl·lules mare embrionàries.

Havent rebut l'oferta d'una plaça de professor assistent a la Facultat de Medicina de la Universitat d'Osaka, Yamanakava l'any 1996 va retornar al Japó amb la intenció d'investigar amb cèl·lules mare. Frustrat per la manca de suport i de medis per realitzar la recerca necessària a Osaka, arribà a considerar la possibilitat de retornar a la pràctica mèdica. Però, l'any 1999, va decidir intentar incorporar-se al *Institute of Science and Technology* de Nara, on ocupant inicialment una plaça de professor associat i durant els anys 2003-2005 una plaça de *full professor* (catedràtic), va iniciar la recerca sobre reprogramació de les cèl·lules de l'animal adult per conduir-les a l'estat embrionari pluripotent que l'ha conduït a l'obtenció del Premi Nobel. Durant el període 2004-2010 Yamanakava va ser professor al *Institute for Frontier Medical Sciences* de la Universitat de Kyoto i actualment és professor i director del *Center for iPS Cell Research and Application* d'aquesta universitat. A més, és reconegut com a científic "senior" del *Gladstone Institute* i professor de la Universitat de Califòrnia.

A banda del Premi Nobel, Yamanakawa ha rebut més de dos dotzenes de premis i distincions de diferents països; entre ells, el *Osaka Science Prize* (2007), el *Lasker Award for Medical Basic Research* (2009), el *Wolf Prize in Medicine* (2011), el *Millennium Technology Prize* (2012) i el *Breakthrough Prize in Life Sciences* (2013).

ELS DESCOBRIMENTS

La informació proporcionada per l'Institut Karolinska especifica que el Premi atorgat reconeix la recerca de dos investigadors que van descobrir que les cèl·lules madures, especialitzades, poden ser reprogramades per convertir-se en cèl·lules immadures capaces d'originar qualsevol dels teixits de l'organisme. Descobriments que ha revolucionat els nostres coneixements sobre com les cèl·lules i els organismes es desenvolupen, i que ha donat lloc a l'aparició de noves vies d'investigació de les malalties i de nous procediments diagnòstics i terapèutics.

El desenvolupament d'un organisme a partir d'un ou fertilitzat comporta la conversió del conjunt de cèl·lules immadures que inicialment constitueixen l'embrió (anomenades cèl·lules mare pluripotents) en tots els tipus de cèl·lules especialitzades que formen els diversos teixits de l'organisme adult.

Fins els treballs de Gurdon es creia que aquest procés de diferenciació cel·lular era unidireccional i irreversible; es pensava que la progressiva maduració cel·lular implicava modificacions que feien impossible el retorn a la condició inicial de cèl·lula immadura pluripotent. Però Gurdon, l'any 1962, va descobrir que l'especialització cel·lular és un procés reversible. Va demostrar que si ous de granota (*Xenopus laevis*) prèviament enucleats per radiació ultraviolada eren trasplantats amb nuclis de cèl·lules epitelials d'intestí de capgrossos o de granotes adultes es desenvolupaven capgrossos completament normals. I va concloure que, contràriament al que es creia, els nuclis de les cèl·lules somàtiques diferenciades conservaven la informació necessària per desenvolupar tots els tipus de cèl·lules d'una granota; es a dir, podien revertir a la pluripotència al ser col·locats en el medi citoplasmàtic d'un ou.

Aquest descobriment, que implicava un canvi del paradigma vigent, va ser rebut inicialment amb molt escepticisme, i no va rebre plena acceptació fins a ser confirmat per altres investigadors. Anys més tard, donaria lloc a la clonació de diversos animals; el primer dels quals, l'ovella Dolly, resultaria (l'any 1977) de la transferència del nucli d'una cèl·lula epitelial de la mama d'una ovella adulta a un ou enucleat.

Però, com remarca l'informe del Karolinska, els experiments de reprogramació nuclear realitzats per Gurdon implicaven transferir el nucli d'una cèl·lula a una altra cèl·lula. Quedava per veure si seria possible reconvertir una cèl·lula madura intacta en una cèl·lula mare pluripotent. I va ser Yamanaka qui, més de 40 anys més tard, va donar resposta positiva a aquest interrogant.

Yamanaka va concentrar el seu treball experimental en les cèl·lules mare embrionàries. Emprant cèl·lules mare aïllades d'embrions i cultivades en el laboratori, va investigar quins eren els gens que les mantenien immadures, i va estudiar si alguns d'ells eren capaços de reprogramar cèl·lules madures per convertir-les en cèl·lules mare pluripotents.

Yamamaka i els seus col·laboradors van introduir conjunts d'aquests gens, en combinacions diverses, a cèl·lules madures de teixit conjuntiu (fibroblasts) de ratolí examinant els resultats al microscopi. El descobriment final va ser sorprenent; van trobar una combinació de només quatre gens que produïa l'efecte esperat. Reprogramava els fibroblasts, convertint-los en cèl·lules mare pluripotents capaces d'originar diversos tipus de cèl·lules madures (fibroblasts, cèl·lules nervioses o cèl·lules intestinals). Així, l'any 2006, va quedar demostrada la possibilitat d'obtenir les que es van anomenar cèl·lules mare pluripotents induïdes (iPS).

Treballs ulteriors van evidenciar que les iPS poden diferenciar-se en tots els diferents tipus de cèl·lules de l'organisme, i l'obtenció de iPS a partir de cèl·lules humanes ha obert noves línies de progrés en moltes àrees de la medicina. D'una banda, la utilització d'iPS elimina el rebuig de certs sectors religiosos a l'obtenció de cèl·lules mare embrionàries. D'altra banda, la creació de cèl·lules mare a partir de cèl·lules dels propis pacients elimina el rebuig immunitari que provocaria la implantació de teixits obtinguts a partir de cèl·lules mare embrionàries alienes al propi organisme.

REFERÈNCIES

- Nobelprize.org (2012) The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012. Press Release. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2012/press.html
- Nobelprize.org (2012) The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012. Scientific Background. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2012/advanced-medicineprize2012.pdf
- Wikipedia (2013) John Gurdon. wikipedia.org/wiki/John_Gurdon
- Gurdon, J. B. (2006) From Nuclear Transfer to Nuclear Reprogramming: The Reversal of Cell Differentiation. *Ann Rev Cell Develop Biol* 22: 1-22 <http://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.cellbio.22.090805.140144>
- Williams, R. (2008) Sir John Gurdon: Godfather of cloning. *J Cell Biol* 181 (2): 178-179. <http://jcb.rupress.org/content/181/2/178.full.pdf+html>
- Wikipedia (2013) Shinya Yamanaka. wikipedia.org/wiki/Shinya_Yamanaka.
- Nair, P (2012). "Profile of Shinya Yamanaka". *PNAS* 109 (24): 9223-9225. <http://www.pnas.org/content/109/24/9223>
- The Shaw Prize Foundation (2008) Autobiography of Shinya Yamanaka <http://www.shawprize.org/en/shaw.php?tmp=3&twidth=49&theid=56&fourid=72&fiveid=16>