

Investigación con células madre: ¿y ahora qué?

Gurutz Linazasoro

Centro de Neurología y Neurocirugía Funcional. Clínica Quirón Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.



Las células madre son uno de los pilares fundamentales de la medicina regenerativa, cuya finalidad esencial es regenerar tejidos o grupos celulares perdidos por diferentes causas. A partir de una célula madre puede obtenerse un número ilimitado de células del tipo que se necesite, porque tienen 2 propiedades que las convierten en únicas, como son su pluripotencialidad y su supervivencia extraordinaria¹. Pueden estudiarse y caracterizarse en profundidad en el laboratorio de tal modo que reúnan todos los requisitos de calidad. A partir de ellas pueden crearse líneas celulares que quedarían depositadas en bancos para ser utilizadas cuando fuesen necesarias. De esta manera, se dispondría de células cardíacas para reemplazar el tejido cardíaco dañado por un infarto de miocardio, células productoras de insulina para su uso en personas con diabetes o productoras de dopamina para ser implantadas en el cerebro de personas con enfermedad de Parkinson². Además, a partir de células madre podrían construirse órganos completos para su posterior trasplante. Finalmente, las células madre también reúnen todas las características para convertirse en el vehículo ideal para la realización de terapia génica².

Si la investigación con células madre abre todo este abanico de posibilidades tan positivas para el bienestar de la sociedad, ¿por qué suscitan tanta polémica? La respuesta ha de buscarse en el origen de las células madre. Existen 2 grandes tipos de células madre: embrionarias y adultas^{1,2}. Las embrionarias se obtienen en cultivo tras aislarlas de la masa celular interna del blastocisto (entre 5 y 6 días tras la fertilización, antes de que se implante en el útero). Las adultas se obtienen de tejidos de adultos. Para algunos sectores de la sociedad, la utilización de embriones para investigación es inaceptable por cuestiones de naturaleza ética, moral y/o religiosa. Para otros, esta negativa está basada únicamente en creencias íntimas que no se sustentan en argumentos jurídicos ni, mucho menos, científicos.

El argumento científico más empleado por los detractores de las investigaciones con células madre embrionarias es que éstas no son necesarias, ya que las células madre adultas tienen propiedades similares en cuanto a potencialidad o capacidad de generar cualquier tipo de célula que compone nuestro organismo gracias a un fenómeno denominado transdiferenciación³. Además, en el caso del sistema nervioso, existe la posibilidad de que las células madre neurales acudan a reparar la lesión neuronal producida en cualquier área cerebral.

Los meses de febrero y marzo de 2004 han sido pródigos en noticias que pueden repercutir en el desarrollo de las investigaciones con células madre, puesto que apoyan la factibilidad de las técnicas para obtener células madre embrionarias y ponen en entredicho la pluripotencialidad de las células madre adultas y la posibilidad de migración de las

células madre neurales. El día 12 de febrero un grupo de investigadores surcoreanos describió, en la edición electrónica de la revista *Science*, la obtención de células madre embrionarias humanas a partir de blastocistos obtenidos mediante técnicas de transferencia nuclear⁴. A pesar de tratarse de hallazgos preliminares, se demostraba que la transferencia nuclear (mal denominada «clonación terapéutica») es posible en seres humanos y puede ser una fuente inagotable de células para realizar trasplantes en numerosas enfermedades sin que el organismo las rechace por estar dotadas de la misma información genética. En este punto es preciso hacer una llamada a la prudencia, ya que la eficiencia de la técnica fue baja y todavía debe mejorarse mucho. Pocas semanas después, la edición electrónica de otra prestigiosa revista médica, *New England Journal of Medicine*, publicó que el grupo de Douglas Melton, un investigador en esta materia y padre de 2 niños con diabetes tipo 1, había derivado y caracterizado 17 nuevas líneas de células madre embrionarias que se ponían a disposición de la comunidad científica para avanzar en el conocimiento⁵. Finalmente, el éxito de las técnicas de transferencia nuclear abre las puertas a la realización de estudios en células madre embrionarias obtenidas a partir de células somáticas de personas afectadas de enfermedades con un componente genético. De este modo, podrán llevarse a cabo estudios para conocer la influencia de esas anomalías genéticas en el desarrollo celular y en la patogenia de dichas enfermedades⁶. A día de hoy, ésta es la manera menos artificial de conocer aspectos etiopatogénicos que, a medio plazo, pueden resultar determinantes en el descubrimiento de nuevos tratamientos.

En el otro lado de la balanza, los resultados de 2 recientes trabajos aparecidos en la edición electrónica de *Nature*, y realizados por equipos independientes, niegan que las células madre de la médula ósea tengan la capacidad de diferenciarse en células cardíacas⁷⁻⁹. Estos datos se unen a otras muchas evidencias que cuestionan la pluripotencialidad de las células madre de médula ósea, basada en su teórica capacidad de transdiferenciación^{10,11}. Podría argumentarse que quizás en estos estudios se excluyeron otros tipos celulares presentes en la médula ósea, como las células mesenquimales pluripotenciales del adulto descritas por el grupo de Verfaillie¹². Pero lo más importante de estos estudios es que también refutan en gran medida las bases científicas en las que se han basado varios grupos médicos para comenzar a tratar a pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio. Esto no quiere decir que vaya a haber efectos adversos inesperados (aunque se han descrito algunos preocupantes, como las arritmias o la reestenosis¹³) o incluso ineficacia terapéutica; es más, los trasplantes podrían ser eficaces por otros mecanismos derivados de las células madre, como el incremento de la angiogénesis y vascularización de la zona infartada. Sin embargo, es una llamada de atención para evitar la precipitación en la realización de ensayos clínicos apoyados en mecanismos de acción basados en experiencias puntuales y no contrastadas por grupos independientes. Curiosamente, muchos de los grupos que

Correspondencia: Dra. G. Linazasoro.
Centro de Neurología y Neurocirugía Funcional. Clínica Quirón Donostia.
Parque Alcolea, s/n. 200012 San Sebastián. España.
Correo electrónico: glinazasoro@terra.es

Recibido el 2-4-2004; aceptado para su publicación el 16-4-2004.

participan en estos ensayos clínicos se oponen frontalmente a las investigaciones con células madre embrionarias. Y esto debería hacer reflexionar a mucha gente.

Un aspecto muy interesante, sobre todo para las enfermedades neurológicas, es la posibilidad de aprovechar la capacidad de neurogénesis observada en el cerebro adulto, que ha servido para terminar con el dogma cajaliano que postulaba que la capacidad de regeneración de las neuronas era nula¹⁴. Hoy día se conoce que hay células madre neurales en la zona subventricular y en el giro dentado del hipocampo. En teoría, estas células madre podrían servir para reparar áreas lesionadas por diferentes motivos (p. ej., infartos cerebrales, procesos degenerativos). Para llegar a lugares donde se ha producido un daño, estas células madre deberían migrar a través del cerebro, algo constatado en ratas y otras especies. Sin embargo, se ha comprobado que tal posibilidad de migración no existe en cerebros humanos adultos^{15,16}. Es innegable que la investigación con células madre está sujeta a fuertes presiones políticas¹⁷. De hecho, la publicación de los científicos de la Universidad Nacional de Seúl fue tachada de «inoportuna» por varios representantes políticos, y recientemente el presidente Bush ha remodelado el comité asesor en clonación y temas médicos relacionados, tras el cese de 2 científicos defensores de la investigación con células madre embrionarias y su sustitución por 2 firmes oponentes a este tipo de estudios. Por el contrario, la victoria electoral del señor Rodríguez Zapatero ha sido recibida con alegría por los científicos proclives a investigar con células madre embrionarias. Además, existen grandes intereses económicos; baste con decir que se estima que todas las investigaciones que se lleven a cabo en torno a la biomedicina –y la investigación con células madre es un puntal importante– pueden generar tanta riqueza como la industria del automóvil.

En medio de todos estos intereses están los afectados y la sociedad en general, a los que debería brindarse la oportunidad de opinar. Aunque todavía pasarán muchos años antes de que los tratamientos con células madre puedan aplicarse a seres humanos, por su trascendencia social, estos temas deberían tratarse en profundidad en tantos debates como hiciera falta para que la sociedad se forme una opinión lo más realista posible. Supongo que, tras estos acontecimientos, los afectados pensarán que se están produciendo retrasos innecesarios en la obtención de tratamientos que podrían mejorar su calidad de vida. Muchos de ellos se pre-

guntarán: «¿y ahora qué?», y les gustaría recibir explicaciones. Pasarán muchos años hasta que se desvelen todos los aspectos desconocidos sobre la fisiología de las células madre. Y serán años de vaivenes en las informaciones que lleguen a la comunidad científica y a la sociedad dependiendo de modas o presiones de diversa naturaleza. En cualquier caso, es evidente que se avanzaría más rápido y se profundizaría más en el conocimiento si se permitiera la investigación con ambos tipos celulares¹⁸.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- National Research Council. Stem cells and the future of regenerative medicine. Washington: National Academy Press , 2002; p. 1-94.
- Linazasoro G. Células madre: ¿solución a la problemática de los trasplantes en la enfermedad de Parkinson? *Neurología* 2003;18:74-100.
- Körbling M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair: a new therapeutic concept? *N Engl J Med* 2003;349:570-82.
- Hwang WS, Ryu YJ, Park JH, Park ES, Lee EG, Koo JM, et al. Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. *Science* 2004;303:1669-74.
- Cowan CA, Klimanskaya I, McMahon J, Atienza J, Witmyer J, Zucker JP, et al. Derivation of embryonic stem-cell lines from human blastocysts. *N Engl J Med* 2004;350:1353-6.
- Disease insights from stem cells [editorial]. *Nature* 2003;422:787.
- Balsam LB, Wagers AJ, Christensen TK, Weissman IL, Robbins RC. Haematopoietic stem cells adopt mature haematopoietic fates in ischaemic myocardium. *Nature* 2004;doi:10.1038/nature02460.
- Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004;doi:10.1038/nature02446.
- Chien KR. Stem cells: lost in translation. *Nature* 2004;doi:10.1038/nature02500.
- Ying QL, Nichols J, Evans EP, Smith AG. Changing potency by spontaneous fusion. *Nature* 2002;416:545-8.
- Tarada N, Hamazaki T, Oka M, Hoki M, Mastalerz DM, Nakano Y, et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 2002;416:542-5.
- Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz XR, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002;418:41-9.
- Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, Park KW, Cho HJ, Koo BK, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004;363:751-6.
- Gross CG. Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma. *Nat Rev Neurosci* 2000;1:67-72.
- Rakic P. Immigration denied. *Nature* 2004;427:685-6.
- Sanai N, Tramontin AD, Quiñones-Hinojosa A, Barbaro NM, Gupta N, Kunwar S, et al. Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature* 2004;427:740-4.
- Vote «yes» for stem cells [editorial]. *Lancet Neurology* 2004;3:1.
- Gearhart J. New embryonic stem cell lines: More is better. *N Engl J Med* 2004;350:1275-6.