

# La investigación con células madre

SANDRA TORRADES

Bióloga.



Uno de los retos más importantes de la medicina moderna es la posibilidad de utilizar células madre en el tratamiento de distintas enfermedades humanas que por ahora son incurables, como la diabetes, el Parkinson, la cardiopatía isquémica o las lesiones medulares, entre otras. Sin embargo, antes de que los resultados de los estudios con células madre puedan aplicarse a la práctica clínica existen múltiples problemas técnicos y éticos que aún se deben resolver.

Con distintos matices, los tejidos y órganos humanos tienen la capacidad de regenerarse o repararse por sí mismos.

Existen numerosas enfermedades que por ahora son incurables como el Parkinson, el Alzheimer, la diabetes, algunas alteraciones cardíacas, lesiones medulares o quemaduras que son debidas a una degeneración celular irreversible.

Los investigadores están buscando distintos mecanismos similares

a los que utiliza la propia naturaleza del individuo para «reparar» los tejidos u órganos alterados; un buen ejemplo de ello es la utilización de la células madre o *stem cells* (término utilizado en inglés).

Las células madre se caracterizan principalmente por ser células indiferenciadas. Al dividirse dan lugar a células hijas que pueden permanecer como células madre y perpetuarse así durante un período ilimitado, o bien, iniciar el proceso

de diferenciación dando lugar a un tipo celular específico con una función también específica.

El potencial terapéutico real de estas células es algo que conoceremos a medio o largo plazo, pero los resultados preliminares en terapia celular, ingeniería tisular y medicina regenerativa son muy esperanzadores.

La idea principal es obtener líneas celulares de distintos tipos de células madre que se puedan cultivar *in*

*vitro* o *in vivo*, poder controlar su perpetuación y su diferenciación y poder transplantarlas o inyectar al paciente con la finalidad de reparar o suplantar aquellas células dañadas que no desempeñan su correcta función, como es el caso de la alteración de las neuronas dopaminérgicas de la enfermedad del Parkinson.

En 1998, el grupo de investigación dirigido por J.A. Thomson demostró la posibilidad de obtener células madre a partir de la capa celular de la masa interna del blastocisto humano, a partir de ahí, numerosas publicaciones han demostrado la gran capacidad proliferativa y diferenciadora de estas células y su potencial terapéutico.

Indudablemente, la utilización de células derivadas de embriones o fetos humanos conlleva una serie de problemas éticos que han estimulado la búsqueda de otras alternativas, como la utilización de células madre obtenidas a partir de tejidos adultos.

### Propiedades de las células madre

Las células madre de origen embrionario y las células madre procedentes de tejidos adultos se caracterizan por tener la capacidad de proliferar sin diferenciarse durante períodos ilimitados, al menos durante el tiempo de vida del órgano o tejido del que proceden. Pero, además, tienen la capacidad de poder diferenciarse, dependiendo de distintos factores, hasta formar células maduras funcionales.

Una característica que las hace muy interesantes en el campo de la investigación es la capacidad diferenciadora *in vivo*, es decir, una célula madre es capaz, una vez injertada en un animal de experimentación, de diferenciarse hacia células maduras y funcionales específicas dependiendo del «lugar» en que se ha realizado el injerto.

Otro término que las caracteriza es el concepto de pluripotencialidad y multipotencialidad.

Cuando se habla de células madre pluripotenciales se trata de células con las características descritas anteriormente de perpetuación y diferenciación, pero que además son capaces de diferenciarse de tejidos

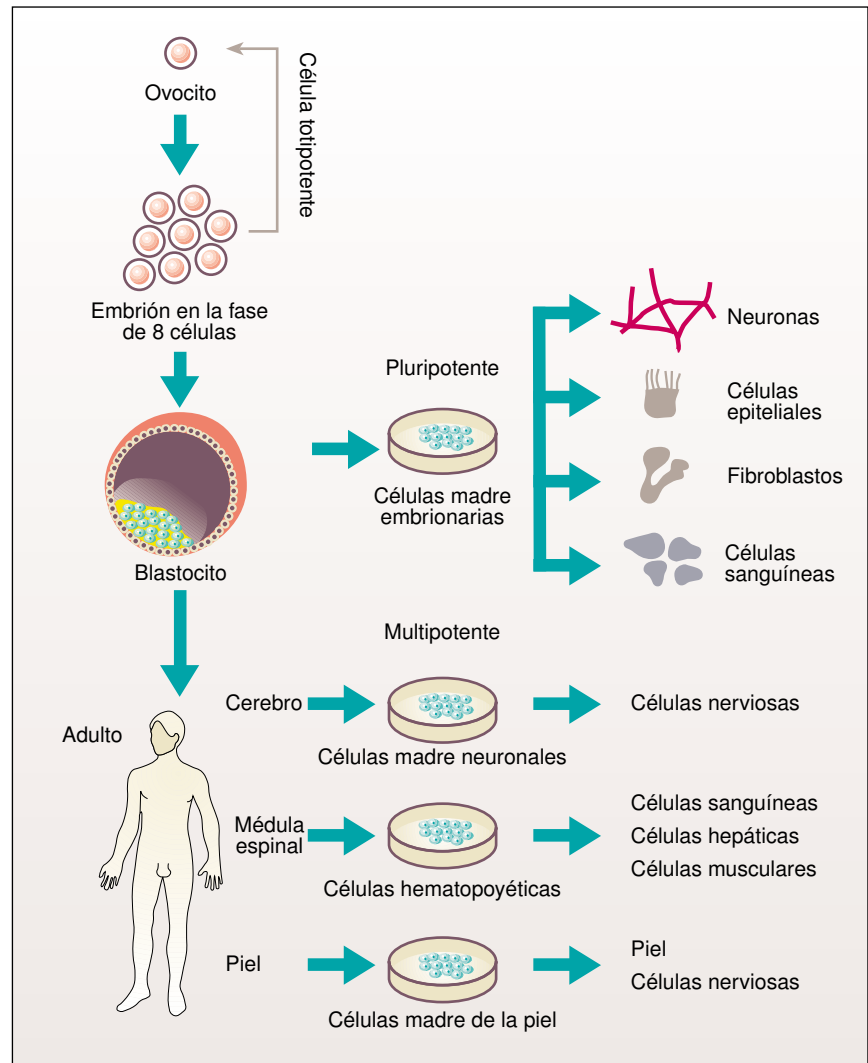


Fig. 1. Las células madre totipotentes tienen la capacidad de desarrollar un embrión completo; las pluripotentes pueden dar origen a cualquier tipo celular, y las multipotentes dan origen a los distintos tipos celulares del órgano o tejido del que proceden.

derivados de cualquiera de las tres capas embrionarias: el ectodermo, el mesodermo o endodermo. En otras palabras, pueden diferenciarse en cualquier tipo celular: neuronas, células epiteliales, células sanguíneas o fibroblastos. Éste es el caso de las células madre embrionarias humanas que se pueden obtener de la masa interna del blastocisto (quinto día del desarrollo embrionario). Estas células son muy buenas candidatas para el tratamiento de muchas y distintas enfermedades.

Tanto en los animales de experimentación como en el ser humano, se ha identificado un segundo grupo de células madre multipotenciales. Son células que se encuentran en distintos tejidos u órganos como el sistema nervioso central (SNC), el

hígado, el músculo, la médula ósea, la epidermis o el epitelio intestinal, pero su capacidad de diferenciación se limita a los tipos celulares del órgano o tejido del cual proceden. Son las llamadas células madre de tejido adulto.

Hasta ahora se creía que las células madre embrionarias eran pluripotenciales y las células madre adultas eran multipotenciales, pero estudios recientes, han identificado células madre adultas pluripotenciales. Son células madre procedentes de tejidos adultos que pueden transdiferenciarse (retroceder en el tiempo y conseguir la capacidad de pluripotencialidad) y dar origen a otros tipos celulares distintos de los del órgano del cual proceden. Así, células madre obtenidas

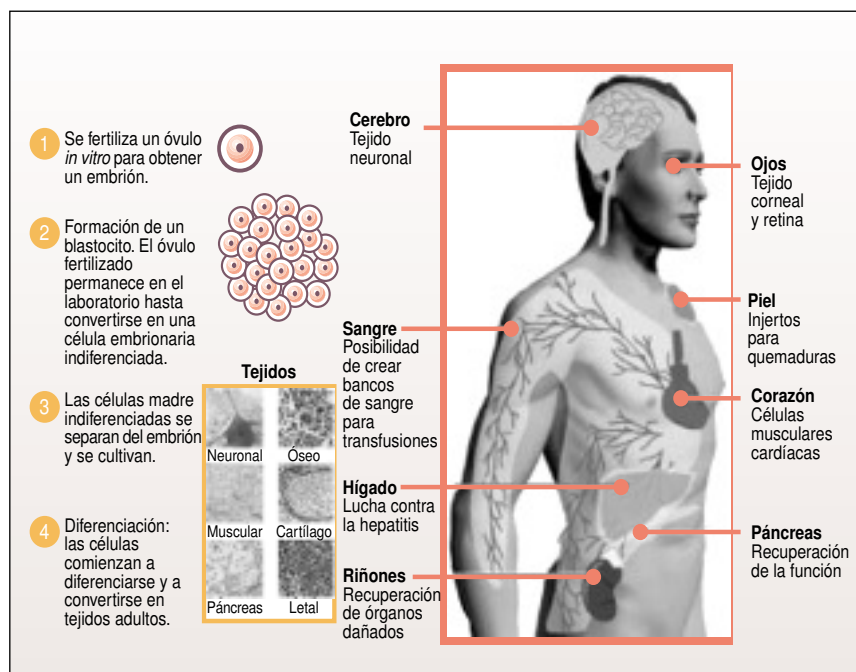


Fig. 2. Descripción del desarrollo, cultivo, diferenciación y aplicaciones terapéuticas de las células madre embrionarias.

nidas de la medula ósea (procedentes de la capa embrionaria del mesodermo) son capaces de generar *in vivo* tejidos hepáticos (procedentes de la capa embrionaria del ectodermo) o tejidos neuronales (procedentes de la capa embrionaria del ectodermo), o células madre aisladas del SNC son capaces de producir células hematopoyéticas.

La complejidad de las células madre, tanto embrionarias como adultas, reside en conocer los factores que determinan que una célula madre se divida o permanezca en estado quiescente, que permanezca como célula madre o inicie el camino de la diferenciación. Es por esto que los investigadores insisten en que hasta que no se conozcan mejor estas propiedades, no se podrá decidir cuál es la mejor opción para obtener células madre y cuáles son las más aptas para conseguir una terapia óptima para cada una de las distintas enfermedades que se pretenden tratar y que, por ahora, son incurables.

### Obtención de células madre

La popularidad de las células madre se debe, además de a su potencial terapéutico, al debate ético-social que se ha originado debido a la

experimentación con embriones humanos. Existen muchas opiniones al respecto: algunos defienden la creación de embriones con fines terapéuticos, otros optan por la utilización de los embriones sobrantes de las técnicas de reproducción asistida y los que no aceptan bajo ningún concepto la utilización de embriones apuestan exclusivamente por la investigación con células madre procedentes de tejidos adultos.

Son muchos los conceptos que se mezclan al decidir cuál es la mejor opción. Los científicos aún no disponen de la suficiente información como para decidir cuáles son las más aptas y si unas son excluyentes de las otras; mientras tanto, siguen buscando alternativas que se adapten a las necesidades de los pacientes y que puedan consensuarse con las consideraciones éticas que se debaten en la sociedad.

La figura 1 muestra el origen de distintas células madre embrionarias y adultas. Por su parte, en la figura 2 se hace una descripción del desarrollo, cultivo, diferenciación y aplicaciones terapéuticas de las células madre embrionarias.

### Células madre embrionarias

Las células madre embrionarias pueden extraerse del embrión

cuando está en fase de blastocisto (esto corresponde al quinto día de desarrollo). El embrión se presenta entonces como una esfera que estaría totalmente hueca de no ser por la presencia de un pequeño cúmulo de células llamadas «botón embrionario». Desde su implantación en la pared uterina, la envoltura de la esfera o trofoblasto evoluciona dando lugar a la placenta, mientras que del botón embrionario se originarán todos los tejidos del futuro individuo.

Estas células del botón embrionario son pluripotentes, ya que pueden diferenciarse a progenitores hematopoyéticos, células musculares, adipocitos, células endoteliales o células pancreáticas.

Debido a esta pluripotencialidad, las células madre embrionarias parecen ser buenas candidatas para obtener distintos tipos celulares y tratar un amplio abanico de enfermedades como el Parkinson, el Alzheimer, la diabetes o el infarto de miocardio. Aun así, están sin resolver las técnicas que permiten su diferenciación hacia distintos tipos celulares; también está por controlar su gran capacidad proliferativa e indeterminada, pues se ha demostrado en experimentos con animales que son inductoras tumorogénicas.

Por otro lado, tampoco está claro si las células que se obtienen por diferenciación tienen el fenotipo adecuado y son capaces de funcionar fisiológicamente de forma correcta (p. ej., está por comprobar si las células beta del páncreas originadas a partir de células madre embrionarias responden a la glucosa de forma adecuada). Además, puesto que se trata de células que proceden de otro individuo, provocarían rechazo inmunológico por parte del receptor, por lo que el paciente requeriría un agresivo tratamiento con inmunodepresores.

### Células madre procedentes de tejido adulto

El debate que se ha originado por la destrucción de embriones para obtener células madre pluripotenciales ha favorecido la investigación con células madre procedentes de tejidos adultos.



Antes hemos contado que este tipo de células procedentes de distintos tejidos, como el SNC, el hígado o el músculo, sólo podían diferenciarse en los distintos tipos celulares de los órganos o tejidos de los cuales provenían, pero algunas investigaciones recientes han revolucionado la biología celular. Los resultados recogidos en 1999 por un grupo de investigadores italianos y canadienses demostraron que las células madre neuronales de organismos adultos podían diferenciarse a células del sistema hematopoyético.

Este hallazgo puso en evidencia que las señales del entorno donde se encuentran las células madre condicionan su función futura y, por ello, una célula madre adulta específica de órgano puede cambiar su función originaria y adoptar una nueva forma y función.

Otras interesantes experiencias realizadas en este campo se llevaron a cabo en la Universidad de Montreal, donde un grupo de investigación consiguió obtener células de distintos tejidos, venoso, muscular y adiposo, a partir de células de la piel.

Aun así, parece que las células madre procedentes de tejidos adultos no tienen características tan óptimas para su cultivo y desarrollo como las de origen embrionario. Tienen menos capacidad proliferativa y además parece que sólo pueden diferenciarse en «algunos» tipos celulares. La ventaja es que al proceder del mismo individuo no existe la posibilidad de rechazo inmunológico.

#### *Obtención de células madre por donación*

Los experimentos de clonación que permitieron el nacimiento de la oveja Dolly pusieron de manifiesto la gran plasticidad, insospechada, de las células adultas.

Mediante la técnica de clonación (la introducción del núcleo de una célula somática-adulta en un ovocito al que se le ha extraído previamente el núcleo) se demostró que la información genética del núcleo de una célula adulta podía ser artificialmente reprogramada y desdiferenciada hasta recuperar la información de una célula totipotente capaz de originar un nuevo individuo. De esta forma, se han podido obtener *in vitro* células madre con potencial terapéutico a partir de un número pequeño de células diferenciadas del paciente a tratar sin el problema del rechazo inmunológico que se produce en cualquier trasplante procedente de células donadas.

La clonación terapéutica sería otra alternativa. Aun así, debido al prematuro envejecimiento de la oveja Dolly, la clonación se encuentra en entredicho. Probablemente, el desconocimiento de los procesos de reprogramación de los genes y de su función en el desarrollo morfológico del embrión no permiten, de momento, controlar los procesos bioquímicos y moleculares para superar y corregir las dificultades e incertidumbres que actualmente existen sobre la clonación.

#### *Obtención de células madre de la sangre del cordón umbilical*

Otra alternativa para obtener células madre pluripotentes es la sangre del cordón umbilical. De esta sangre se puede obtener un tipo de células madre que incluso, tras un período de criopreservación, pueden utilizarse para el trasplante. Estas células generan

# Si fuera más pequeño lo perderías.



## Disneumón Mentol

Fenilefrina

# Despeja rápidamente la nariz tapada.



*¡Angileptol claro,  
Angileptol!*