

Investigación de las células madre: tratamiento de algunas enfermedades y del cáncer



ÁNGEL JIMÉNEZ LACAVE

«Las dificultades éticas para investigar con las células madre embrionarias ponen en dificultades los avances en el tratamiento de muchas enfermedades». Esta es la conclusión a la que han llegado muchos ciudadanos que han seguido las noticias sobre este tema en los medios de comunicación. Dado que esta conclusión es parcialmente falsa, pretendo con este artículo aportar datos científicos para mejorar la información sobre la biología de las células madre.

Célula madre adulta. - Hace más de 15 años se descubrió en la sangre de la especie humana unas células que eran diferentes de los glóbulos rojos, blancos y plaquetas. Investigaciones posteriores pudieron demostrar que estas células tenían gran capacidad de división y de evolucionar a células sanguíneas adultas (los corpúsculos sanguíneos antes mencionados: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas). A estas células se les ha denominado «peripheral-blood stem cell» (células progenitoras de sangre periférica).

Más recientemente se pudo comprobar que estas células progenitoras eran capaces de revertir en pocos días la depresión medular («bajada de defensas») que se origina cuando se aplican dosis altas de quimioterapia. La infusión de estas células se utilizó con la intención de aumentar las posibilidades de curación de las enfermas con carcinoma de mama, con alto riesgo de recidiva tras la intervención. La técnica consistió en administrar una dosis de quimioterapia tres o cuatro veces superior a la habitual, con fármacos cuya toxicidad más específica (efecto secundario) era la bajada de defensas (destrucción de los glóbulos sanguíneos). Inyectando en la sangre en forma de transfusión un concentrado de estas células progenitoras, extraídas con una máquina separadora, previamente a la administración de quimioterapia, podía resolverse la toxicidad grave de la quimioterapia. Por el especial tropismo (apetencia) de estas células por la médula ósea (donde se genera la sangre) son capaces de proliferar rápidamente y diferenciarse en células sanguíneas adultas (glóbulos rojos, blancos y plaquetas).

No es el momento de extendernos en las múltiples aplicaciones que parecían derivarse de este tipo de técnica. De forma resumida, podemos decir que la técnica, aunque parece aumentar el intervalo libre a la aparición de recurrencia, por el momento no ha demostrado que aumente de forma significativa la supervivencia. Como secuencia de todo ello, al menos en el campo del tratamiento de los tumores sólidos, esta técnica ha quedado dentro del campo de la experimentación clínica.

Pero lo que interesa de este ejemplo es comprender que esta célula progenitora de sangre periférica es un ejemplo de lo que se denomina genéricamente en los medios de comunicación «célula madre adulta». La literatura científica de habla inglesa, que es en la que generalmente se publican los originales, utiliza el término «stem cell». Literalmente «stem» se podría traducir por troncal, progenitor, etcétera. Pero los traductores al castellano prefirieron utilizar un término más castizo: «madre», por lo que, respetando esta iniciación, seguiremos utilizando en lugar de células progenitoras o troncales el término de células madre.

Otro hecho que puede ejemplificar la aplicación real de las células madre adultas es el caso que se lleva a cabo en el Centro Comunitario de Transfusiones y Tejidos del Hospital Central de Asturias, situado en los edificios del Hospital Central de Asturias. La línea de trabajo consiste en obtener biopsias de piel que, siguiendo una técnica de cultivo, obtienen células madre de piel para regenerar tejido dérmico (piel). Este cultivo de células madre de piel (queratinocitos) se está aplicando para cubrir grandes zonas del organismo desprovistas de piel, bien por cirugías plásticas, quemaduras masivas, etcétera. En el momento actual, esta unidad de tejidos del Centro Comunitario de Transfusiones ha tra-

tado más de 50 casos con éxito en colaboración con el Servicio de Cirugía Plástica.

Por lo tanto, una célula madre adulta podría definirse como aquella que es capaz de autorregenerarse y diferenciarse a células adultas de ese mismo tejido. En la literatura inglesa, el término original con el que se designa a estas células es «Tissue specific stem cell» y que de forma genérica corresponde con el de célula madre adulta con el calificativo del nombre del tejido correspondiente. Casualmente, en el último número del «New England Journal of Medicine» (NEJM) se ha publicado un artículo de revisión dedicado a las células madre adultas y sus posibles aplicaciones para la reparación de tejidos. Gracias a este artículo sabemos que hasta el momento actual se han identificado ya 9 tipos de células madre adultas: del tejido hematopoyético (sangre), del tejido neural (nervioso), del tejido hepático (hígado), del tejido pancreático (páncreas), del tejido óseo (hueso), de la dermis (piel), de las células epiteliales del pulmón, de las células del intestino y de las células de mesénquima.

¿Para qué sirven las células madre adultas?. - En los dos ejemplos anteriormente mencionados, vemos que hay una utilización práctica de las células madre de sangre periférica y las células madre de piel. El siguiente ejemplo de aplicación clínica de las células madre adultas es el que se realiza para intentar reparar las paredes del corazón lesionadas tras un infarto masivo. En este caso las células madre adultas se consiguen por una biopsia del músculo del propio enfermo (mioblastos) y que tras su cultivo se introducen en el tejido cardíaco dañado. Esta investigación se está llevando a cabo en varios hospitales de España.

de esperar, por lo tanto, un gran avance de la medicina reparadora a partir de las células madre adultas de nuestro propio organismo.

Células madre embrionarias (ver dibujo adjunto). - La primera célula que dará lugar a un ser humano se denomina cigoto. Esta célula se forma tras la unión de una célula sexual masculina (espermatozoide) y de una célula sexual femenina (óvulo). Según puede verse en el dibujo, esta primera célula sería la célula madre por excelencia, ya que de ella se desarrollarán todos los tejidos del nuevo ser engendrado. Conocemos por embriología que a continuación ocurren varias divisiones celulares. Cuando se alcanza el número de 12-16 células el aspecto que adquiere es de mora y por eso el término que se utiliza para esta etapa es: **mórula**.

A medida que se incrementa el número de células se forma una cavidad interior y las células de la capa más externa se diferencian a lo que posteriormente dará lugar a la placenta y una parte más interna que contiene las células que desarrollarán los tejidos adultos; estas células son las denominadas «células madre embrionarias». Esta etapa del desarrollo se llama **blastocito**. Es en esta etapa donde se secciona el blastocito, se puede desechar la capa más externa y seleccionar la más interna como fuente de células madre embrionarias, ya que tras su cultivo se pueden conseguir los tejidos adultos.

Debido a esta gran capacidad que tienen las células madre (llamémosla pluripotencial) embrionarias para desarrollar tejidos adultos, es por lo que se ha tenido la idea de aprovechar para estos fines los miles de seres en fase de **blástula** (embriones), que hay guardados en

teóricamente mayores posibilidades de desarrollar teratomas (tumores que se originan en tejidos germinales) que los tejidos procedentes de las células madre adultas.

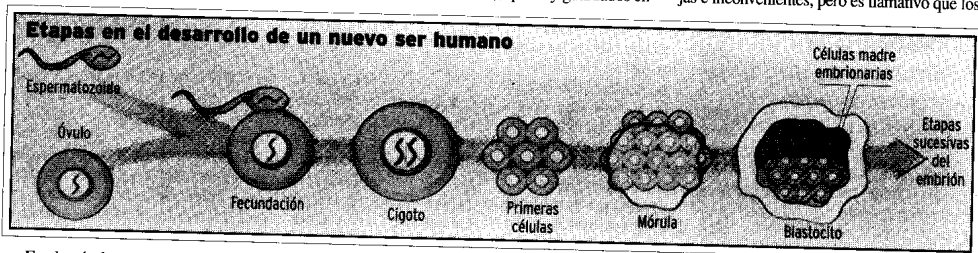
Aunque algunos científicos tenían muchas esperanzas en la investigación con células madre embrionarias, los inversores se muestran escépticos. La inversión privada en empresas dedicadas a la investigación con células madre embrionarias ha bajado un 50% en los últimos 3 años.

La clonación para la obtención de células embrionarias. - No es el momento de extendernos por razones de espacio, en profundizar en otra idea que se propone: clonamos a nosotros mismos como un método de conseguir de nuestra propia carne embriones para evitar los problemas de rechazo. Las recientes noticias sobre el prematuro envejecimiento de la oveja «Dolly» han cubierto a la clonación de una nube de dudas. La empresa Therapeutics, impulsora de las investigaciones que llevaron a la obtención de la oveja «Dolly», ha manifestado públicamente que abandona esta línea de investigación por las escasas perspectivas de rentabilidad que ofrece.

Conclusiones.

1) La polémica suscitada sobre las células madre de origen embrionario nos ha hecho ver la gran potencialidad que tiene la investigación sobre las células madre adultas en el tratamiento de enfermedades tan importantes como el infarto, la diabetes, el Alzheimer, etcétera.

2) Si intentamos comparar la investigación de las células madre embrionarias con las células madre adultas, podemos decir que cada una de estas líneas de investigación tiene sus ventajas e inconvenientes, pero es llamativa los



En el artículo mencionado del «New England Journal of Medicine 2003:570» se señalan las posibles aplicaciones clínicas que tienen las diferentes células madre de los tejidos adultos mencionados y que pueden suponer un paso de gigante en el tratamiento de muchas enfermedades degenerativas. Cabe destacar su posible utilidad para el tratamiento de la cirrosis hepática, del infarto de miocardio, de la hepatitis B y C, de enfermedades vasculares isquémicas, retinopatía isquémica, enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer) y siguen otros 8 ejemplos más.

Pero lo que ha sido una auténtica revolución en el campo de las células madre adultas, por las consecuencias prácticas que puede tener en el tratamiento de las enfermedades previamente señaladas, es el haberse demostrado que las células madre de un tejido pueden diferenciarse hacia células de otro tejido. Estos estudios demuestran la gran plasticidad (este es el término original utilizado) que tienen las células madre adultas y que contradice el dogma que hasta ahora existía de que la diferenciación y el cometido de las células madre adultas estaban restringidos a desarrollar su propio tejido.

Uno de los trabajos de referencia es el publicado en «Cell 2001: 105», donde se demuestra que a partir de cultivos de células madre adultas (sanguíneas), según las condiciones del cultivo utilizado, pueden conseguirse células epiteliales de la piel, del pulmón o gastrointestinales. También de las células madre adultas de médula pueden originarse células del miocardio, del páncreas y del tejido nervioso.

En el artículo mencionado previamente del NEJM de 2003 hay múltiples referencias sobre este fenómeno llamado **transdiferenciación**. Es

los frigoríficos de las clínicas de reproducción artificial (in vitro).

La curación de la diabetes a través de las células madre embrionarias. - El Dr. Bernard Soria, que ha ocupado durante estas últimas semanas los titulares de muchos medios de comunicación, propone la utilización de células madre embrionarias, para la investigación de la diabetes. Este autor consiguió en su investigación con ratones que las células madre embrionarias implantadas en el páncreas del ratón, tras su cultivo específico, fueron capaces de segregar insulina. Pero en la revista «Science» 2003:363, se ha publicado otro artículo donde no se reproducen estos hallazgos. Estos autores no pudieron detectar por RT-PCR la presencia de los mRNA mensajeros que codifican la insulina, por lo que la retención de insulina en alguna de estas células era debido a que en el cultivo previo a su implantación en el páncreas estaba presente dicha hormona y fueron capaces de absorberla. Pero las células (al no tener el mRNA específico) no son secretoras de insulina per se. Independientemente de estas primeras controversias, no cabe duda de que hay un futuro para el tratamiento de la diabetes, ya que un grupo francés de investigación ha llegado a experiencias similares con la implantación en el páncreas humano de células madre adultas.

Los inconvenientes en la investigación con las células madre embrionarias, según se señala en el artículo del NEJM de 2003, es que al intentar generar nuevos tejidos con células madre embrionarias puede crearse problemas de rechazo, porque, al fin y al cabo, son células procedentes de otro ser aunque sea de la misma especie. Por otra parte, los tejidos derivados de las células madre embrionarias tienen

medios de comunicación se hayan centrado casi exclusivamente en subrayar la importancia de la investigación de las células madre embrionarias.

3) Es interesante la solución que algunos filósofos han propuesto para solucionar los problemas éticos que surgen al trocear embriones para conseguir células madre. Lo resuelven diciendo que si la descongelación va a ser un hecho después de 5 años en frigoríficos, una vez que el embrión es inviable pueden obtenerse las células ante mencionadas del blastocito a modo de trasplante de órganos. Aunque es un recurso ético, no resuelve los posibles inconvenientes médicos antes mencionados (mayor posibilidad de rechazo y mayor posibilidad de desarrollo de tumores).

4) Por todo lo mencionado anteriormente y viendo el gran campo de investigación que se abre, según el artículo mencionado del NEJM, en la investigación con células madre adultas, particularmente no creo razonable apoyar con dinero público la investigación de células madre embrionarias.

5) Parece contradictorio el sensacionalismo con que se ha propuesto en Asturias apoyar la investigación con células madre embrionarias, cuando en nuestro mundo real del hospital es un hecho la utilización de células madre adultas para la regeneración de la piel, para la intensificación con quimioterapia y, en un futuro próximo, para el tratamiento de los infartos.

Á. Jiménez Lacave es director de Grupo de Investigación Clínica del Instituto Universitario de Oncología del Principado de Asturias (Cajastur) y miembro activo de la Organización Europea para la Investigación del Tratamiento del Cáncer (EORTC).