

Progresos con células madre adultas

Los comienzos de una nueva Medicina

Julio Coll

Cuando se habla de células madre, casi siempre salen a escena las embrionarias, a las que se atribuye fenomenales promesas de curación para los pacientes de Parkinson, Alzheimer, diabetes y un catálogo potencialmente ilimitado de enfermedades. Sin embargo, las únicas células madre con las que, sin tanto ruido, se han conseguido aplicaciones terapéuticas, son las procedentes de tejidos adultos.

A pesar de los casi 30 años transcurridos, todavía recuerdo vivamente el impacto que nos produjo la imagen presentada por un especialista en células madre durante uno de los numerosos seminarios en el MIT. Se trataba de una mezcla de células de corazón pulsante, con numerosos pelos, pedacitos de lo que parecían uñas y una masa informe e irreconocible de diferentes tipos celulares. Según nos explicaron entonces a los doctorandos del Departamento de Biología, aquello era el resultado de cultivar *in vitro* células madre embrionarias de ratón. Si se conseguía dominar aquella potencialidad de exuberante y desordenada diferenciación en diversos tipos celulares, se abriría un campo inmenso de aplicaciones en la regeneración de tejidos, con importantes consecuencias medicinales y económicas.

Desarrollo indomable

Sin embargo, aquello era y sigue siendo indomable. A pesar de los numerosos esfuerzos emprendidos

desde los años setenta, nunca se ha podido obtener desarrollos, ni *in vitro* ni *in vivo*, de células madre embrionarias libres de la amenaza de formar tumores. Por otra parte, está el problema del rechazo inmunológico a esos posibles trasplantes, que teóricamente solo podría evitarse mediante clonación. Y para su uso terapéutico, la obtención de células madre embrionarias supone la destrucción de embriones humanos.

Como confirma el Dr. Damián García Olmo, director de la Unidad de Terapia Celular del hospital La Paz (Madrid), "durante años, las grandes empresas biotecnológicas pensaron que las células madre embrionarias iban a ser un producto terapéutico de gran interés, se invirtieron grandes cantidades de dinero y se hicieron muchas líneas celulares y patentes". Pero, añade, "nunca se pudieron obtener libres de tumores y libres de rechazo inmunológico".

Células madre en cada órgano
En aquellos primeros años setenta se estudiaban ya las capacidades

proliferativas y de diferenciación de las células madre de la médula ósea adulta *in vitro* (mi propia tesis doctoral en el MIT versaba sobre algunos de esos aspectos en un modelo animal). Los libros mencionaban las células madre cuya existencia se suponía en los distintos tipos de epitelios adultos, dada su capacidad de regeneración habitual, y poco más. Nadie pensó entonces que además existían células madre repartidas en cada órgano y quizá en cada tejido por todo el cuerpo del adulto.

Incluso hasta hace 4-5 años, se creía que las células madre no estaban presentes o eran muy infrecuentes en los tejidos humanos adultos. Sin embargo, no solo aparecen cada día más y más posibilidades de diferenciación en células madre ya conocidas, como las de médula ósea, sino que también aparecen células madre allí donde era dogma que no las había, tal y como acaba de ocurrir con el cerebro y al parecer con el corazón. Es muy posible que en cada órgano del cuerpo humano existan células madre es-

pecíficas para cada uno de los tejidos que lo componen, y también para otros tejidos distintos pero relacionados. Puesto que el autotrasplante no plantea problemas de rechazo, y puesto que hasta la fecha ningún autotrasplante ha inducido tumores, las aplicaciones terapéuticas de las células madre de adultos se amplían considerablemente.

Aun con incógnitas, el autotrasplante de células madre adultas está demostrando la viabilidad clínica de esta nueva medicina viva del siglo XXI.

Según el Dr. Felipe Prósper, responsable del laboratorio de Biología Celular de la Clínica Universitaria de Navarra, las aplicaciones con células madre adultas actualmente se extienden a problemas tan diversos como la regeneración de la córnea, de cartílagos o de tejido cardíaco después de un infarto; la formación de vasos sanguíneos; el tratamiento de úlceras cutáneas y fístulas, etc. Todavía no somos capaces ni de imaginar qué otras enfermedades degenerativas podremos tratar con estas nuevas automedicinas vivas, que son capaces de devolver la salud perdida simplemente cambiándolas de lugar en el cuerpo donde residen.

La grasa corporal es útil

Un ejemplo es el que nos comenta el Dr. Manuel Ángel González de la Peña, director técnico de Genetrix, empresa española dedicada a la aplicación de células madre en terapia celular. González se refiere a las células madre que sorprendentemente se descubrieron en 2001 en un lugar del cuerpo humano que muchos y muchas desean aligerar para mejorar su

apariencia: el tejido adiposo de la grasa subcutánea. "En la actualidad se encuentran en desarrollo muy diversas estrategias terapéuticas basadas en células madre de tejido adiposo, como la regeneración ósea, muscular, de cartílago, cardíaca, nerviosa, de páncreas y reparación de heridas y tejidos dañados".

Las células madre de tejido adiposo, a diferencia de otras poblaciones conocidas de células madre adultas, son relativamente muy abundantes: constituyen el 1-2 % de las células totales del tejido. Además, pueden expandirse en grandes cantidades *in vitro*. Y se obtienen mediante un procedimiento muy sencillo y seguro, la liposucción. Todas estas propiedades hacen de ellas uno de los tipos de células madre con mayores posibilidades terapéuticas prácticas en la actualidad.

El Dr. Damián García Olmo colabora en algunos estudios con Genetrix. Su grupo de trabajo inició en mayo de 2002 un ensayo de factibilidad y seguridad sobre el trasplante autólogo de células madre en el tratamiento de la patología fistulosa anorrectal en pacientes con enfermedad de Crohn. Los últimos resultados, recogidos en mayo de 2004 sobre cinco pacientes, muestran que por liposucción se obtiene un número de células madre suficiente para, tras 5-7 días de cultivo *in vitro*, disponer de una cantidad clínicamente usable. Además, la inyección de las células cultivadas en ningún caso produjo rechazo ni crecimiento incontrolado que suponga riesgo tumoral. Los mayores efectos reparadores se observaron al cabo de 4-8 semanas.

Hasta ahora, estas fistulas se tratan mediante cirugía, que presenta graves inconvenientes: el postoperatorio es muy molesto, la probabilidad de recaída supera el 35% y es frecuente que se provoque incontinencia. El nuevo tratamiento con células madre supone una mínima agresión quirúrgica sin las molestias ni efectos secundarios del método clásico. Si hay recaída se puede aplicar de nue-

vo el procedimiento, puesto que las células madre se pueden congelar y descongelar para usarse de nuevo.

A la vista de estos primeros resultados, el equipo del Dr. García Olmo se ha planteado la posibilidad de aplicar tratamientos similares para la cicatrización de las heridas producidas durante cualquier procedimiento quirúrgico.

Para reparar huesos rotos

No acaban aquí las posibilidades de usar células madre de un tejido para reparar otro. El Hospital de Barcelona, el Centro Médico Teknon y el Hospital General de l'Hospitalet de Llobregat, con apoyo de otras entidades, colaboran en un estudio sobre distintas terapias con células madre procedentes de médula ósea para reparar fracturas graves que no pueden sulcarse mediante autoinjertos de hueso. Los autoinjertos, que se suelen hacer con materia ósea tomada de la pelvis, generalmente provocan dolores crónicos y complicaciones en la zona de la cadera donde se ha realizado la extracción.

En el ensayo mencionado, cinco pacientes han recibido trasplantes de células madre procedentes de sus propias medulas óseas después de una expansión *in vitro*. Hasta la fecha, los resultados muestran que estas técnicas son "seguras" y "no se han detectado efectos secundarios", según informan los médicos responsables del ensayo, Carlos Solano-Puente y Luis Croco. El estudio seguirá hasta concluir el tratamiento en un total de 15 pacientes. Si los resultados siguen siendo positivos, el método se ensayará en más pacientes y se harán estudios comparativos para comprobar si se superan los resultados de las técnicas estándar.

Promesas y cautelas

Un tercer ejemplo reciente es la regeneración del tejido cardíaco tras el infarto agudo de miocardio mediante la implantación de células madre procedentes de médula ósea. Este tratamiento, ya experimentado en España

y otros países (ver Acepresna 130/02), es actualmente objeto de un importante ensayo en el que colaboran tres instituciones de Valladolid y una de Murcia.

En un primer estudio se incluyeron cinco pacientes con infarto agudo de miocardio. A los 10-15 días del infarto, se procedió a la extracción de células de sus médulas óseas, implantadas después por vía intracoronaria. Ningún paciente tuvo arritmias ni recaídas cardíacas tras 6 meses de seguimiento. Aunque un paciente padeció un accidente isquémico, fue transitorio y sin secuelas.

También se trabaja en el posible tratamiento del Parkinson, que afecta

a una de cada mil personas en la población total y a cinco de cada mil entre los mayores de 60 años. Como explican los doctores Rosario Lucán y Felipe Prósper (Clínica Universitaria de Navarra), ya se ha iniciado el estudio en animales de laboratorio. "El objetivo es obtener neuronas dopaminérgicas a partir de las células madre adultas de médula ósea. El siguiente paso consistirá en comprobar si estas neuronas son capaces, una vez implantadas en el cerebro, de mejorar los síntomas de parkinson que aparecen en estos animales. Finalmente, si los resultados experimentales son satisfactorios se procederá a la realización de ensayos clíni-

cos en pacientes".

Los resultados de todos estos estudios son satisfactorios, pero también muy preliminares. Estamos ante un nuevo camino con muchas incertidumbres todavía. Hay que proceder con cautela. Cualquier célula madre adulta trasplantada a un tejido nuevo, aunque sea dentro del mismo organismo, podría tener efectos inesperados no deseados y además irreversibles, como se ha visto en algunos casos de trasplantes neuronales. Aun con estas incógnitas, el autotrasplante de células madre adultas está demostrando la viabilidad clínica de esta nueva medicina viva del siglo XXI.

Lo mucho que aún se ignora

Aunque no dé problemas de rechazo ni provoque formación de tumores, la terapia celular con autotrasplantes de células madre adultas presenta una complejidad que no se debe menospreciar. Ni controlamos todo el proceso de regeneración mediante células madre, ni comprendemos del todo el proceso natural de diferenciación celular.

El cuerpo humano tiene unos 10 millones de millones de células organizadas en unos 30 órganos. Cada órgano está compuesto por combinaciones de varios tejidos entre los más de 200 que existen en el organismo. Cada tejido está formado por un tipo característico de células. Para poder reparar un tejido dañado con seguridad necesitamos comprender cómo se hizo este tejido en primer lugar. Parece claro que el proceso implica a las células madre, pero desconocemos en gran medida cómo intervienen.

Por lo que sabemos hasta ahora, las células madre son células que cumplen dos características principales: son capaces de dar lugar a una célula idéntica así misma (son

capaces de autorrenovarse) y son capaces de diferenciarse a células distintas pertenecientes a un tejido concreto. Según su origen, se habla de células madre embrionarias y de células madre adultas. Estas últimas parecen ser las encargadas de la generación y regeneración de nuestros tejidos en condiciones normales. Generalmente se dividen dando lugar a otras células madre iguales, pero parece que también constituyen un reservorio de células dispuestas a generar el tipo celular que el organismo necesite en cada momento.

También en el cerebro

Las células madre existen en varios niveles de potencialidad. En un primer nivel están las células madre totipotenciales que, según se cree, existen sólo durante los primeros estadios del embrión. Pueden dar lugar a un individuo completo así como a tejidos extraembrionarios (por ejemplo, la placenta). En un segundo nivel están las células madre pluripotenciales, capaces de generar cualquier tejido del organismo adulto. Las células madre del embrión en el estado de-

nominado blastocisto son pluripotenciales, ya que tienen gran capacidad de proliferación y versatilidad total.

En el tercer nivel están las células madre adultas multipotenciales, presentes en algunos tejidos adultos, que a parecer generan solo un número limitado de tejidos. Por ejemplo, en la médula ósea adulta hay células madre -en proporción de una por diez mil- que originan solo o eso se cree a los 3-6 tipos celulares de la sangre. Pero ya se ha descubierto que existen células madre prácticamente en cualquier tejido humano adulto: corazón, cerebro, hígado, piel, etc. Quizá es este campo el de mayor interés en la actualidad: distintos estudios han demostrado que algunas células madre adultas tienen una potencialidad mayor que la hasta ahora conocida. La existencia de células madre adultas pluripotenciales no está demostrada de forma definitiva.

Lo que sí es que están apareciendo células madre adultas en tejidos donde su existencia no se sospechaba o estaba descartada. Así, en el cerebro adulto se han descubierto células

las que durante toda la vida están proliferando y dando lugar tanto a neuronas como a células gliales. Esto ha echado abajo uno de los principios más firmes de la neurociencia, que excluía la posibilidad de que después del nacimiento se formaran nuevas neuronas en el cerebro.

El descubrimiento de las células madre cerebrales ha abierto expectativas hasta hace poco tiempo impensables y que se están investigando activamente: ¿Se podrían utilizar en trasplantes para paliar enfermedades que afectan al cerebro? ¿Podemos modificar estas células para generar diversos tipos de neuronas? ¿Pueden estas células migrar por el cerebro? ¿Hay células madre en otras partes de los tejidos nerviosos?

Sin resultados con células embrionarias

En conclusión, hoy por hoy se sabe mucho más del uso clínico de células madre adultas que de las embrionarias. El autotrasplante de células madre adultas se utiliza con éxito desde hace tiempo para curar leucemias, recuperar piel de quemados, etc. Hoy se comienzan a extender estos autotrasplantes a otras células madre y a otros tejidos. Incluso se supone que el trasplante de células madre de un individuo a otro podría curar numerosas enfermedades hereditarias para las que no hay muchas otras alternativas de curación, si bien se tropieza con la posibilidad del rechazo.

Algunos argumentan que las células madre embrionarias serían la mejor fuente de células madre y en

algunos casos, la única. Pero esta suposición carece de base experimental.

Por el contrario, muchos científicos sostienen que es tal la potencia y versatilidad de las células madre adultas que se está descubriendo ahora, que no sería "necesario" destruir embriones humanos para obtener células madre equivalentes a las embrionarias. En todo caso, si las células madre adultas quizá no sean tan versátiles como las embrionarias, son desde luego más seguras. Por otra parte, la mayor versatilidad no parece una ventaja, ya que cuando se va a curar una enfermedad no es necesario que las células madre utilizadas sean capaces de originar cualquier tejido, sino solo el afectado por la enfermedad.

Julio Coll es biólogo del Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias Alimentarias. E-mail: juliocoll@ingae.es.

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN

☐ Suscripción a la edición de papel (95€) ☐ Suscripción a la edición digital (70€)

aceprensa

NOMBRE

APELLIDOS

CALLE / AVDA. / PLAZA

Nº

PISO

CÓDIGO POSTAL

LOCALIDAD

TELÉFONO

PROVINCIA / PAÍS

FORMA DE PAGO

Cheque adjunto nº.....

Giro postal (Europa y Japón)

Tarjeta de crédito (Visa, Mastercard, AMEX): Nº..... Titular.....

Transferencia bancaria a la c/c Caixaem 2100-0600-84-0201381190 (La Caixa)

Domiciliación bancaria:

C.C.C.:

Núñez de Balboa, 125 • 28006 Madrid

Si lo prefiere, llámenos a:

Tfnos.: 91 515 89 74 / 91 515 89 75 • Fax: 91 563 12 43

Más información: www.aceprensa.com

c/ Núñez de Balboa, 125, 6º A. 28006 Madrid • Tfnos.: 915158974 (Administración), 915153975 (Redacción) Fax: 915631243
E-mail: administracion@aceprensa.com (Administración), redaccion@aceprensa.com (Redacción) • www.aceprensa.com

Director: Ignacio Arécnaga • Redactor-Jefe: Rafael Serrano

Depósito Legal: M. 35.655-1994 • ISSN: 1131-6936 • Impreso en España

Se distribuye por suscripción. Se pueden adquirir los derechos de reproducción mediante acuerdo por escrito con el editor.