

Células madre: ¿la panacea de la medicina del siglo XXI?

Hemos oído hablar mucho de ellas últimamente. Unos las tachan de abominación, otros han puesto en ellas su esperanza. Las hay embrionarias, adultas, inducidas e incluso híbridas. Pero, ¿qué son exactamente y para qué pueden servir este tipo de células?

>> **Leonor Santos Ruiz** / Investigadora del CIBER-BBN

En 1969, Richard J. Goss (1925-1996) escribió: “Si nada fuera capaz de regenerar no existiría la vida. Si todo regenerase no existiría la muerte. Entre estos dos extremos se encuentran todos los seres vivos”. De esta forma, aquel profesor de Biología, que sirvió en la infantería del III Ejército de los Estados Unidos a las órdenes del General Patton, describía una de las cualidades que definen a los seres vivos: todos los seres vivos lo son porque, en mayor o menor medida, son capaces de regenerar su organismo.

Los tejidos que nos forman están hechos de células y, al igual que los coches y la ropa, se gastan con el uso y se estropean con el abuso. Lo primero ocurre porque las células no son inmortales. Todos los días mueren células que han de ser sustituidas por células nuevas, en un proceso de autorrenovación continua. El abuso que estropea nuestro organismo son las enfermedades y lesiones, que también matan células. Nuestra capacidad regenerativa sirve para autorrenovarnos y, hasta cierto punto, autorrepararnos. Es decir, nos mantiene íntegros para mantenernos vivos.

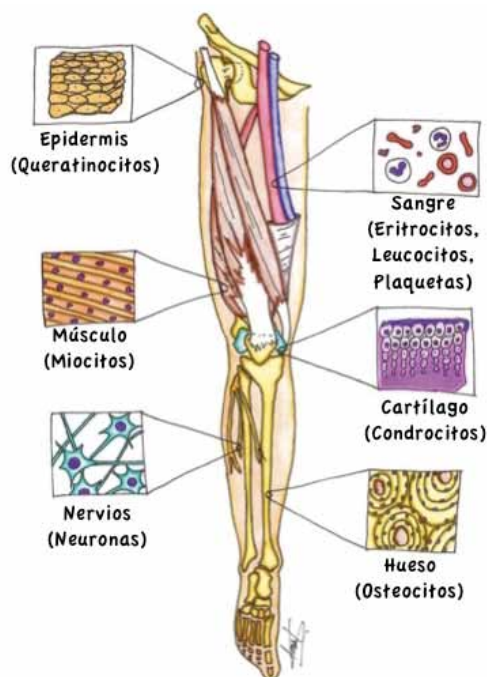
Tanto para autorrenovar un tejido como para repararlo hacen falta células. Cada tejido está formado por un tipo distinto de célula que lleva a cabo un trabajo especializado. Aunque todas las células de un individuo son hermanas y poseen el mismo material genético, las células de los distintos tejidos no son intercambiables. Las neuronas del cerebro no pueden hacer el trabajo de los miocitos del músculo.

Las células características o específicas de cada tejido son células especializadas o diferenciadas y, además de no ser capaces de hacer otra función distinta de la suya, poseen otra incapacidad: no pueden multiplicarse.

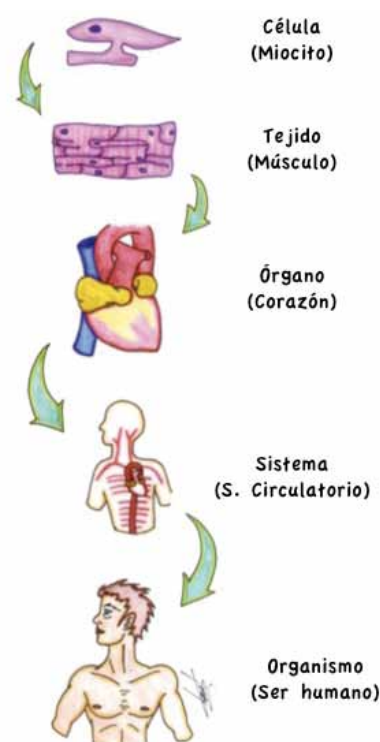
Si las células diferenciadas que forman los tejidos no pueden generar células nuevas, ¿cómo podemos regenerar nuestros tejidos? Existe un tipo celular especial que

Arriba, tejido epitelial humano.
 ITE - Ministerio de Educación.

Abajo, niveles de organización.
 Ilustraciones: Daniel Amat



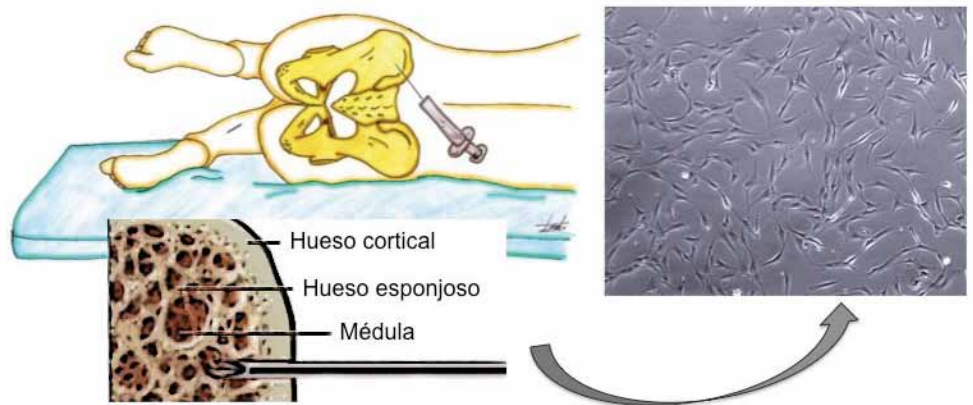
Distintos tejidos



se encarga del suministro diario de células frescas: las conocemos como células madre.

Una célula madre es una célula indiferenciada (sin especializar), que puede replicarse numerosísimas veces. De esta forma las células madre pueden generar muchas células hijas que, al estar aún indiferenciadas, pueden dar lugar a distintos tejidos.

Obtención de células madre adultas



La médula se extrae y cultiva *in vitro* para obtener las células madre adultas. / Ilustración: Daniel Amat

>> Embrionarias, adultas o inducidas

Existen diversos tipos de células madre. Ésas que nos acompañan desde que nacemos y que se cuidan de que no nos falten células con las que funcionar se conocen como células madre adultas o somáticas. Su presencia en la médula ósea se conoce desde hace décadas, y se ha utilizado para curar: un trasplante de médula ósea es un trasplante de células madre. En los últimos años se han descubierto células madre en la mayoría de los tejidos adultos, pero su potencial terapéutico es prácticamente nulo, ya que son escasas e indiscernibles de las células diferenciadas, lo que hace difícil su aislamiento.

La obtención de células madre adultas con fines terapéuticos requiere una extracción de tejido (generalmente médula ósea) que resulta agresiva para el donante. Además, las células madre adultas no pueden diferenciarse en todos los tipos de célula, por lo que no sirven para curar todos los tejidos. Por último, su capacidad para multiplicarse no es infinita, lo que significa que la cantidad de nuevas células que pueden generar es limitada. Estos problemas no existen en otro tipo de célula madre, la embrionaria.

>> “Madre sólo hay una”

En realidad, el término correcto para designarlas no es *célula madre*, sino *célula troncal*. El término célula madre proviene de una incorrecta traducción del inglés *stem cell* (incorrecta y muy libre, ya que *stem* significa brote o, en sentido figurado, raíz u origen). Si alguna hay que pueda recibir, en justicia, el nombre de célula madre, ésa es sólo el cigoto, la célula resultante de la fecundación del óvulo, porque a partir de ella se generan todas las demás células del organismo. Ésa sí podría ser llamada madre de todas las demás.

Las células madre embrionarias se encuentran en embriones de cinco o seis días de edad. Una vez fecundado el óvulo, la célula resultante, llamada cigoto, comienza a dividirse hasta formar una esfera hueca con una especie de protuberancia interna. Esta protuberancia está formada por unas doscientas células que pueden replicarse indefinidamente y que aún no han tomado ninguna decisión sobre su futuro, es decir, que pueden dar lugar a una cantidad ilimitada de células capaces de diferenciarse en cualquier tejido.

Desde el punto de vista terapéutico, las células madre embrionarias tienen un único inconveniente: al no provenir del paciente que se va a tratar, pueden provocar rechazo. Este problema es fácilmente superable. Sin embargo el uso clínico de células madre embrionarias es problemático y controvertido por sus implicaciones éticas. Aquéllos que se oponen a su uso argumentan que al destruir un embrión para obtener células madre se impide el nacimiento de un ser humano. Una legislación que sólo permite obtener células madre a partir de embriones no aptos para la reproducción no ha conseguido detener su rechazo. La lucha entre partidarios y detractores sigue viva.

Por fortuna, en 2007 surgió un posible punto de encuentro. Modificando genéticamente células diferenciadas de tejidos adultos, dos grupos de investigadores crearon las células madre inducidas. Éstas

son células diferenciadas que, mediante la introducción de ciertos genes, son revertidas a un estado indiferenciado y proliferativo, parecido al de las células madre embrionarias. Las células madre inducidas tienen todas las ventajas de las embrionarias y ninguno de sus problemas. Pueden obtenerse a partir del propio paciente, con lo cual no generan rechazo inmunológico, y no es necesaria la destrucción de ningún embrión, con lo cual no generan rechazo social. Sin embargo, nada es perfecto. Está por demostrar que la manipulación genética necesaria para su obtención no sea peligrosa.

Las células madre adultas no se diferencian en todos los tipos de célula, por lo que no sirven para todos los tejidos, como sí ocurre en el caso de las embrionarias

Entretanto, numerosos ensayos clínicos están en marcha para evaluar el potencial terapéutico de las células madre en el tratamiento de enfermedades como la degeneración macular, el infarto de miocardio, la esclerosis lateral amiotrófica (E.L.A.), la cicatrización de fistulas, el infarto cerebral... Se confía en que, en unos años, estas células puedan usarse para tratar lesiones de médula espinal, enfermedades autoinmunes, diabetes, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y un largo etcétera.

Obtención de células madre embrionarias



Los blastocistos que pasados cinco años no hayan sido implantados en la madre están “envejecidos” y ya no pueden utilizarse con fines reproductivos. Éstos son los que se emplean para la obtención de células madre embrionarias. / Ilustración: Daniel Amat

>> Las células madre y la ingeniería tisular

Una de las aplicaciones actuales de las células madre es la Ingeniería Tisular. El objeto de esta disciplina es crear *in vitro* tejido vivo para reponer los tejidos dañados o perdidos por los pacientes. En la Universidad de Málaga, el grupo LABRET (Laboratorio de Bioingeniería y Regeneración Tisular), dirigido por el Dr. José Becerra, catedrático de Biología Celular, investiga posibles formas de usar las células madre y la Ingeniería Tisular en la reparación del hueso. Para ello, trabajan en tres líneas de investigación, centradas sobre los tres pilares de esta disciplina: células, señales químicas y biomateriales.

Las células objeto de estudio en el LABRET son células madre adultas procedentes de la médula ósea y de tejido adiposo (sí, esos kilitos que tanto nos molestan son una fuente estupenda de células madre). Estas células se usan como herramientas con las que evaluar nuevos biomateriales y fármacos, pero también son objeto de estudio en sí mismas. El grupo

La Ingeniería Tisular tiene como objetivo crear *in vitro* tejidos vivos que reponen los dañados o perdidos por los pacientes

LABRET investiga qué subpoblaciones de células madre son más adecuadas para emplearlas en la reparación de hueso, al tiempo que intenta desarrollar métodos seguros y reproducibles de multiplicar las células madre y convertirlas en células formadoras de hueso (osteoblastos).

La diferenciación de células madre en células de hueso requiere de señales químicas osteoinductoras. Éstas son, moléculas que actúen sobre las células madre estimulándolas a convertirse en células óseas. Las moléculas osteoinductoras son producidas en el organismo de forma natural, pero a veces lo son de forma insuficiente. Por ello, el grupo LABRET ha conseguido sintetizarlas en el laboratorio para su administración allí donde es necesario un aporte extra. Además, este grupo ha modificado químicamente algunas de estas moléculas para que permanezcan en el lugar de aplicación, evitando su difusión a otros tejidos. De esta forma se incrementa su efectividad y, especialmente, su seguridad. Varias de estas moléculas han sido patentadas y su investigación está en fase preclínica.

Junto a las células y las señales químicas, los tejidos están hechos de otro componente indispensable que recibe el nombre de matriz extracelular. La matriz extracelular está hecha de moléculas sintetizadas por las células para formar

>> Formación Profesional

Sucede con las células algo parecido a lo que con las personas. De niños, en los primeros cursos de colegio, podemos ser cualquier cosa, pero pronto empezamos a tomar decisiones: Ciencias o Letras, Bachillerato o Módulo Profesional... y cada decisión nos abre otro abanico de posibilidades de entre las cuales tendremos que elegir sólo una. Al término de nuestra formación, estamos tan especializados que cambiar (pasar por ejemplo, de cartógrafo a médico) es prácticamente imposible. De forma

similar, las células también determinan su futuro durante el desarrollo embrionario. Al inicio, cuando aún estamos formados por unos cientos de células, cada una de ellas está preparada para seguir cualquier camino. A medida que el organismo crece, por multiplicación de sus células, distintos grupos de ellas van diferenciándose entre sí, y cada decisión las conduce a crear un tejido concreto, “olvidando” todo lo que podrían haber sido, y perdiendo, además, su capacidad para seguir multiplicándose.

a su alrededor un armazón o andamio en el que vivir. Esta matriz es tan específica y característica de un tejido como las propias células, y es tan responsable como ellas de la función del tejido. Para hacer ingeniería de tejidos son necesarios materiales biocompatibles que imiten la matriz extracelular de los tejidos y que ofrezcan a las células madre un soporte y ambiente adecuados. En el hueso, la matriz extracelular está fabricada para soportar el peso de nuestro cuerpo y servir de anclaje a los músculos que lo mueven. El material ideal para la Ingeniería Tissular de hueso debe ser duro pero poroso, y debe poder combinarse con células madre y moléculas osteoinductoras para fabricar implantes vivos que puedan sustituir a las prótesis inertes que se emplean en la actualidad. Los materiales objeto

No son una panacea médica pero remediarán patologías aún intratables y mejorarán la calidad de vida de enfermos crónicos

de estudio en el grupo LABRET son de base silícea, biodegradables y con una estructura porosa que permite alojar no sólo células sino también a las moléculas osteoinductoras, una característica de la que carecen otros materiales usados hasta la fecha. Los resultados obtenidos hasta la fecha son esperanzadores, hasta tal punto que se ha patentado un compuesto de biomaterial + células madre al que se pueden incorporar distintas moléculas osteoinductoras. La adaptación de este

compuesto a diversas aplicaciones prácticas es en este momento objeto de estudio en el LABRET.

En resumen, las células madre se conocen desde hace décadas, y los avances derivados de su investigación nos han llevado hasta un punto en que estamos preparados para llevarlas a la clínica. Numerosos ensayos clínicos con distintos tipos de células madre en diversos países demuestran que estas terapias son ya una realidad. ¿Son las células madre la panacea que nos librerá de toda enfermedad? A buen seguro, no. Pero, sin duda, remediarán enfermedades hasta ahora intratables, y mejorarán la calidad de vida de muchos enfermos crónicos. Son una herramienta irremplazable con un potencial inmenso y valioso. ●

Células madre adultas de ratón creciendo sobre una malla de nylon. Microscopía electrónica de barrido. / Foto: Leonor Santos y Daniel Amat