



Suposiciones y realidades

Descripción

El arranque de la vida humana de un cigoto, la célula que se genera tras la unión de una célula sexual masculina y otra femenina, hizo pensar en las posibilidades extraordinarias de esta célula. Pues se trata de una célula indiferenciada que, por divisiones sucesivas, ha de producir todos los tipos de células que encontramos en el organismo adulto. Las células primeras del embrión adquieren en sus divisiones un grado de determinación que les conducirá a su destino final —ser una de las células presentes en los tejidos de nuestro organismo—. ¿Sería posible arrancar algunas células de este embrión para, adecuadamente canalizadas, convertirlas en sustitutas de células que murieron por causa de una enfermedad?

Junto a estas células arrancadas del embrión y preparadas a partir de él, que se conocen como células madre embrionarias, han aparecido, de modo sorpresivo para los propios investigadores, algunas células indiferenciadas en tejidos de organismos adultos, con capacidad de multiplicación y diferenciación ulteriores. Para diferenciarlas de las primeras, éstas han sido llamadas células madre de adultos.

EL ORIGEN DE LAS CÉLULAS MADRE Y EL AZAR

Quienes hablan de células madre deben distinguir, pues, de entrada, el origen de estas células: embriones o tejidos de organismos adultos. Para conseguir las células embrionarias hace falta extraerlas del embrión. El embrión empieza su camino pocas horas después de que el espermatozoide haya penetrado en el óvulo de la mujer. Las células sexuales se preparan para realizar esta función de una manera precisa. La inmensa mayoría de las células de nuestro organismo poseen una información doble. Sin embargo, para realizar su función, las células sexuales se quedan sólo con una información sencilla. Una célula del organismo humano adulto, hombre o mujer, posee 46 paquetes de DNA, lo que los científicos llaman cromosomas, y que constituyen nuestro genoma. Las células sexuales tienen sólo 23 cromosomas. En la célula de doble contenido informativo dos de esos paquetes informativos son los cromosomas sexuales, tanto en el hombre como en la mujer. En el caso de la mujer los dos cromosomas sexuales son X. Pero en el caso del hombre uno de los cromosomas es X y el otro Y. La célula sexual de la mujer participará en la unión con la información sencilla; por tanto aportará con ella siempre un cromosoma X. En el hombre la mitad sencilla poseerá un cromosoma X, o un cromosoma Y. Y aquí manda el azar. La unión de las dos células sexuales conducirá a una nueva célula, con información doble, que se inicia ya con esa marca distintiva: XX, mujer, o XY, hombre.

DE CIGOTO A BLASTOCISTO

Desde que se unen las dos células, el proceso de formación del cigoto es rápido, dura escasas horas. La conjunción precisa de las dos células y la alineación de las dos colecciones de cromosomas de la célula masculina y de la célula femenina dará lugar a una nueva célula con un potencial extraordinario. Es el cigoto, que algunos se atreven a llamar embrión unicelular. Esa célula primera es, biológicamente, mucho más que la suma de dos células. La información que aporta la célula masculina activa componentes de la célula femenina, que quedarían inactivos si no se hubiera producido esta conjunción. Y lo mismo sucede con la información que aporta la célula femenina, que activa componentes aportados por la célula masculina. Si ese proceso inicial falla, la fusión no llegará a producir el cigoto. Sería una fusión celular sin el destino encaminado del cigoto.

En el cigoto arranca una nueva vida humana. La vida de un hombre o de una mujer. El cigoto es la única realidad unicelular *totipotente* capaz de desarrollarse hasta producir un cuerpo entero. La revista *Nature*, en el número de 20 de junio de 2002, publica un comentario de dos páginas titulado «Su destino desde el día uno», en el que se resumen y relanzan las investigaciones de los equipos de Richard Gardner y Magdalena Zernicka-Goetz, sobre la organización individual del cigoto.

Este tiene un eje, lo mismo que una distribución asimétrica de sus componentes. En él hay una polaridad selectiva. Por división, produce las dos primeras células que, a su vez, son desiguales entre sí, como lo son también respecto al cigoto del que proceden. En su membrana, poseen moléculas mediante las que interaccionan específicamente, constituyendo una unidad orgánica bicelular.

La interacción célula-célula activa los caminos de señalización intracelulares, modificando el estado del genoma: *informan* a cada una de las células de su identidad como parte de un todo bicelular. Si nada se interpone en su camino, este mensaje irá, paso a paso, produciendo una biología que es ya, desde ese instante, fuente también de una biografía. De una se originarán las células que servirán para unirse a la madre y recibir el alimento después de la implantación. De la otra se formarán de manera precisa los tejidos y los órganos de nuestro cuerpo. Un nuevo argumento éste, para quienes piensan que en el cigoto hay ya una vida humana nueva que comienza.

DEL EMBRIÓN AL FETO

Las condiciones en que se encuentra el genoma —el DNA de cada una de nuestras células— y el medio intracelular, por una parte; y las interacciones entre las células, y las de cada una con los componentes del medio extracelular (el nicho), por otra, son las que determinan la función y el futuro de cada célula. Por ello, si se extraen del organismo (tanto si es embrionario, como fetal o ya nacido), cada tipo celular puede ser reprogramado de nuevo hacia un linaje diferente del que hubiera seguido de continuar formando parte del organismo del que procede. Los cambios ordenados en cada una de las células durante la construcción, desarrollo, crecimiento y maduración de un organismo suponen una información molecular precisa.

Como de manera acertada gusta describir la profesora López Moratalla, la célula *sabe* a lo largo de la vida del viviente del que forma parte «quién es», como célula de tal organismo unitario; *sabe* la historia, su linaje, «de dónde» procede; y con ello, también «a dónde» se dirige. *Sabe* si puede multiplicarse o dejar de crecer, e incluso *sabe* programar su propia muerte temprana en función del todo orgánico. Un saber molecular, en tanto en cuanto está formando parte de esa unidad orgánica

que es cada cuerpo, en cada etapa de la vida. Sacada de su contexto natural, cada célula queda a merced de la *información* del medio en que se sitúe; pero aun así, su respuesta depende de la memoria acumulada en la existencia del organismo al que pertenecía.

TERAPIAS REGENERATIVAS

Investigaciones recientes han permitido conocer los mecanismos de ese «saber celular», algo que abre las puertas a la manipulación de las células humanas, sean jóvenes o adultas. Pues cabe ya cambiar la trayectoria natural de las células y utilizarlas en sustitución de las que sucumbieron por causa de una enfermedad. Es así como nace la terapia celular o terapia regenerativa.

Los tejidos y órganos del cuerpo tienen capacidad para reparar, por sí mismos, lesiones y regenerarse. En algunos casos las lesiones que se generan en algunas enfermedades son irreversibles, como ocurre en la enfermedad de Parkinson o en la diabetes. Y por ello se buscan caminos que permitan inducir la regeneración en el propio organismo, o producir células que puedan trasplantarse al lugar de la lesión o inyectarse para reparar con ellas la lesión producida por esa enfermedad. La reparación de tejidos se basa fundamentalmente en el uso de células madre.

EL ORIGEN DE LAS CÉLULAS MADRE

Las células madre son células inmaduras, indiferenciadas, que en divisiones progresivas tienen la posibilidad de generar alguno o algunos de los tipos celulares diferenciados del organismo. Se dispone de la posibilidad de obtenerlas en el laboratorio, tanto a partir de embriones o fetos, como de los tejidos de un paciente o de un donante. Con ellas podría conseguirse esta medicina reparadora. La obtención de células madre de un sujeto adulto evitaría recurrir a embriones, que habrían de ser destruidos para obtener aquéllas. Su empleo evitaría destruir una vida humana, producida previamente sin otro fin que el de su destrucción. Esta es la cuestión fundamental presente en los debates actuales.

El embrión humano, al cabo de seis o siete días, se configura como blastocisto, y entre ese momento y hasta los catorce días tiene lugar su anidación en el útero. Al término de esta etapa, las células de la masa interna del blastocisto se han organizado como disco embrionario bilaminar, y la siguiente fase, conocida como gastrulación, transforma, con una segunda diferenciación celular, el disco embrionario en trilaminar.

A partir de estas tres capas se originan todos los tejidos, órganos y sistemas del organismo y parte de los tejidos extraembrionarios. La diferenciación de una célula hacia un estadio de alta especialización se acompaña de una pérdida de la capacidad de multiplicarse, a la vez que la célula guarda memoria de su historia como parte de un organismo y su inherente carácter de célula madre de reserva, o progenitora, o diferenciada, o de célula a término. El organismo en formación almacena células inmaduras —células madre o progenitoras— capaces de incorporarse al proceso de diferenciación y realizar así la función de reparación de lesiones o regeneración de tejidos. Son células que mantienen a lo largo de la vida la potencialidad de retomar y continuar el programa de su linaje y dar origen a cualquiera de los tipos celulares (células madre *pluripotentes*), a algunos de los tipos (células madre *multipotentes*), o a uno sólo en el caso de las llamadas *progenitoras*.

Si la fecundación, la unión de las dos células, masculina y femenina, se hace *in vitro*, pueden permitirse ciclos de divisiones celulares, hasta cinco días después. La organización del crecimiento es

precisa. Se ha formado ya lo que llaman el blastocisto. Si se implanta en el útero de la madre el embarazo puede llegar a término. Si uno decide no implantar y arrancar las células que hay en el interior del blastocisto y las desagrega y las siembra sobre una capa biológica, estas células se dividirán e irán dando células iguales. Se pueden de nuevo desagregar estas células y resembrarlas. Esta es la fuente de las células madre embrionarias.

EL BLASTOCISTO Y LAS CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES

En este estadio del embrión que hemos llamado «de blastocisto», aparecen ya dos tejidos diferentes. Por una parte, las células situadas hacia el exterior y polarizadas que se configuran como tejido extraembrionario, el trofoblasto o cubierta, que le permitirá intercambiar con el exterior materia, energía y señales moleculares para su crecimiento armónico y que, además, funcionará como la primera barrera de defensa en el proceso de simbiosis con la madre, que se iniciará en la etapa de anidación. Las células del interior, por otra, se aglutinan constituyendo la masa celular interna, de cuyas células derivan los diferentes tejidos.

Esta primera diferenciación, hasta dar dos linajes celulares diferentes, se inició en la primera división del cigoto, y se compromete definitivamente en el embrión de ocho células con la compactación. Las interacciones, diferentes, entre las células que ocupan el interior y las del exterior permite que reciban señales también diferentes. Esto hace posible que las células se diferencien tanto en morfología como en destino final, en el embrión.

El trofoblasto no es sólo un tejido «extraembrionario» que dará lugar a la placenta, necesaria e imprescindible para la comunicación con la madre en la gestación. Es un componente del sistema inmunitario innato, con un papel esencial en la defensa frente a infecciones bacterianas durante la vida intrauterina. Para organizar la respuesta inmunitaria en la interfase útero-placenta tiene lugar un «diálogo molecular» materno-filial en el que el factor CSF-1 (liberado por células del sistema inmunitario de la madre presentes en las trompas) se une a receptores específicos del trofoblasto del embrión y activan dichas células.

Las células de la masa celular interna del blastocisto tienen el potencial de contribuir a cualquiera de los linajes en función de la posición que ocupan, por lo que se les denomina *pluripotentes*; mientras que las células del trofoectodermo, por el contrario, sólo contribuyen a dar la capa del trofoblasto de la placenta. Las células de la masa celular interna son pluripotentes por la elevada expresión en ellas del gen *Oct-4*, que codifica una proteína que insta a las células a mantenerse indiferenciadas. Es la expresión de este gen la clave de la potencialidad. Sólo cuando su expresión desciende en las células de la masa interna del blastocisto comienzan a aparecer tipos celulares diferenciados en el embrión, en función del sitio que ocupa cada una y, por tanto, de las señales que recibe.

Por ello, extraídas del blastocisto del embrión, se constituyen en células madre embrionarias, que pueden crecer y posteriormente diferenciarse hacia cualquier tejido orgánico, si se aportan los factores que necesita para ello, y que son señales que han de recibir artificialmente fuera del contexto embrionario.

En el embrión en desarrollo, por tanto, las células de la masa interna son solamente células progenitoras o precursoras, que se multiplican limitadamente antes de diferenciarse hacia cada uno de los tejidos adultos, de forma asociada a la posición que ocupan. Sin embargo, cuando las células de la masa interna se extraen del ambiente embrionario natural y se cultivan *in vitro*, proliferan sin limitación

alguna, al tiempo que mantienen el potencial de generar células derivadas de cualquiera de los linajes del embrión, y por ello, como se ha dicho ya, se denominan células madre embrionarias.

USO POTENCIAL DE LAS CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

Cuando las células madre embrionarias se aíslan del blastocisto humano y se cultivan en un estrato de fibroblastos de ratón irradiados, se multiplican y confluyen hasta la formación de dos tipos de agregados, según las condiciones del medio. Las células embrionarias mantienen activa la telomerasa (enzima que induce el crecimiento), por lo que se replican y multiplican de forma indefinida. Se han conseguido líneas celulares a partir de las del embrión temprano que retienen las propiedades de las de éste, incluidas la capacidad de proliferar, generar teratomas *in vivo*, y especializarse como células que derivan de las tres capas germinales. Y a partir de las líneas inmortalizadas de las células madre embrionarias es posible generar linajes específicos de tejido.

Las células madre embrionarias obtenidas de ratón están bien caracterizadas y se han usado como modelo en diversos enfoques experimentales para el estudio del desarrollo en mamíferos, análisis de la expresión y función de genes durante la diferenciación y desarrollo, y en experimentos encaminados a la obtención de poblaciones celulares para diseño de terapias de trasplante.

Posteriormente, se han obtenido células embrionarias humanas a partir de blastocistos donados por clínicas de reproducción asistida, y también a partir de embriones producidos para ello fecundando *in vitro* gametos de donantes fértiles.

A partir de células madre embrionarias de ratón se han derivado diversos tipos celulares: neuronas, células de la glía, células madre neuronales, células de los islotes pancreáticos, hepatocitos, osteoblastos, y adipocitos, etc. Se planteó entonces si estas células madre embrionarias pluripotentes podrían ser de utilidad, en el futuro, para generar tejidos de reemplazo: neuronas para sustituir las destruidas en pacientes con enfermedades degenerativas, lesiones medulares, o producción de células de la sangre en pacientes con anemias, o células productoras de insulina para trasplantes a pacientes con diabetes juvenil, etc.

Este tipo de terapia ya ha sido eficaz en ratones. En experimentos en los que las células madre embrionarias se cultivaron y diferenciaron hasta células troncales de la glía, que trasplantadas a ratones con una deficiencia genética relacionada con la función de la glía, se curaron. Y también células madre neuronales derivadas de las células madre embrionarias, que fueron capaces de dividirse y diferenciarse en neuronas funcionales cuando se inyectaron a ratones que tenían lesiones en el sistema nervioso. Se ha descrito además la corrección de la diabetes en ratón con células productoras de insulina derivadas de las células madre embrionarias. Pero no se puede dejar de decir que los resultados positivos con estas células han sido posibles porque se usaron cepas de ratón que no experimentan el rechazo de injertos.

¿Cabe transferir al hombre lo que sabemos de las células madre embrionarias en animales?

La transferencia de estos conocimientos al caso del hombre no es tan directa. El hombre rechazaría las células madre embrionarias. No quedaría otro remedio que proteger al paciente, durante toda su vida, con un tratamiento inmunosupresor con todos los riesgos de infecciones y tumores por sus bajas defensas inmunitarias.

Otro problema generarían también las células embrionarias humanas: como son células con potente crecimiento, facilitaría la formación de tumores. Habría por tanto que contar con la posibilidad de eliminar cualquier célula madre con capacidad tumoral, algo que no ha sido posible conseguir todavía.

Con las células madre procedentes de clínicas de fecundación *in vitro* existe también el riesgo de que los embriones provengan de parejas con problemas de fertilidad, y además por el efecto de la manipulación en el proceso de la fecundación, podían presentar el riesgo de malformaciones y otras alteraciones.

Es lógico, pues, preguntarse si los estudios con estas células tendrían una aplicación generalizada y habría que valorar también las consecuencias de las posibles alteraciones en el genoma de estas células.

CÉLULAS MADRE MULTIPOTENCIALES Y PLURIPOTENCIALES DEL ORGANISMO ADULTO

En 1999 se demostró que las células madre no tienen que proceder necesariamente de embriones para que sean capaces de diferenciarse y derivar en células especializadas, pues en los tejidos de organismos adultos también existen células madre, llamadas *células madre de adulto*. Estas células son responsables de mantener los tejidos en condiciones fisiológicas y además de repararlos en caso de lesiones o alteración. Son muchos los datos que confirman la presencia de células madre en los tejidos de animales y en los tejidos humanos. Hasta la fecha se conoce su presencia en médula ósea, sangre periférica, sangre del cordón umbilical, cerebro, médula espinal, pulpa dentaria, vasos sanguíneos, músculo esquelético, epitelio de la piel y tejido conjuntivo, córnea, retina, hígado y los conductos del páncreas; por tanto, en tejidos que derivan de las tres capas germinales.

Hasta hace pocos años, estas células troncales se consideraban específicas de tejido, es decir, capaces de generar sólo los tipos de células presentes en el tejido en el que residían; pero estudios recientes demuestran una plasticidad inesperada de las células adultas, con la capacidad de generar tipos celulares adicionales. Sustituido su entorno natural por otro, ejecutan el programa de diferenciación intrínseco de la célula de acuerdo con las nuevas señales de diferenciación que recibe. En algunos casos, parece que determinadas células troncales de adultos tienen mayor potencial de diferenciación que algunas células madre embrionarias. Esto podría ser así porque, a medida que el organismo crece y madura, existe una disminución en la necesidad de restringir el potencial de diferenciación. Como hemos señalado, durante el desarrollo temprano, las células que se encuentran en estrecha proximidad (antes de alcanzar el estadio de blastocisto) se exponen a grupos superpuestos de señales extracelulares. Esto requiere el recurso a mecanismos autónomos de la célula (niveles de expresión del gen *Oct-4*, en este caso) para restringir el potencial de seguir determinados destinos. Pero a medida que el organismo crece, y especialmente en adultos, las células troncales en diferentes tejidos pueden estar espacialmente aisladas en nichos donde no están expuestas a señales inductivas presentes en otros tejidos.

Un trabajo publicado el pasado mes de julio por Verfaillie, en la revista *Nature*, ha ratificado lo que algunos autores apenas sugerían. En el trabajo se validan todas y cada una de las premisas necesarias para considerar a una célula madre adulta como pluripotente. Las han diferenciado hasta dar células de linajes de las tres capas con la morfología y función correcta. Los autores comprobaron también la capacidad de diferenciación de las células *in vivo*, después de la inyección intravenosa de éstas en animales ya nacidos, a diferencia de lo que ocurre con las células madre embrionarias.

Además, y en contraste con lo que ocurre con estas últimas células, no se detectaron tumores derivados de las células en ninguno de los animales nacidos.

Así, pues, el paradigma de que las células madre de adulto tienen restringida su potencialidad ha cedido ya ante la evidencia creciente de que estas células contribuyen a otros tipos celulares cuando están expuestas a las influencias del entorno apropiadas.

USO DE CÉLULAS MADRE DE ADULTO EN TERAPIA CELULAR

Los hallazgos relacionados con la plasticidad en el desarrollo de las células madre adultas plantea con claridad que su existencia puede reemplazar el uso de células madre embrionarias, y no sólo porque sean de suyo autólogas y no produzcan rechazo. Una célula madre adulta puede, de hecho, reprogramarse para que su diferenciación se dirija hacia otros tipos celulares y salte, o se trasdiferencie, a células de capas embrionarias diversas. Así, por ejemplo, células madre de médula ósea pueden regenerar el sistema hematopoiético; pueden dar lugar a células musculares o células hepáticas. Y muy recientemente se ha conseguido transformar células madre hepáticas de ratón en células pancreáticas productoras de insulina.

Las intervenciones llevadas a cabo en la Clínica Universitaria de Navarra y en otros centros sanitarios de España, Francia y Estados Unidos señalan realmente una posibilidad de terapia celular, que está demostrando ser muy eficaz. Basta hacer crecer en el laboratorio, en condiciones apropiadas, las células inmaduras —mioblastos— tomadas de una pequeña sección en la pierna, y después inyectarlas en el corazón. Estas células son capaces de sustituir funcionalmente a las células destruidas por el infarto.

Más aún, se ha identificado una célula madre en la médula ósea que es pluripotente y, por tanto, equivalente a una célula madre embrionaria, en cuanto a potencialidad. Los datos actuales muestran que células similares pueden obtenerse de forma muy eficiente de la sangre circulante y de la del cordón umbilical. Las células madre procedentes de la médula ósea y presentes en la sangre conservan la misma plasticidad que las que están en la médula ósea.

Se ha demostrado también que las células madre de la médula ósea de un adulto pueden inyectarse en la sangre y de allí emigrar al cerebro, donde se incorporan al tejido cerebral; allí se diferencian hasta dar neuronas con expresión de proteínas propias de estas células. Esta enorme plasticidad supone un potencial de aplicaciones clínicas como fuente alternativa de neuronas para pacientes con enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso. Las células madre de tejidos adultos pueden inyectarse en distintos órganos, tales como corazón, músculos, hígado, pulmón o intestino, transformándose in situ en células de estos tejidos.

Se ha demostrado que las células madre de la médula ósea de adulto son eficaces en trasplantes de corazón (lo ha hecho recientemente un grupo de investigadores de Valladolid). Una vez inyectadas parecen emigrar directamente a las áreas donde se localiza la lesión y allí se convierten en tejido muscular del corazón, vasos sanguíneos y tejidos fibrosos.

Esta inesperada plasticidad de las células humanas después del trasplante abre nuevas perspectivas a la terapia con células madre de adulto. Si bien se pensó que el aislamiento y el cultivo de células madre de tejidos adultos tendrían serias limitaciones técnicas en el ser humano (con excepción de las células madre cutáneas, de la grasa y mesenquimatosas), y que el uso terapéutico estaría ligado

estrechamente a la posibilidad práctica de multiplicarlas *in vitro* de modo eficiente, trabajos recientes muestran que tales dificultades son superables; y sobre todo que, al menos de momento, ninguno de los experimentos de trasplante ha producido tumores en el organismo receptor, a diferencia de lo que ocurre con las células madre embrionarias.

¿SON NECESARIAS LAS CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS?

En conclusión, las células madre embrionarias, procedentes de los embriones crioconservados, sobrantes de la práctica de la fecundación *in vitro*, no son ni necesarias ni convenientes para las terapias regenerativas. Es más, si se produjeran embriones para su uso directo, con más seguridad que las que ofrecen las técnicas actuales, esa fuente de material para la investigación aplicada tendría un retraso de cinco a diez años con respecto a las células madre de adulto. Los experimentos con las células madre embrionarias se han llevado a cabo con excesiva rapidez y sin el control riguroso, a nivel molecular y celular, del proceso de diferenciación y crecimiento de las células derivadas de ellas por adición de sustancias con capacidad de inducir esos cambios. La situación actual de la investigación con células madre procedentes de embriones es de recomienzo. Habría que resolver además los problemas señalados: rechazo y formación de tumores. Mientras que por el contrario, en los mismos años se han encontrado fuentes abundantes de células madre de adultos; se consigue controlar su crecimiento y diferenciación y se cuenta ya con éxitos esperanzadores (más aún, espectaculares) en el tratamiento y curación de enfermos.

ALTERNATIVAS AL USO DE EMBRIONES PARA TERAPIAS REGENERATIVAS

En el año 2000 la revista *Science* publicaba los informes económicos de la firma *Geron*, que había apostado con potentísimas inversiones en tres patentes de materiales necesarios para la purificación, mantenimiento y maduración de las células madre embrionarias. Hace dos años se veía más rentables estas células que las de adulto. Otro grupo de científicos en Boston que intenta contribuir al tratamiento de la diabetes con la hormona GLP-1 ultima el diseño de los estudios preclínicos, en colaboración con la empresa de terapia celular *ViaCell*. Se ve, por tanto, que la biotecnología de células madre no se reduce a las obtenidas de embriones.

ALGUNAS INVESTIGACIONES QUE CABRÍA POTENCIAR COMO PRIORITARIAS

Quizá en el futuro la investigación se dirija más directamente hacia la restauración directa de las células en el organismo. Varios trabajos se han encaminado ya a restaurar zonas del cerebro, haciendo proliferar y diferenciarse *in situ* las células madre neurales. La simple adición de un factor de crecimiento las estimula; de esta forma los investigadores esperan aportar los componentes colinérgicos de las neuronas perdidas en los enfermos de Alzheimer. La infusión del factor de crecimiento transformante (*alfa-TGF*) a ratas con la enfermedad similar a la enfermedad de Parkinson, induce una proliferación rápida de células madre neurales, seguida de su migración y diferenciación a neuronas, y las ratas tratadas mostraron un descenso de los síntomas.

Otro hallazgo de gran interés es el hecho de que un trasplante «anima» a que crezcan y se diferencien nuevas células a partir de las células madre del organismo receptor. En contra del paradigma imperante de que el corazón no puede ser reparado, se han encontrado nuevas células desarrolladas tras el trasplante. Una respuesta regeneradora que no se esperaba.

Podemos afirmar que las células madre de adulto son autorregenerativas, pluripotentes y capaces de

repoblar los tejidos en que residen y tienen capacidad después del trasplante de injertarse en tejidos de diferente origen. Las células de la médula ósea se diferencian para dar múltiples líneas; las condiciones de cultivo y moléculas inductoras pueden alterar el comportamiento de las células estromales de la médula ósea y el microambiente es crítico para alcanzar propiedades *in vivo*. Las células «reparadoras» localizadas en la médula ósea, extraídas de un donante (o del propio paciente) pueden trasladarse al flujo sanguíneo y ayudar a regenerar cualquier tejido.

Es interesante, en este sentido, el conocimiento que actualmente tenemos de la regeneración del hígado. El hígado mantiene una masa en estado estable, que se controla básicamente por el delicado equilibrio entre aumento y disminución de células. La reconstrucción del órgano después de pérdida de tejido no implica sólo reemplazamiento de células, sino también un complejo proceso de remodelación que tiene como resultado la reconstrucción de la arquitectura tisular típica. La regeneración del hepatocito se acompaña por una secuencia de fases diferentes: una fase de iniciación que da lugar a unas células en un estado capaz de replicarse; una fase proliferativa en la que tiene lugar la expansión de la población celular; y una fase de terminación en que se reprime el crecimiento para terminar la regeneración en ese punto. Las tres fases se regulan por un amplio grupo de factores, especialmente citoquinas, cuya identidad se ha conocido con detalle usando modelos animales. La regeneración exige una remodelación compleja de todos los tejidos del hígado que supone un reemplazamiento regenerativo de los conductos y de los vasos sanguíneos y las células estrelladas. El hígado tiene un único endotelio venoso caracterizado por un turnover variado ya que implica además de sus propias células madre las derivadas de la médula ósea.

El mantenimiento de las propiedades de células madre, la posibilidad de reprogramación y de comprometerlas, y el camino que siguen en la regeneración del tejido es esencial para su uso en medicina regenerativa.

Se trata de encontrar terapias dirigidas a potenciar directamente en el paciente la proliferación y maduración de sus propias células madre, o tomándolas de una fuente de células madre del mismo enfermo para hacerlas crecer y madurar en el laboratorio y después devolverlas al paciente. Un ejemplo de la primera es el descubrimiento anunciado recientemente y que se publica en el primer número de agosto de la revista *Endocrinology*. El trabajo muestra que una hormona natural, la *GLP-1*, podría ser el «tratamiento» de la diabetes tipo 1 (la grave). Esta hormona puede conseguir que se reemplacen los islotes pancreáticos destruidos por la enfermedad. Ejemplos de la segunda son las que se están llevando a cabo con células de la médula ósea, de la grasa, de la sangre del adulto o de la del cordón umbilical.

Los investigadores siguen con confianza su trabajo; y todos mantenemos despierta la esperanza en este momento en que la biomedicina abre puertas insospechadas.

Fecha de creación

29/11/2002

Autor

Esteban Santiago