

## Replicarse y diferenciarse

La medicina regenerativa, que arranca con los primeros trasplantes de órganos a mediados del siglo XX, sigue lastrada por la falta de órganos compatibles con el paciente. Ello obliga a la ciencia a proponer estrategias basadas tanto en la terapia génica (usar genes de modo terapéutico) como en la celular (suplir células dañadas por otras de donante o cultivadas en laboratorio).

ANÁLISIS **Felipe Prósper**

### ¿Regeneración a la carta?

La idea de regenerar un tejido con células madre está ya presente en la mitología griega. Cuando Prometeo transgrede las leyes de los dioses y roba el fuego, Júpiter lo condena a ser atado con una cadena mientras un águila devora su hígado, que se regeneraba durante la noche. Pero ha sido en los últimos veinte años cuando la posibilidad de utilizar células en el tratamiento de enfermedades se ha perfilado como uno de los mayores avances en medicina de la historia. Antes de discutir sobre terapia celular es importante definir qué es una célula madre: cuando hablamos de células madre nos referimos a células con dos características fundamentales: ser capaces de generar células hijas idénticas a ellas y con la misma capacidad de proliferar, y a su vez, ser capaces de generar células diferenciadas, es decir, distintas a la célula de la que proceden.

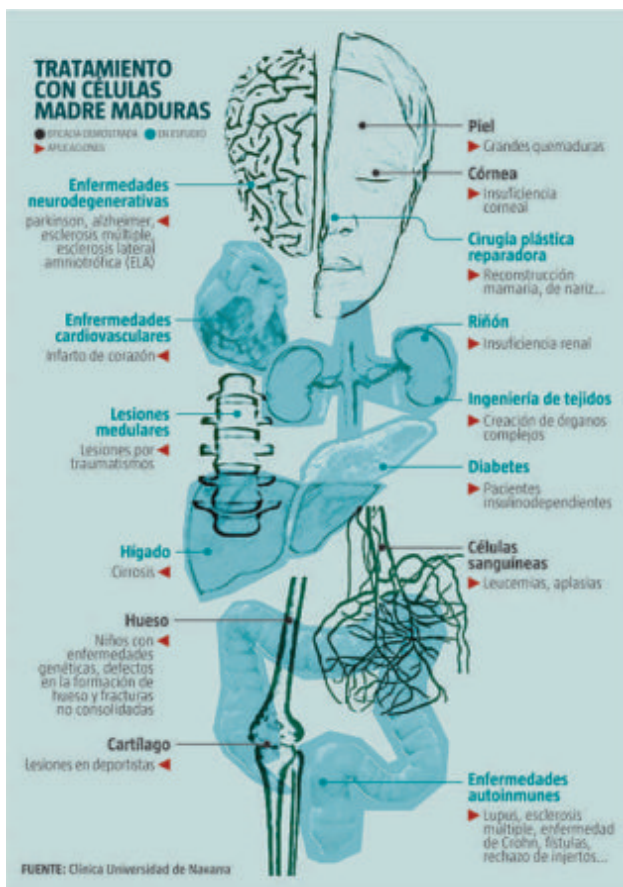
Frente a las células madre pluripotenciales, obtenidas de embriones o mediante reprogramación (como detalla el doctor Graf en *La clave*), sabemos desde hace algunas décadas que la mayor parte de los órganos poseen en mayor o menor medida una capacidad de regeneración asociada a la presencia de células madre específicas de cada tejido. La identificación de células madre en el cerebro o en el corazón, descritas recientemente, nos está permitiendo conocer los principios que regulan su capacidad de regenerar dichos tejidos. Aunque recientemente se han iniciado ensayos de terapia celular con células iPS o embrionarias, más del 99% de los ensayos clínicos se realizan con células madre adultas, por lo que restringiré mi discusión a este tipo de células.

Las aplicaciones de las células madre se dividen en diversos grupos. Primeramente, encontraremos las enfermedades en las que la aplicación de la terapia celular es una realidad. El trasplante de médula ósea, en el que células madre hematopoyéticas se utilizan para regenerar la médula ósea, sería el ejemplo más consolidado y que se realiza desde hace más de 60 años, con más de 50.000 trasplantes anuales en EE.UU. Existen otras formas de terapia celular consolidadas, que no conllevan el glamur de la enfermedad de Parkinson o del infarto de miocardio, pero en las que el uso de células madre ha demostrado ser un tratamiento eficaz. Aunque la prevalencia no es elevada en la ceguera de origen corneal (insuficiencia limbo cor-

### La terapia celular con células madre plantea inmensos desafíos pero también expectativas para miles de pacientes

neal), el trasplante de células madre limbo corneales tanto a partir del propio paciente como de un donante ha producido resultados clínicos importantes desde hace más de diez años. La técnica no está ampliamente diseminada al requerir medios complejos y equipos médicos experimentados, pero tiene su aplicación y eficacia. Podríamos decir lo mismo del uso de las láminas epidérmicas desarrolladas a partir del cultivo de fragmentos de piel y de amplia utilización en el tratamiento de grandes quemados o del uso de condrocitos autólogos para la reparación de lesiones cartilaginosas.

También tendríamos las enfermedades en las



JOSEP PULIDO

que la terapia celular constituiría un tratamiento con grandes expectativas pero sin haberse podido demostrar todavía su eficacia. Es el caso de las enfermedades cardiovasculares –infarto de miocardio, infarto cerebral o isquemia periférica–, donde basándonos en los resultados de estudios en animales se han iniciado ensayos clínicos para determinar si estos tratamientos son factibles, seguros y eficaces. En las enfermedades cardíacas se han utilizado células madre de fuentes diversas, comparando el tratamiento estándar con el trasplante de células madre con resultados prometedores y que justifican seguir con la investigación en pacientes para poder definir su papel en los tratamientos. El empleo de células madre capaces de generar células productoras de insulina o de restaurar los circuitos neuronales se perfila con gran potencial. Por último, el tratamiento de otras enfermedades como la demencia de Alzheimer o la esclerosis múltiple con células madre es un objetivo mucho más lejano, o incluso irreal, por la complejidad de la fisiopatología de estas, los múltiples tejidos afectados y la complejidad de los circuitos alterados.

Una de las cuestiones esenciales para progresar en este campo es entender el mecanismo por el que funcionan las células madre. Aunque pueden en algunos casos contribuir a regenerar tejidos sustituyendo células dañadas por otras nuevas, distintos trabajos demuestran que su capacidad curativa se debe a la liberación de sustancias que facilitan directamente o indirectamente los mecanismos endógenos de regeneración y reparación. Sólo hemos empezado a discriminar algunos de estos mecanismos pero en un futuro próximo contribuirán a desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Los desafíos que se nos plantean son inmensos pero también las expectativas para miles de pacientes. Pero es esencial mantener el rigor científico y huir de sensacionalismos para evitar generar falsas expectativas y el desaliento de los enfermos.●

LA CLAVE **Thomas Graf**

### Conversiones milagrosas

Las células madre han despertado grandes esperanzas para la cura de diversos tipos de enfermedades degenerativas. Sin embargo, una gran limitación para su aplicación es el rechazo de trasplantes celulares. Afortunadamente, la investigación en las últimas décadas ha permitido flanquear este problema. Hoy podemos convertir células derivadas de un paciente en el tipo celular dañado, solventando el problema del rechazo. Este proceso de reprogramación celular se efectúa por medio de factores de transcripción, proteínas que se unen al material genético (ADN) modificando la información contenida en el mismo.

Basados en la acción de estos factores se

### Hoy se pueden convertir células derivadas de un paciente en el tipo celular dañado y solventar el rechazo

han desarrollado dos sistemas de reprogramación celular. Así, en los años noventa, nuestro laboratorio fue uno de los pioneros en transformar un tipo de célula especializada en otra diferente (transdiferenciación). Este procedimiento se está utilizando por varios laboratorios en EE.UU. para intentar reemplazar células cardíacas y neuronas degeneradas. El otro sistema, desarrollado por el japonés Shinya Yamanaka consiste en producir células madre pluripotentes (también denominadas iPS o *induced pluripotent stem cells*), muy similares a las controvertidas células madre de origen embrionario. Se están haciendo los primeros ensayos clínicos en Japón con células humanas iPS para tratar retinopatías. Las células iPS también son imprescindibles para el modelado en cultivo de varias enfermedades degenerativas como parkinson, diabetes, ELA y alzheimer y para el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas.

A pesar de que las células iPS pueden crecer en gran cantidad y trasplantarse sin problemas de rechazo, presentan el gran inconveniente de contener frecuentemente defectos genéticos debido al prolongado tiempo (meses) de cultivo que implica esta técnica. Por lo tanto, para solucionar este problema sería muy deseable acelerar el proceso de reprogramación y aumentar también su eficiencia. En este sentido nuestro laboratorio, utilizando células de la sangre de ratones, ha disminuido el tiempo necesario para la reprogramación a tan sólo semanas y ha conseguido incrementar en 100 veces su eficiencia. La técnica, todavía no aplicada a células humanas, ya nos ha proporcionado nuevos conocimientos sobre los mecanismos moleculares que controlan el fenómeno de la reprogramación celular. Estas informaciones podrían ser aplicadas en el futuro en beneficio de los pacientes afectados por enfermedades degenerativas.●

T. GRAF, profesor de investigación Icrea en el Centre de Regulació Genòmica (CRG)