

Un estudio de Harvard cuestiona los progresos contra la diabetes con células madre embrionarias

Concluye que las células beta pancreáticas logradas en laboratorio no producen realmente insulina

La paradoja de los ratones

Los resultados obtenidos por los investigadores de Harvard indican que las células obtenidas a partir de células madre embrionarias realmente no producen insulina, sino que la secretan después de absorberla del medio circundante. ¿Cómo se explican entonces los resultados obtenidos por Bernat Soria y otros investigadores, que han logrado eliminar los síntomas de la diabetes tras trasplantarlas a ratones con diabetes inducida? Esta incógnita carece hoy de respuesta, pero el investigador Douglas Melton, de la Universidad de

Harvard, precisa que quizá los roedores utilizados como modelo de investigación pueden conducir a interpretaciones erróneas. Lo cierto es que el desarrollo normal del páncreas humano y su funcionamiento no es suficientemente bien conocido. Y a efectos terapéuticos, la incertidumbre que arroja el trabajo de la citada Universidad estadounidense frenará hasta que se despeje la autorización de ensayos clínicos, porque la experimentación en personas no podrá realizarse si las células obtenidas no están claramente diferenciadas como productoras de insulina.

● Los resultados de este trabajo publicado hoy en «Science» reducen, por ahora, las expectativas terapéuticas de las células madre contra esta enfermedad

A. AGUIRRE DE CÁRCER

MADRID. Los prometedores avances científicos contra la diabetes cosechados con células madre embrionarias deberán ser revisados con más detalle y cautela, tras la publicación hoy en «Science» de un estudio efectuado por dos investigadores de la Universidad de Harvard. Durante los últimos dos años, equipos de varios países habían logrado crear en laboratorio, a partir de células madre embrionarias y adultas, células beta del páncreas productoras de insulina, aquellas que están dañadas por la diabetes. Esos progresos afianzados en experimentos con ratones despertaron grandes expectativas sobre el potencial de las células madre para desarrollar una terapia alternativa a la administración de insulina a la que se ven abocados millones de diabéticos en todo el mundo.

En España, el debate ha sido, y aún es, especialmente agitado porque uno de los investigadores que había contribuido a esos avances, Bernat Soria, de la Universidad Miguel Hernández, manifestó que abandonaría España para poder investigar en el extranjero si el Gobierno no autoriza la utilización de embriones humanos con fines científicos. A raíz de su denuncia, un asunto puramente científico se trasladó al plano político y derivó en una disputa entre Gobierno y oposición, mientras que la principal asociación que agrupa a los pacientes españoles con diabetes se sumó a las tesis defendidas por Bernat Soria.

Ahora, sobre las expectativas terapéuticas creadas en torno a las células madre embrionarias cae un jarro de agua fría con la publicación del estudio realizado por los biólogos Douglas Melton y Jayaraj Rajagopal, de la Universidad de Harvard. En las conclusiones de su trabajo, ambos investigadores detallan que, en lugar de producir insulina, las células especializadas obtenidas a partir de células madre embrionarias absorben esa hormona del medio circundante y luego la liberan durante varias semanas. En otras palabras, no se habría conseguido realmente células beta productoras de insulina, el «santo grial» de los científicos que trabajan en este campo. «Todavía

no hemos aprendido nada que me haga pensar que es imposible transformar células madre embrionarias en células productoras de insulina. Pero al mismo tiempo, debemos admitir que todavía no sabemos cómo hacerlo», declaró a «Science» el profesor Melton.

El primer paso importante hacia ese objetivo fue detallado por el equipo de Bernat Soria en febrero del año 2000. En su experimento, el grupo español introdujo en células madre embrionarias de ratón parte del gen que codifica la insulina, junto a un fragmento de ADN que confiere resistencia a un antibiótico. Cuando las células madre fueron cultivadas en laboratorio en un medio donde se introdujo ese antibiótico, sólo las que habían activado el gen de la insulina sobrevivieron. De esta forma pudieron multiplicarse en laboratorio. Soria y sus colaboradores observaron que ante la presencia de bajas concentraciones de glucosa, las células incrementaban notablemente su producción de insulina. Es más, cuando se implantaron en el bazo de ratones con una diabetes inducida, Soria y sus colaboradores vieron que desaparecían los síntomas de la diabetes.

Poco después, un equipo alemán utilizó la misma estrategia para producir células productoras de insulina a partir de células madre embrionarias de ratón. Manfred Ruediger escogió un método similar porque uno de los riesgos teóricos de esta estrategia es que si las células trasplantadas no están completamente diferenciadas, pueden originar tumores por su potencial intrínseco para dividirse indefinidamente.

cos. Por ese motivo cobró especial importancia en el año 2001 un experimento publicado en «Science» por Ron McKay, de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU., que logró transformar células madre embrionarias de ratón en conglomerados de células productoras de insulina, que estructuralmente eran similares a islotes pancreáticos. Esos islotes fueron trasplantados a ratones diabéticos. No se logró la desaparición de los síntomas, pero los conglomerados celulares sobrevivie-

ron en los animales. Por primera vez, los científicos estaban muy cerca de diseñar una potencial terapia contra la diabetes insulínodependiente a partir de células madre embrionarias.

Sin embargo, esas expectativas, al menos a corto plazo, han quedado en suspenso por el estudio que publican hoy Douglas Melton y Jarajay Rajopal. Ambos biólogos de Harvard repitieron el estudio de Ron McKay y concluyen ahora que las células obtenidas no producen en realidad insulina, sino

que la absorben del medio circundante y posteriormente la secretan. El grupo de Harvard comprobó que los islotes derivados de células madre embrionarias adquieren un marcador que delata la presencia de insulina. Sin embargo, cuando aplicaron una técnica de amplificación genética llamada Reacción en Cadena de la Polimerasa, no lograron detectar el ARN mensajero que codifica la insulina. Por ese motivo, sostienen que en los estudios previos se asumió erróneamente que las células producían insulina cuando sólo la habrían secretado temporalmente tras un proceso de absorción.

Más investigación

Para afianzar esta hipótesis, Melton manipuló genéticamente células madre embrionarias para que adquirieran un tono azulado al producir insulina. Sólo una de cada 100.000 mostró ese color, aunque entre el 10 y el 30 por ciento del total tenía el marcador biológico que hacía pensar que generaban la hormona. La hipótesis principal del estudio se confirmó finalmente cuando esos islotes fueron cultivados en un medio desprovisto de insulina.

Científicos consultados por la revista «Science» reconocen que el trabajo de Harvard debe ser tenido en cuenta. Algunos son reacios, como Seung Kim, de la Universidad de Stanford, que publicó el pasado mes resultados similares a los conseguidos por Ron McKay, logrando la supervivencia de ratones con diabetes durante 21 días después de un trasplante celular. «Nosotros observamos algo muy diferente que el equipo de Douglas Melton cuando aplicamos nuestro protocolo», declaró Kim. Lo que está fuera de discusión entre los expertos es que la incertidumbre sobre el potencial de las células madre embrionarias contra la diabetes sólo podrá disiparse con más investigaciones con este tipo de células.

Ron McKay

Este investigador de los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos logró en el año 2001 estructuras similares a islotes pancreáticos a partir de células madre embrionarias de ratón. Supuso un avance prometedor porque esos conglomerados tenían todos los tipos de células existentes en los islotes pancreáticos, no sólo células beta, lo que podría ser más eficaz con vistas a combatir la diabetes.

Douglas Melton

En un estudio que publica hoy «Science» detalla resultados muy distintos a los de McKay, tras aplicar su mismo protocolo. Con técnicas de biología molecular, Melton no detectó que los islotes pancreáticos derivados de células madre produzcan insulina. Tras realizar diversos estudios concluye que estas células absorben en realidad insulina del medio circundante y la secretan durante unas semanas.

Seung Kim

Sólo hace un mes que publicó un estudio en «Proceedings» de la Academia Nacional de Ciencias de EE.UU., donde este científico de la Universidad de Stanford detallaba resultados similares a los de McKay. De hecho, los islotes pancreáticos que produjo eliminaron los síntomas de la diabetes en ratones. Una vez conocido el estudio de Douglas Melton, mantiene que sus resultados son correctos.

Dos interpretaciones de un mismo experimento

