

Las células troncales y su uso terapéutico

La investigación y el uso terapéutico de las células troncales integra varias posibilidades en cuanto a modelos y estrategias, y, aunque ha generado una polémica por sus connotaciones morales, ya ha comenzado a andar y su avance despierta cada vez mayores expectativas y esperanzas.

Corría el año 1768 cuando el ilustrado Voltaire escribió una carta a su amigo Spallanzani en la que decía: "El 27 de mayo corté la cabeza entera con sus cuatro antenas a veinte babosas... A los quince días, dos de mis babosas mostraban una cabeza naciente, ya comían y las antenas comenzaban a despuntar". Hoy en día sabemos que la capacidad de algunas especies de regenerar tejidos y órganos depende de la existencia de unas células indiferenciadas llamadas células troncales (*stem cells*), que poseen dos capacidades: la de dividirse más o menos indefinidamente, pero sin diferenciarse, y la de dividirse y diferenciarse en células especializadas a la vez.

Los avances realizados en la biología del desarrollo han sido espectaculares en las últimas décadas, y no sólo en lo que se refiere a animales inferiores, sino también en los mamíferos. Algunos de estos hallazgos parecen destinados a cambiar el futuro de las terapias sustitutivas, y de entre ellos, tres son los más destacables: 1) Las células troncales embrionarias pueden cultivarse y diferenciarse *in vitro*; 2) El ADN nuclear puede reprogramarse, y 3) En los mamíferos adultos existen células troncales que se caracterizan por su amplia plasticidad.

LA ESPECIALIZACIÓN CELULAR

Las células troncales dan origen a las células especializadas. Se entiende como plasticidad la capacidad que tiene una célula troncal para generar una mayor diversidad de células especializadas. El óvulo fecundado es la célula de mayor plasticidad del organismo. Por el contrario, los progenitores hematopoyéticos CD34+ constituyen células troncales de plasticidad limitada.

La especialización celular viene determinada, entre otros factores, por la inactivación de determinados genes mediante un proceso de metilación del ADN. Los genes no inactivados constituyen los genes de los que la célula puede disponer en condiciones normales, es decir, la "programación" de la célula. Esta programación se copia en cada nueva división celular a la nueva

hemicadena de ADN, para que el "programa" sea transmitido correctamente a todas las células descendientes. La metilación de la nueva hemicadena es posible gracias a que la célula posee un mecanismo activo de metilación de genes que mantienen el "programa" celular.

Algunos tipos celulares cuentan, además, con mecanismos de desmetilación que permiten a la célula disponer de nuevo de los genes previamente reprimidos. El ADN del óvulo fecundado es sometido a

una desmetilación masiva, por lo que esta célula adquiere la más amplia plasticidad posible. Las células procedentes de la masa celular interna del blastocisto (de donde derivan la mayoría de las líneas embrionarias existentes) también constituyen células de muy amplia plasticidad, puesto que pueden dar lugar a todos los tejidos del individuo adulto (aunque no a un nuevo individuo completo, debido a su incapacidad para diferenciarse en tejido placentario o trofoectodermo).

HALLAZGOS OBSERVADOS EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS

El hallazgo de células del receptor realizando funciones especializadas en el órgano transplantado (corazón e hígado) ya había proporcionado indicios de que en el adulto podían existir células con

amplia plasticidad. Así, en receptores XY transplantados con hígados XX se describieron hepatocitos XY; o en receptores XY transplantados con corazones XX se identificaron miocitos y endotelio XY. Además, ya se habían encontrado indicios de esta

Las células procedentes de la masa celular interna del blastocisto pueden originar células de todos los tejidos del individuo adulto.

plasticidad celular en estudios experimentales previos en ratones, en los que se observó que células procedentes de la médula ósea tenían capacidad de reconstruir funcionalmente zonas dañadas por un infarto de miocardio.

CÉLULAS TRONCALES DEL ADULTO

Se han identificado y descrito células de plasticidad limitada a la reconstitución del propio órgano en músculo, hígado, páncreas, sistema nervioso y, más recientemente, corazón. Las células de plasticidad más amplia parecen concentrarse en la médula ósea. Así, se ha observado que las células troncales de la médula ósea pueden diferenciarse en cardiomiositos, células del sistema nervioso, hepatocitos, células endoteliales, células del epitelio gastrointestinal, células del epitelio bronquial, osteocitos, condrocitos y miocitos. Alguna de estas capacidades de diferenciación ha sido puesta en duda por algunos autores, quienes han atri-

buido estos hallazgos a artefactos experimentales tales como las fusiones celulares. A pesar de ello, la abundante información acumulada actualmente pone en evidencia que en el adulto existen células troncales con una amplia plasticidad y que pueden utilizarse en terapias sustitutivas. Ello no obstante, cabe señalar que la capacidad proliferativa y la plasticidad de las células troncales del adulto son inferiores a las de los embriones.

CÉLULAS TRONCALES EMBRIONARIAS

Hoy conocemos las condiciones de cultivo que permiten convertir las células de la masa celular interna del blastocisto en líneas embrionarias de proliferación prácticamente ilimitada; asimismo, es posible diferenciar estas líneas *in vitro* en algunas células especializadas. Así, se ha demostrado que miocitos obtenidos por diferenciación de células troncales embrionarias poseen la capacidad de integrarse en zonas infartadas de corazones de ratón, así como de mejorar a largo plazo el funcionalismo cardiaco en ratas con infarto. Asimismo, se ha descrito que, en el sistema nervioso, células troncales embrionarias diferenciadas *in vitro* en oligodendrocitos adquieren la capacidad de remielinizar axones neuronales desmielinizados en la rata. Es más: se ha comprobado que células troncales embrionarias inyectadas en el sistema nervioso se diferencian espontáneamente *in vivo* en células dopaminérgicas con capacidad de disminuir la sintomatología de la enfermedad de Parkinson en ratas. También se ha conseguido la diferenciación de líneas troncales embrionarias en células productoras de insulina y, gracias a éstas, se ha logrado mejorar el control de la glicemia y reducir los síntomas de la diabetes en ratones. No obstante, cabe señalar que otros autores han encontrado dificultades para conseguir que células derivadas de líneas embrionarias y con marcadores de células β secretan insulina.

DUDAS QUE PERSISTEN

A pesar de las enormes expectativas generadas por los trabajos precedentes, es evidente que aún quedan muchas preguntas por responder antes de que estas terapias puedan utilizarse en humanos. Aún se desconocen muchos aspectos de las células troncales adultas: su grado de plasticidad real, sus marcadores, su capacidad de expansión *in vitro*, las condiciones y circunstancias en que ocurre la diferenciación, la mínima cantidad de células que se requiere para el uso terapéutico y la posibilidad de alcanzarlo.

En cuanto a las células troncales embrionarias, también queda mucho por conocer y aprender: cómo diferenciarlas sin riesgo de producir tumores, cómo seleccionar sólo las diferenciadas, su capacidad de autocontrol en el crecimiento, su sensibilidad a las señales de otras células y también su capacidad de asentamiento en zonas o tejidos no deseados.

CÉLULAS, TEJIDOS Y ÓRGANOS

Es evidente que la tecnología actual permite obtener células con funciones elementales, como por ejemplo detectar niveles de insulina, secretar una cantidad de insulina adecuada al estímulo recibido o contraerse conjuntamente con otras células. Sin embargo, la obtención *ex novo* de tejidos for-

mados por varios tipos celulares puede resultar mucho más compleja, y no digamos ya la obtención de órganos en que las células deberán “saber dónde tienen su derecha y su izquierda”. No obstante, lo que sí es seguro, a tenor de

los datos disponibles, es que la reparación de órganos con estructura conservada puede ser mucho más fácil que su sustitución, aunque, cuando la estructura de estos órganos es compleja y esencial para su función, su regeneración puede resultar bastante complicada.

PLASTICIDAD Y RELIGIÓN

Las células que hasta la fecha han mostrado una mayor plasticidad son las pertenecientes a las líneas troncales de origen embrionario.

En algunos sectores religiosos, su eventual uso terapéutico ha generado problemas de tipo moral derivados del hecho de que su producción requiere la destrucción de un blastocisto, de escasas horas de vida, al que consideran igualmente como persona.

Otras religiones, como por ejemplo la judía, no interponen este tipo de trabas, dado que sólo consideran al embrión como persona al cabo de 40 días de ocurrida la concepción.

Para algunos sectores católicos, el mencionado conflicto moral no existiría, siempre y cuando la destrucción del blastocisto se hubiese efectuado en el pasado (concretamente antes del 22 de junio de 2002) y por individuos ajenos al proyecto actual, ya que en estos casos la utilización de las células así obtenidas sería aceptable. Con esta matización se pretendería evitar la destrucción de nuevos blastocistos, un procedimiento mediante el cual se intenta obtener nuevas líneas celulares embrionarias sin dejar de aprovechar las ventajas de las ya existentes.

EL SUPLICIO DE TÁNTALO

Dice la mitología griega que Tántalo fue condenado por los dioses a vivir sediento y hambriento en un jardín lleno de hermosos árboles cargados de abundante agua y dulces frutas sin que pudiera satisfacer su sed ni su hambre. Este mito refleja el tormento de alguien que ve lo que desea a su alcance, pero no lo puede conseguir.

Para muchas personas, el hecho de saber o comprobar que se puede tratar a los ratones de su diabetes, su infarto o su enfermedad de Parkinson, evoca el suplicio de Tántalo. Pues en efecto, los resultados preliminares obtenidos en animales son más que prometedores y las perspectivas terapéuticas con las células troncales son esperanzadoras. Sin embargo, los obstáculos a superar son numerosos, y de gran envergadura, de manera que superarlos requerirá esfuerzo e imaginación, además de una cuantiosa inversión económica.

Es esencial tomar en consideración los aspectos todavía no resueltos de los tratamientos con células troncales y no darse una excesiva prisa en saborear sus frutos, pues de lo contrario se podría frustrar el propio desarrollo de estas tecnologías.

Ser cautos, avanzando sobre conocimientos sólidos, es la mejor forma de llegar al final, aunque temporalmente tengamos que padecer el suplicio de Tántalo.

Es muy probable que con el paso del tiempo se consiga un mayor conocimiento sobre los mecanismos de desmetilación y entonces resulte posible someter a las células adultas a procesos de “desmetilación química” merced a los cuales éstas adquieran una amplia plasticidad. Ello supondría que el problema moral planteado por algunos sectores religiosos no sólo ha tenido fecha de inicio, sino que también tendría fecha de caducidad.

LOGÍSTICA Y SISTEMA INMUNITARIO

La utilización terapéutica más previsible de las células troncales a medio plazo consiste en aprovechar las líneas embrionarias existentes, conseguir su diferenciación en el subtipo celular deseado de forma estandarizada y centralizada y, por último, llevar a cabo su implantación en el receptor que las requiera, de una forma similar a cuando se implanta una prótesis.

Cabe señalar que las células implantadas poseerían, evidentemente, antígenos de histocompatibilidad distintos de los del receptor, de manera que la aplicación de este tipo de estrategia requeriría la administración de un tratamiento inmunosupresor. Con el fin de evitar este obstáculo, se ha contemplado la opción de eliminar previamente los antígenos HLA, pero esta táctica tampoco parece factible, pues convertiría a estas células en diana de las células NK (*natural killer*).

La reparación de órganos con estructura conservada puede ser mucho más fácil que su sustitución.

Actualmente ha cobrado más interés la estrategia de utilizar células adultas de plasticidad media (o de alta plasticidad inducida químicamente) procedentes del propio individuo receptor, pues en este caso se podría prescindir del tratamiento inmunosupresor. No obstante, debe tenerse en cuenta que, por el momento, esta opción tendría claras limitaciones en lo que se refiere al número de tipos celulares y a la cantidad de células disponibles.

La logística de ambas estrategias es bien distinta. La producción y utilización de una sola línea embrionaria para todos los pacientes se adapta mejor a la logística de la industria farmacéutica e implica la necesidad de aplicar un tratamiento de inmunosupresión. Por el contrario, el modelo de rediferenciación de las propias células del individuo se asemejaría más a un tratamiento de logística intrahospitalaria e implicaría el uso de tejidos no inmunogénicos. Los costes finales reales de uno y otro modelo están aún por determinar. Es de esperar que esta cuestión se resuelva oportunamente.

.....
Jaume Martorell
Servei de Immunologia
Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona