

Fernando Pitossi

Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires,
Fundación Instituto Leloir - Conicet

Esperanzas, desafíos y realidades de la medicina regenerativa

La medicina regenerativa es una especialidad de investigación y terapéutica en pleno desarrollo. Se focaliza en la reparación o el reemplazo de células, tejidos u órganos para restaurar funciones alteradas por cualquier causa. La mayoría de los enfoques terapéuticos de esta nueva área médica se basa en la utilización de células madre.

Las células madre

Las células madre (*stem cells*) tienen dos características particulares: pueden replicarse, es decir producir otras iguales a sí mismas, y pueden convertirse en células especializadas. Este segundo proceso, de especialización celular, se llama *diferenciación*. Por su capacidad de generar células especializadas, como neuronas o células del músculo cardíaco, las células madre son intensamente estudiadas, pues podrían servir de sustrato de trasplantes destinados a reemplazar células enfermas o reparar un órgano. Ciertas líneas de investigación buscan cómo inducir a células madre del propio

organismo a regenerar un órgano dañado o disfuncional, un procedimiento que elimina la posibilidad de rechazo.

Existen varios tipos de células madre, entre ellas las embrionarias, las reprogramadas y las adultas. Las *células madre embrionarias* se generan en el proceso de desarrollo de un embrión y tienen la capacidad de diferenciarse para formar todos los tejidos del organismo: por eso se llaman *células pluripotentes*. Sin embargo, entre las limitaciones que estas células presentan se encuentran su potencial falta de histocompatibilidad con el paciente y dilemas éticos por su origen. Este dilema ético surge porque las células se generan de una estructura (*blastocisto*) derivada del óvulo fecundado, y en algunas creencias como la católica el óvulo fecundado tiene estatus de persona.

En estudios que datan de 2006, el investigador japonés Shinya Yamanaka, premio Nobel de medicina en 2012, descubrió que células maduras de un organismo pueden ser convertidas en células pluripotentes. Las células madre así originadas se llaman *células madre pluripotentes inducidas* o *células madre reprogramadas*. Esa reprogramación se realiza transfiriendo a células adultas, por ejemplo a células de la sangre, cuatro genes llamados Oct3/4, Klf-4,

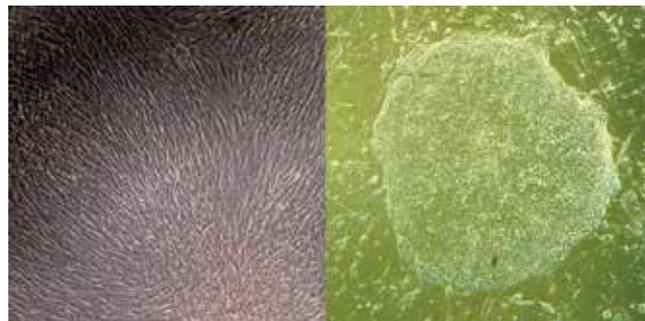
¿DE QUÉ SE TRATA?

La potencialidad de las células madre para su uso en la clínica y los esfuerzos por desarrollar tratamientos seguros y eficaces a partir de investigación rigurosa.

c-Myc y Sox-2, que les confieren la capacidad pluripotente y les permiten dar origen a cualquier tipo celular. Las células madre así inducidas pueden ser cultivadas en el laboratorio por largos períodos, durante los que conservan las características de pluripotencialidad, como si fueran células madres embrionarias, pues como estas pueden diferenciarse en células adultas de cualquier linaje. Las células madre inducidas o reprogramadas también pueden convertirse en células progenitoras, que tienen funciones más específicas que las células madre pero no han alcanzado una especialización definitiva.

Entre las ventajas de las células madre pluripotentes inducidas o reprogramadas por comparación con las células madre embrionarias se cuentan que su empleo no se ve sujeto a limitaciones de origen ético y que sus células de origen (las mencionadas células sanguíneas u otras) son de fácil obtención.

Se llama *células madre adultas* a las que se encuentran en determinados tejidos de los organismos adultos y pueden regenerar a la población celular de esos tejidos. Existen muchos tipos de células madre adultas, por ejemplo, las que renuevan la población de glóbulos rojos y blancos en la sangre (llamadas *hematopoyéticas*), las que proveen al cerebro de nuevas neuronas, las que reemplazan a las de la piel que mueren continuamente, etcétera. Su utilización para terapias celulares tiene la ventaja de que pueden aplicarse al mismo paciente del que se las extrajo, y evitar así la posibilidad de rechazo por incompatibilidad.



Izquierda: fibroblastos derivados de una biopsia de piel: Derecha: células madre humanas reprogramadas obtenidas de los fibroblastos de la izquierda. Imagen Juan Cruz Casabona y Mariana Casalía.

Las células madre embrionarias y las adultas cumplen funciones vitales que permiten la vida humana. Las primeras son el origen de todas las células del cuerpo; las segundas, permiten el funcionamiento de sistemas complejos como el sanguíneo. Los neutrófilos, por ejemplo, que son un tipo glóbulo blanco, poseen en el cuerpo humano una tasa de recambio del orden de un millón de células por segundo.

La indiscutible importancia de las células madre adultas en el mantenimiento de la salud lleva a interrogarse sobre hasta dónde llega la posibilidad de trasladar ese potencial renovador y regenerativo a la medicina.

Terapias establecidas y experimentales

Actualmente existe solo un tipo de intervención terapéutica establecida consensuada a nivel internacional que utiliza algún tipo de célula madre o progenitor, y es el trasplante de progenitores hematopoyéticos adultos para el tratamiento de enfermedades de la sangre. Esta terapéutica se aplica a pacientes cuya dolencia puede ser tratada a partir de la función de estas células, que es la de generar tipos celulares de la sangre. Las indicaciones médicas más frecuentes para este tratamiento se enumeran en la tabla junto con el número de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas provenientes de donantes no emparentados registrados por el Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI). Esta es una terapia que se practica desde hace más de cuarenta años (lo que la define como *terapia establecida*), y está reconocida tanto por la comunidad médica y las entidades regulatorias como por las obras sociales y entidades de medicina prepaga.

Cualquier otro tratamiento basado en el uso de células madre o progenitoras no tiene un carácter establecido sino experimental, es decir, es uno cuyos riesgos y eficacia terapéutica no se conocen. Por lo tanto, se realiza con

Patologías	Nº de trasplantes
Leucemia linfoblástica aguda (ALL)	108
Leucemia mieloblástica aguda (AML)	72
Leucemia mieloide crónica (CML)	37
Síndrome mielodisplásico (MD)	46
Anemia aplásica severa (SAA)	31
Inmunodeficiencias	20
Linfomas	14
Anemia de Fanconi (FA)	13
Mucopolisacaridosis (MPS)	6
Síndrome hemofagocito	8
Leucemia aguda bifenotípica (ABL)	3
Mieloma múltiple (MM)	2
Talasemia beta mayor (BTHAL)	2
Otras	62
Total	424

Patologías tratadas con trasplantes de progenitores hematopoyéticos adultos y número de pacientes trasplantados en la Argentina entre 2004 y 2013. Fuente: Memoria del Registro Nacional de Donantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas. http://www.incucai.gov.ar/files/docs-incucai/Materiales/informes-estadisticos/13-memoria_CPH_2003-2012.pdf



el formato de ensayo clínico y requiere la aprobación de un protocolo de investigación por parte del organismo nacional de control, el visto bueno de un comité de ética, el consentimiento informado del paciente dado por escrito y su administración en forma gratuita para este. En la Argentina, dicho organismo de control de ensayos clínicos con células es el INCUCAI.

Actualmente se realizan en el mundo numerosos ensayos clínicos que recurren a células madre para tratar un gran número de dolencias. En ellos, en diferentes fases, se investiga en pacientes si el tratamiento es seguro y efectivo, como para que pueda pasar a la categoría de tratamiento establecido como es el trasplante de progenitores hematopoyéticos para algunas enfermedades de la sangre. La situación presente, entonces, es que si bien la potencialidad terapéutica de las células madre solo ha producido un tratamiento establecido, se realiza hoy un gran esfuerzo internacional, mediante ensayos clínicos controlados, para trasladar más ampliamente ese potencial a la medicina.

Tratamientos no autorizados

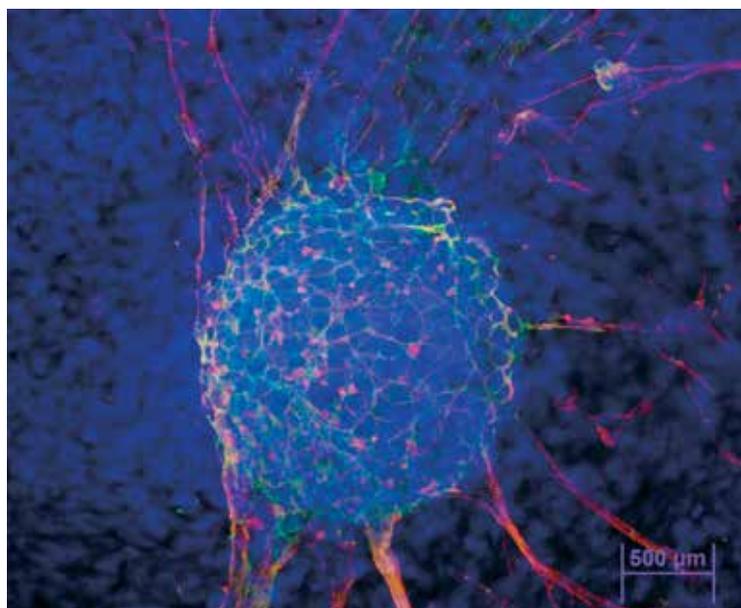
En paralelo con lo anterior, en todo el mundo hoy también se ofrecen en el mercado, a título oneroso, numerosos tratamientos experimentales con células madre. Promueven curas o mejoras de la salud, pero carecen del sustento clínico y ético que proporciona el mencionado marco legal y regulatorio. Son, en realidad, ofertas ilegales que aprovechan varios factores. Uno es cierta percepción errónea de que las células madre simplemente pueden curar todo. El hecho de que las células madre embrionarias sean pluripotentes no significa que sean, por decirlo de alguna manera, pluricurativas. Aun no existen tratamientos establecidos utilizando estas células. Por otra parte, las células madre embrionarias se utilizarían en futuros tratamientos solo como fuente para la obtención de células especializadas, pero no para ser trasplantadas directamente. Esas células, diferenciadas en el laboratorio, son las que serían trasplantadas, pero no las células madre embrionarias ya que estas últimas generan tumores al inyectarse en un organismo y por sí mismas no proveen ninguna función al órgano trasplantado. Lamentablemente, hay casos reportados de tratamientos ilegales de trasplante de células madre con graves consecuencias para el paciente. Por ejemplo, un paciente con una enfermedad neurológica (ataxia telangiectasia) que fue trasplantado con células madre fetales en su sistema nervioso y desarrolló como consecuencia dos tumores cerebrales.

Asimismo, las células madre adultas (que poseen su potencialidad más restringida aún) tampoco son vehículo de tratamiento para cualquier dolencia. Solo se aplican a ciertas enfermedades de la sangre. Utilizarlas para

otras dolencias y/o en otras regiones del cuerpo sin el encuadre del ensayo clínico y sin bases científicas previas que lo avalen es riesgoso. Por ejemplo, se ha reportado el caso de un paciente con una enfermedad renal (lupus nefrítico) que fue inoculado con sus propios progenitores hematopoyéticos adultos pero en el riñón, lejos de su nicho fisiológico, lo cual le provocó lesiones graves en dicho órgano.

Otro de los factores que contribuye a la propagación de estas ofertas es que estos tratamientos ilegales son ofrecidos a pacientes o familias que se hallan en un estado de alta vulnerabilidad por la enfermedad que padecen. Por lo tanto, las familias y sus familiares son fácilmente convencidos de estas ofertas que no solo pueden afectar su patrimonio y crear desesperanza por no obtener los resultados que se prometen, sino que puede dañar aún más la salud de la persona que se somete a estas intervenciones. Es sin duda natural y loable querer ayudar por cualquier medio disponible a un ser querido o ser solidario con la persona que sufre una enfermedad incurable. Lo lamentable es que existan clínicas que lucren con ese sufrimiento y vulnerabilidad prometiendo resultados terapéuticos que no son esperables. Por ello, debemos recordar que solo existe un tipo de tratamiento establecido utilizando células madre y que los restantes son experimentales, y por lo tanto dichas intervenciones deben estar autorizadas por el INCUCAI y ser gratuitas para el paciente.

Ante cualquier duda, se recomienda siempre acudir a la autoridad regulatoria, el INCUCAI, el que garantiza que se ha realizado el mejor esfuerzo para disminuir los riesgos e incrementar la posibilidad de éxito terapéutico del ensayo clínico que se propone al paciente. Asimismo, existe una comisión asesora en Terapias Celulares y



Células madre reprogramadas humanas en proceso de diferenciación. Color azul: núcleos celulares; colores verde y rojo: marcadores de ectodermo. Imagen Verónica Cavaliere Candedo.

Medicina Regenerativa del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación, cuya página web (www.celulasmadre.mincyt.gov.ar) proporciona información clara sobre el tema y brinda un e-mail de contacto para consultas (cacm@mincyt.gov.ar).

La investigación en la Argentina

El mencionado ministerio del gobierno nacional, en su plan Argentina Innovadora 2020, incluyó la medicina regenerativa entre los siete núcleos socioproductivos estratégicos del sector salud (http://www.argentinainnovadora2020.mincyt.gov.ar/?page_id=312). Ello condujo a que los grupos de investigación que trabajan en células madre hayan pasado de 17 en 2008 a 45 en 2013. Asimismo, se ha conformado un consorcio de investigación en células madre (www.cicema.org.ar) que reúne a instituciones como la Fundación Instituto Leloir (en la que se desempeña el autor), la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires, el Hospital de Pediatría Juan P Garrahan, la Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), Bio Sidus SA, la Universidad Favaloro, Inis Biotech, la Fundación Pérez Companc, Therafarma SA, la Universidad Austral y Veinfar ICESA.

El objetivo central del consorcio es coordinar la investigación de tratamientos con células madre. Está estudiando en modelos animales su eficiencia en patologías cardiovasculares, del sistema nervioso y cáncer. No realiza ensayos clínicos y solo emprende proyectos de investigación básica o preclínica.

En el mismo espíritu, fue creado un programa de cooperación binacional en terapia celular con el Brasil, mientras que dicho ministerio financió una plataforma de servicios tecnológicos para facilitar la reprogramación y la diferenciación celular. La opera una asociación sin fines de lucro que actúa en forma ajustada a los estándares nacionales e internacionales de calidad, y está a disposición de grupos de investigación, de la industria farmacéutica y de la actividad médica (ver www.placema.org.ar).

En el ámbito clínico, se realizan en el país cuatro ensayos aprobados por el INCUCAI. Uno estudia en pacientes los efectos de células madre adultas sanguíneas (o precursores hematopoyéticos) sobre los accidentes cerebrovasculares; es liderado por FLENI y forma parte de una colaboración con el Brasil bajo el mencionado programa de cooperación binacional. Otro, realizado en el laboratorio farmacéutico Craveri, estudia la posibilidad de que células de cartílago de un paciente sirvan para tratar lesiones en el cartílago de la rodilla del mismo paciente. El tercer ensayo es liderado por el Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires y el Hospital de Quemados de la Capital Federal, y está orientado a personas que sufrieron quemaduras; procura reparar la piel mediante la acción de unas células madre adultas llamadas mesenquimales. El último proyecto estudia el uso de las células madre de sangre del cordón umbilical y de la placenta para tratar una patología asociada con complicaciones en el parto; se realiza en los hospitales Sardá y Garrahan. Los cuatro ensayos clínicos se hallan en sus primeras fases de estudio.

A modo de conclusión

El potencial biológico de las células madre es muy alto. Su aplicación en tratamientos novedosos y útiles para los pacientes está comenzando su fase de investigación clínica. El camino que esos tratamientos aún deben recorrer para ser aprobados es lento y lleno de obstáculos, pero es el único posible. Es cierto que para los pacientes y sus familias los tiempos de maduración de una nueva terapia son, la mayoría de las veces, demasiado extensos. Pero también es cierto que los tratamientos milagrosos con células madre no existen, y que los que no recorren ese camino exponen a los enfermos a riesgos desconocidos. En otras palabras, la potencialidad de las células madre aún no ha desembocado en los tratamientos novedosos que se anticipan. Esperemos que el esfuerzo mancomunado de todos quienes trabajan en el campo de la medicina regenerativa permita trasladar el enorme potencial de esas células a tratamientos seguros y eficaces. 

LECTURAS SUGERIDAS

GREENWOOD HL *et al.*, 2006, 'Regenerative medicine and the developing world', *PLoS Medicine*, 3, 381.

MASON C & DUNNILL P, 2008, 'A brief definition of regenerative medicine', *Regenerative Medicine*, 3, 1: 1-5 y [doi10.2217/17460751.3.1.1](https://doi.org/10.2217/17460751.3.1.1).

TAKAHASHI K *et al.*, 2007, 'Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors', *Cell*, 131, 861.

THIRABANJASAK D, TANTIWONGSE K & THORNER PS, 2010, 'Angiomyeloproliferative lesions following autologous stem cell therapy', *Journal of the American Society of Nephrology*, 21, 1218.



Fernando Pitossi

Doctor en ciencias biológicas, Universidad de Friburgo, Alemania. Investigador principal del Conicet. Jefe del laboratorio de terapias regenerativas y protectoras del sistema nervioso, Fundación Instituto Leloir-Conicet.