

Células madre y medicina regenerativa

En abril de 2019, la investigadora Masayo Takahashi, del Centro de Biología del Desarrollo perteneciente al Instituto Riken de Japón, anunció la mejoría de uno de cinco pacientes afectados por *degeneración macular*, un trastorno incurable de la retina que conduce a la pérdida progresiva de la visión. Los pacientes habían sido tratados experimentalmente desde septiembre de 2014 en dicho centro mediante el trasplante de células epiteliales derivadas de células madre. Además, los restantes cuatro no habían sufrido deterioros de su vista luego de iniciado el tratamiento, en ninguno se constató la formación de tumores y solo uno de los cinco mostró signos, si bien leves, de rechazo

del trasplante o *rechazo inmunológico*. Tanto la formación de tumores como el rechazo inmunológico fueron dos problemas hasta ahora insalvables, por lo que estos resultados, por pequeños que parezcan, representan un claro avance de la *medicina regenerativa*, la cual procura reparar o reemplazar células, tejidos u órganos humanos que hayan muerto o perdido la capacidad funcionar adecuadamente.

Qué son las células madre

Las *células madre* (en inglés *stem cells*) son un tipo particular de células con dos características distintivas. En primer

¿DE QUÉ SE TRATA?

El trasplante de células madre obtenidas *in vitro* como tratamiento experimental de las enfermedades neurodegenerativas.

lugar, tienen la capacidad de dividirse (o *proliferar*) indefinidamente, y dar lugar a células genéticamente idénticas a la inicial. Tal forma de división celular, llamada mitosis, se produce de manera natural durante el crecimiento o como forma normal de reposición de células desgastadas en algunos tejidos humanos, pero esa capacidad de reposición, que de cualquier forma es escasa, disminuye con la edad y no permite regenerar órganos o estructuras complejas como el corazón o el cerebro. En segundo lugar, las células madre tienen la capacidad de *diferenciarse*, es decir, de convertirse en los distintos tipos de células de un organismo –por ejemplo, hepáticas, musculares o nerviosas–, lo que les permite reponer células eliminadas por enfermedades, accidentes o cirugías. Estas dos características hacen de las células madre un factor clave para reparar los distintos tejidos de un organismo.

Existen dos tipos principales de ellas: las *células madre embrionarias* y las *células madre adultas*. Las primeras son parte de la estructura formada durante las primeras etapas del desarrollo embrionario, llamada *blástula*, y se denominan *pluripotentes*, porque pueden dar origen a todos los tipos celulares del organismo. Por su parte, las células madre adultas son *multipotentes*, pues dan lugar a solo a unos pocos tipos de células diferentes. Además, ciertas células diferenciadas, como las epiteliales, pueden ser artificialmente inducidas, mediante modificaciones genéticas, a transformarse en células madre pluripotentes. En ese caso se habla de *células pluripotentes inducidas* (designadas *iPS* en la literatura en inglés).

Las células madre con mayor potencial generativo son las del *cigoto*, la estructura que resulta de la unión del espermatozoide y el óvulo durante la fecundación, las cuales, en condiciones adecuadas, pueden generar un organismo completo.

En los mamíferos, las células diferenciadas pierden la capacidad de dividirse y comportarse como células madre, pero en organismos menos complejos, como las planarias, esa capacidad se mantiene. Una planaria es un gusano de apenas un centímetro de largo con un sistema nervioso muy sencillo y un cerebro apenas desarrollado, pero es capaz de regenerar cualquier parte de su cuerpo. Si se le corta la cabeza, el cuerpo acéfalo genera otra cabeza al cabo de unos días, y la cabeza aislada también regenera un cuerpo. Por más de dos siglos esta increíble capacidad captó la atención de los biólogos, que solo comprendieron este proceso en las últimas décadas, cuando se conoció la acción de las células madre en la regeneración.

Otros invertebrados, como las estrellas de mar, o incluso vertebrados como el pez cebra y la lagartija, son capaces de regenerar distintas estructuras a partir de células madre.

La presencia de células madre ha sido verificada en casi todos los organismos multicelulares, incluidas las plantas. En los mamíferos, se ha constatado su presencia en



Efecto en la vista del deterioro de la visión frontal causado por la enfermedad macular.

diversos tejidos, algunos de los cuales, como los del epitelio o el hígado, poseen células que se regeneran en forma permanente. Por el contrario, otros tejidos, como el muscular, no se regeneran, y todos sabemos que, a diferencia de la planaria, perder la cabeza (excepto por amor) nos costaría la vida.

Para los humanos, lograr la regeneración de tejidos es una aspiración que se remonta a tiempos míticos: Prometeo, encadenado, veía que las águilas le devoraban el hígado, el que una y otra vez se regeneraba. Pero, si las células madre están presentes en nuestros tejidos, ¿por qué no funcionan los procesos regenerativos en ellos con la rapidez y eficiencia con que lo hacen en la planaria? La respuesta podría estar en los mecanismos reguladores que imponen frenos a la regeneración en órganos complejos, como ciertas áreas cerebrales. Se sabe que existen células madre en el hipocampo, una región del cerebro relacionada con la memoria, y también las hay en la retina. Sin embargo, más que reponer tejido perdido por enfermedades o accidentes, ellas parecen tener la función de reemplazar células que sufren desgaste natural. Aunque especulativa, no puede descartarse la posibilidad de que el freno a nuestras células madre haya resultado de los mecanismos evolutivos. Así, cabe postular que a organismos más complejos que la planaria, el desarrollo de un cerebro les permitió identificar los peligros y planear cómo evitarlos, un camino más exitoso para la especie que el seguido por el gusano.

Oportunidades y riesgos terapéuticos

Para la medicina regenerativa, las células madre abren la posibilidad de brindar a los seres humanos un recur-

so terapéutico que en un pasado no tan remoto solo pertenecía a la ficción. Pero es una posibilidad no exenta de riesgos. Un riesgo importante es el ataque a las células implantadas quirúrgicamente por los mecanismos habituales del sistema inmune del organismo, es decir, el rechazo inmunológico. Estas consideraciones ponen en perspectiva la afirmación de la doctora Takahashi que citamos al comienzo, en el sentido de que solo un paciente experimentó un leve rechazo.

Otro riesgo que ha atraído mucha atención es el peligro de que las células obtenidas de las células madre y administradas al paciente se conviertan en tumorales. Como resulta obvio, si ello sucediera y no hubiese modo de evitarlo, el uso terapéutico de dichas células resultaría impracticable. En este caso, si bien las células implantadas en los pacientes fueron muy pocas y ya estaban diferenciadas en epiteliales, que son de baja prolifera-

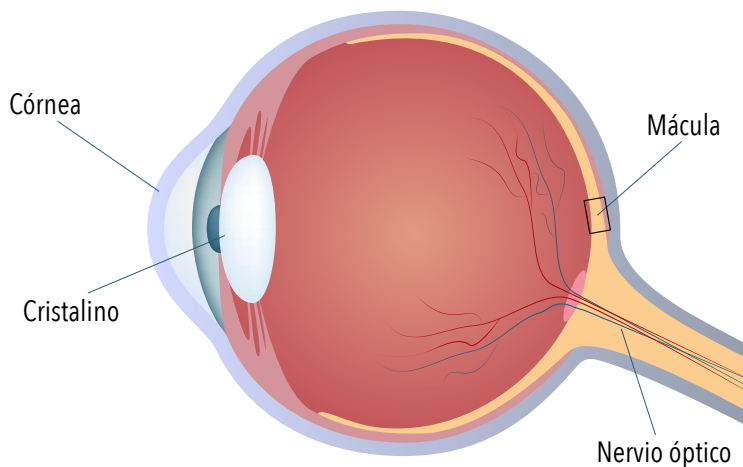
ción, fueron probadas genéticamente con anterioridad a la operación, en un proceso experimental aún no adaptado al entorno clínico. Finalmente, también es un riesgo no menor que las células implantadas sucumban por las mismas causas que las originales.

Obtención de células madre

El mantenimiento en el laboratorio de las células madre es un proceso bastante sencillo, dado que son resistentes y plantean escasas necesidades. Mucho más complicado y difícil es lograr que se transformen en las células diferenciadas del tipo que se precisa, por ejemplo, hepáticas, sanguíneas o, como en el caso comentado, epiteliales de la retina, ya que necesitamos conocer cuáles son los requerimientos de las células que queremos obtener y, aun lográndolo, esto no garantiza en absoluto que se transformen en las células buscadas.

Si bien se pueden obtener células madre del cordón umbilical o la médula ósea, e incluso es posible succionarlas de la blástula con una micropipeta, un método mucho más efectivo es inducir a células epiteliales obtenidas del paciente o de un donante a transformarse en células madre insertándoles genes por procedimientos de ingeniería genética.

Esto último, que les valió al japonés Shinya Yamanaka y al inglés John Bertrand Gurdon el premio Nobel de medicina en 2012, permite reprogramar células epiteliales adultas y convertirlas en células pluripotentes inducidas. Dicha reprogramación incluye cuatro genes, llamados respectivamente C-myc, Oct3/4, Sox2 y Klf4. Sin embargo, Yamanaka advirtió que el C-myc debería evitarse por el riesgo de que las células madre obtenidas se vuelvan tumorales. En una actitud prudente, Takahashi también enfatizó que, si bien sus resultados sugieren la



Corte del globo ocular con la ubicación de la mácula. Estando sana, esta mide alrededor de medio centímetro de diámetro y constituye el sitio más fotosensible de la retina, responsable de la visión frontal.



Retina sana (izquierda), comparada con dos formas de degeneración macular, llamadas húmeda (centro), que deteriora la visión frontal en semanas, y seca, que lo hace lentamente a lo largo de varios años. Los tratamientos experimentales con células madre procuran sustituir las células maculares deterioradas.



Shinya Yamanaka (izquierda), premio Nobel de medicina en 2012, y Masayo Takahashi, del Centro de Biología del Desarrollo perteneciente al Instituto Riken de Japón.



Valeria Canto-Soler, nacida en Mendoza, licenciada en biología en la Universidad Nacional de Córdoba, doctorada en Buenos Aires en la Universidad Austral y hoy profesora asociada en la Universidad de Colorado, en Denver.

seguridad del tratamiento que aplicó, es ‘imposible descartar el riesgo de la formación de tumores’.

La labor de otros investigadores

Además de los mencionados, otros investigadores trabajan en diversos países sobre las posibilidades terapéuticas de las células madre, entre ellos, la argentina Valeria Canto-Soler, hoy profesora asociada en la Universidad de Colorado, en los Estados Unidos. En 2014, estando en la Universidad Johns Hopkins, en Baltimore, creó in vitro con su grupo de investigación una retina humana en miniatura, con células capaces de detectar luz, llamadas fotorreceptores. Lo hizo a partir de células madre pluripotentes inducidas, también humanas. Esa retina extracorporal permitiría, por ejemplo, estudiar in vitro la evolución del deterioro macular sin necesidad de recurrir a modelos animales. También sería un camino para acercarse a una oftalmología personalizada con bases genéticas.

¿Un camino a la inmortalidad?

Confirmando en que el potencial terapéutico de las células madre es enorme, y en que las dificultades y los peligros que hoy encierra su uso clínico sean superados, tal vez en un futuro no muy lejano podamos regenerar cualquier tejido del organismo. Las posibles implicancias de tal avance, que sería ilusorio tratar de predecir sobre bases ciertas, han sido analizadas en forma minuciosa

por Yuval Noah Harari, profesor de la Universidad Hebrea de Jerusalén, quien afirmó que ‘si podemos controlar a las células madre, estaríamos más cerca de prolongar la vida indefinidamente’.

Si bien los esfuerzos de los investigadores han estado orientados al aprovechamiento de las células madre con fines terapéuticos, ellos llevan naturalmente a la idea —o la tentación— de, por ejemplo, reemplazar tejido epitelial envejecido por otro nuevo, lo cual permitiría a muchos individuos lucir más jóvenes. Si los órganos dañados o envejecidos pudiesen ser reemplazados, se produciría un aumento significativo de la esperanza de vida.

Como palabras finales, y sin desmerecer el importante avance científico realizado, que abre enormes posibilidades terapéuticas, el desconocimiento que aún tenemos de su biología hace que su manejo inadecuado pueda ocasionar daños importantes y a veces irreparables. También, tanto en la Argentina como en muchos otros lugares del mundo, se ofrecen a menudo tratamientos con células madre que no han sido científicamente validados ni aprobados por las agencias regulatorias, y que no se ejecutan con las salvaguardas científicas y éticas exigibles en los tratamientos experimentales. Los hallazgos científicos ocurren a una velocidad vertiginosa que a menudo excede la de nuestra capacidad de comprender y manejar sus implicancias éticas. Esos riesgos muestran que todavía nos queda un largo camino por recorrer para lograr un uso correcto de las células madre. **[H]**

Los autores agradecen a Nora Rotstein y a MaríaVictoria Simón la ayuda recibida durante la preparación de este artículo.

GLOSARIO

Blástula. Esfera hueca de células producidas por la escisión de un óvulo fecundado durante el desarrollo embrionario.

Células diferenciadas. Células especializadas que realizan actividades exclusivas.

Células madre. Células presentes en organismos pluricelulares con la capacidad de dividirse indefinidamente por mitosis y generar más células madre. En determinadas condiciones se diferencian en diversos tipos de células especializadas.

Células madre adultas. Células madre indiferenciadas que forman parte de tejidos de células diferenciadas. Periódicamente dan lugar a células que reemplazan las envejecidas o las eliminadas por accidente, cirugía o enfermedad.

Células madre embrionarias. Células madre pluripotentes que conforman la masa celular interna de la blástula. Su capacidad de autorreplicación permite mantener una población estable de células madre.

Células madre multipotentes. Aquellas que solo pueden generar células de su misma cepa o linaje de origen embrionario.

Células madre pluripotentes. Aquellas capaces de diferenciarse en casi todos los tipos celulares que forman los tejidos presentes en un organismo adulto.

Células madre pluripotentes inducidas (iPS). Células somáticas adultas inducidas a transformarse en células madre pluripotentes por procedimientos de ingeniería genética.

Células madre totipotentes. Células que pueden crecer y generar todos los tipos celulares hasta formar un organismo completo. La célula madre totipotente por excelencia es el cigoto.

Células madre unipotentes. También llamadas células progenitoras. Son células madre con la capacidad de diferenciarse en solo un tipo celular.

Células somáticas. Todas las que forman los tejidos y órganos de un ser vivo pluricelular y que no participan en la línea germinal.

Cigotos. Células resultantes de la unión de un gameto masculino o espermatozoide con un gameto femenino u óvulo. Son el resultado de la reproducción sexual de los organismos.

Degeneración macular. Trastorno ocular caracterizado por un deterioro lento y progresivo de la región central de la retina llamada mácula, que afecta la visión de manera irreversible.

Diferenciación celular. Proceso que transforma una célula joven no especializada en una célula especializada.

Mitosis. Proceso por el cual una célula se divide en dos genéticamente idénticas entre ellas y con la célula madre.

LECTURAS SUGERIDAS

ARAGONA MC y BLANPAIN C, 2018, 'Regeneración de la piel con células madre', *Investigación y Ciencia*, 496: 16-18.

BARRERO MJ e IZPIZÚA BELMONTE JC, 2012, 'Retos de la medicina regenerativa', *Investigación y Ciencia*, 434: 56-63.

HARARI YN, 2017, *Homo deus: una breve historia de mañana*, Debate, Buenos Aires.

LANZA R y ROSENTHAL N, 2004, 'Investigación con células madre', *Investigación y Ciencia*, 335: 45-53.

SASAI Y, 2013, 'Cultivo ocular', *Investigación y Ciencia*, 436: 26-31.



Luis E Politi

Doctor en ciencias biológicas, Universidad Nacional del Sur.
Investigador principal en el INIBIBB, Conicet.
Ex profesor titular, UNS.
inpoliti@criba.edu.ar



Harmonie Vallese-Maurizi

Licenciada en ciencias biológicas, UNS.
Becaria doctoral del Conicet en el INIBIBB.
Auxiliar docente, UNS.
hvallese@inibibb.conicet.gob.ar