

CÉLULAS MADRE

Germán Raigosa*

INTRODUCCIÓN

No existe una definición universalmente aceptada de que es una célula madre (stem cell en inglés). El término se ha utilizado en diferentes contextos en los últimos años. Apareció impreso en 1866 en un tratado de biología de E.B. Wilson para referirse a la célula precursora de la línea germinal del *Áscaris Megalocéfala*. Curiosamente, hoy en día esta célula sería clasificada como célula progenitora y no como célula madre.¹

Una definición simple podría ser la de una célula que es capaz de generar un individuo completo. Esta es una definición a posteriori y no muy útil para trabajar en el día a día en el laboratorio.

* *Ginecólogo y Obstetra CES
Especialista Endocrinología de la reproducción
INSER*

Para acercarnos a una definición, podríamos mirar las características de células embrionarias, células que indiscutiblemente son células madre totipotenciales.

1. CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS MADRE

La primera característica de una célula madre es la capacidad de multiplicación de forma indefinida o casi indefinida. Recordemos que a partir de un embrión de dos o cuatro células se genera un individuo completo con millones de células y diferentes tejidos especializados. Y aún después de alcanzar la adultez, se deben producir continuamente más células para reemplazar las células que se descartan por senectud o desgaste.

En este sentido las células madre se parecen a las células cancerosas de las cuales se han obtenido por ejemplo, líneas celulares inmortales. La diferencia consiste, en que las células madre pueden dar origen a células especializadas o diferenciadas, siendo ésta su segunda característica, y conservan su contenido genético normal cuando por el contrario las células cancerosas frecuentemente presentan anomalías genéticas y tienden más a la indiferenciación.

La tercera característica de las células madre está en los resultados de su división. Una célula madre se puede dividir para producir dos células madre. También se puede dividir para producir dos células diferenciadas o comprometidas en la diferenciación. Pero el hecho realmente único es que puede en un solo ciclo de división producir una célula madre y al mismo tiempo una célula diferenciada, pudiendo así aportar células especializadas para regeneración de un tejido, al mismo tiempo que se conserva un número suficientes de células madre para el futuro.

2. CLASIFICACIÓN DE CELULAS MADRE

Como se mencionó anteriormente, las células indiferenciadas del embrión temprano son las células madre por excelencia. La primera diferenciación ocurre en el estadio de blastocisto cuando un grupo de células se agrupan para formar la masa celular interna y posteriormente el embrión y otras se organizan periféricamente para dar origen a los tejidos trofoblásticos. Si la masa celular interna se separa de las otras células y se pone en cultivo no origina un embrión sino que forma los llamados cuerpos embrioides de los cuales se pueden obtener líneas celulares inmortales a las cuales comúnmente se denominan células madre embrionarias. La característica principal de las células madre embrionarias es su vigor pues pueden multiplicarse muchas veces sin perder su potencial de división.

Con el desarrollo de la embriogénesis, cada vez menos células madre permanecen en el organismo. Se creía que en la adultez se perdían todas las células madre, pero ahora se sabe que en todos los procesos regenerativos y en todos los tejidos que sufren renovación continuas, las células madre residuales son las responsables de la producción de las nuevas células. Ejemplos más sobresalientes: la médula ósea, la piel y la mucosa intestinal. Sin embargo en tejidos tan inmutables como el sistema nervioso central existen también, células madre.

Estas son las llamadas células madre adultas. Generalmente se cree que poseen menos capacidad de multiplicación que las embrionarias y menos plasticidad pudiendo dar origen a un número menor de tipos de células. Las células madre del adulto en condiciones normales solo pueden dar origen a células diferenciadas de tejidos muy relacionados (p.e. las células madre hematopoyéticas de médula ósea solo dan origen a células sanguíneas: glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas). Sin embargo, en con-

diciones especiales, bajo los estímulos adecuados, pueden dar origen a células diferentes (p.e. células hematopoyéticas dando origen a hueso o neuronas^{2,3}).

3. POSIBLES TERAPIAS CON CELULAS MADRE

¿Cuál es el interés con las células madre? la terapia regenerativa. Éste ha sido un sueño medico de siempre. Lograr, al igual que lo hacen algunos anfibios e insectos, regenerar extremidades completas o incluso órganos completos. Dentro del proceso de cierre y reparación de cualquier lesión se observa, aparte de la infiltración por células blancas, la proliferación de células de diferentes tejidos, piel, adipocitos, fascia, neoangiogénesis, condrocitos. Un proceso no muy diferente de la yema de regeneración a partir de la cual se regeneran extremidades completas en anfibios. ¿Por qué no se da la regeneración completa en el humano?

La respuesta parece residir en la células madre del adulto y los genes que están silenciados en ellas, más no en las células madre embrionarias. Más de 20 años de experimentación con células madre embrionarias de animales, especialmente de ratón, han demostrado que estas células se pueden cultivar in vitro, inducirse su diferenciación a los tejidos deseados y utilizarse para regenerar o reparar lesiones, de hígado, corazón, sistema nervioso central, etc. Sin embargo, no todo el conocimiento adquirido en animales se puede extrapolar a los humanos. Algunas señales celulares son distintas; por ejemplo las citoquinas que intervienen en la diferenciación.

Por este motivo las células madre embrionarias humanas están en el ojo del huracán. Por un lado encierran el secreto de la inmortalidad y la

posibilidad sin límites de producir tejidos de reemplazo, pero por otro lado su uso presenta objeciones morales y éticas profundas, que tocan la raíz de lo que significa ser humano, de donde comienza la vida y dignidad humanas y donde sus derechos.

La solución ideal para este dilema sería poder reprogramar la información genética de una célula adulta, de nuevo al estado embrionario. No sabemos como hacer esto, ni estamos cerca de saberlo en el corto plazo. Sin embargo, existe una célula del organismo que puede hacerlo y es el oocito.

Ciertas sustancias en el citoplasma del oocito son capaces de tomar el núcleo de una célula superespecializada como es el espermatozoide y reprogramar su genoma a un estado embrionario. Utilizando esta particularidad Ian Wilmut introdujo el núcleo de una célula somática en un oocito enucleado y clonó a Dolly.

Por este motivo, para algunos, la clonación surge como una alternativa para obtener células madre embrionarias a partir de un adulto. Tres objeciones surgen ante esta estrategia: 1) Hasta un 6% del material genético de una célula está por fuera del núcleo (en ribosomas, mitocondrias y aún en el mismo citoplasma).

Por eso la ya amplia experiencia que se ha tenido con clonación animal ha demostrado sorpresas en cuanto a como puede variar la expresión fenotípica debido a la influencia epigenética. 2) Las dudas sobre la salud y longevidad de los clones (acortamiento de telomeras y pérdida de genes) y 3) Reservas éticas sobre los derechos del clon. Así como un padre tiene límites sobre las decisiones de vida o muerte de sus hijos, así mismo un progenitor ¿puede tener derecho de vida y muerte sobre su clon?.

4. PERSPECTIVAS ACTUALES

Realmente se hace terapia de células madre desde hace años pero sin darle este nombre. Por ejemplo el trasplante de médula ósea, que se realiza hace décadas, es realmente un trasplante de células madre que regenera todo un órgano hematopoyético. Los hemato-oncólogos realizan este procedimiento de manera rutinaria, utilizando diferentes fuentes de células madre, a saber: la clásica biopsia de médula ósea, células movilizadas con estímulos químicos también de médula ósea o sangre de cordón umbilical.

En otra área donde se trabaja con terapia de células madre es en la Cardiovascular, en esta se paso rápidamente de estudios en animales a estudios experimentales con sujetos humanos. Específicamente se utilizan células madre hematopoyéticas de médula ósea para acelerar la recuperación de áreas isquémicas cardíacas posinfarto.

Otra área de importante de desarrollo es en el tratamiento de lesiones neurológicas, donde también se ha saltado rápidamente de los estudios en animales a los ensayos clínicos en humanos.⁴ Y muchas otras áreas médicas podrían potencialmente beneficiarse de la terapia de células madre.^{5,6}

Los estudios animales, han demostrado sin embargo, que estas terapias no están exentas de peligros. El trasplante de células madre embrionarias ha resultado en la formación de teratomas o en resultados inesperados como disestesias y alodinia o reacciones huesped injerto.⁷

A pesar de su gran potencial, se debe estudiar esta terapia primero en modelos animales⁸ para luego pasar a estudios clínicos controlados y no caer en la trampa de la carrera sensacionalista de los medios de comunicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marsak D, Gottlieb D, Gardener R. Stem cell biology. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 2001.
2. Wernet P, Fischer J, Caplan A, Zanjani E, Muller Hw H, Knipper A, Kogler G Isolation of non-hematopoietic stem cells from umbilical cord blood. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004 Oct; 10(10):738-9.
3. Jeong JA, Gang EJ, Hong SH, Hwang SH, Kim SW, Yang IH, Ahn C, Han H, Kim H. Rapid neural differentiation of human cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Neuroreport.* 2004 Aug 6; 15(11):1731-4.
4. Peterson DA. Umbilical cord blood cells and brain stroke injury: bringing in fresh blood to address an old problem. *J Clin Invest.* 2004 Aug;114(3):312-4.
5. Pessina A, Eletti B, Croera C, Savalli N, Diodovich C, Gribaldo L, Pancreas developing markers expressed on human mononucleated umbilical cord blood cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Oct 8; 323(1):315-22.
6. Wernet P, Fischer J, Caplan A, Zanjani E, Muller Hw H, Knipper A, Kogler G. Isolation of non-hematopoietic stem cells from umbilical cord blood. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004 Oct; 10(10):738-9.

7. Palleria AM, Schwartzberg LS. Managing the toxicity of hematopoietic stem cell transplant. *J Support Oncol*. 2004 May-Jun; 2(3):223-37; discussion 237-8, 241, 246-7.
8. Ende N, Chen R, Reddi AS. Transplantation of human umbilical cord blood cells improves glycemia and glomerular, hypertrophy in type 2 diabetic mice *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Aug 13; 321(1):168-71.