

Las Células Madre

Desde que en 1998 se publicaran dos trabajos sobre obtención y cultivo en laboratorio de células madre y el gobierno del Reino Unido emitiera el informe Donaldson acerca de las posibilidades terapéuticas y las limitaciones éticas de la clonación y del uso de células madre, se estableció un debate científico y ético en torno a la utilidad de estas células. Debate controvertido, que en la actualidad, sigue estando vigente.

Pasada casi una década, muchas personas, profanas en el campo de la biomedicina, se preguntan ¿qué son las células madre? ¿cuál es su utilidad en la clínica médica? ¿qué tienen que ver con la clonación? ¿dónde está el problema ético? En el reducido tiempo del que dispongo y sin la ayuda de imágenes, trataré de responder a estas preguntas expresándome de una forma sencilla evitando, en la medida de lo posible, un lenguaje demasiado técnico.

Podemos definir como *célula madre* a una *célula progenitora, autoperpetuable, capaz de generar uno o más tipos celulares diferenciados*. Intentaré explicar estos términos refiriéndolos a la especie humana ya que, en definitiva, la investigación biomédica siempre se desarrolla desde un punto de vista antropocéntrico. Como sabemos un nuevo individuo comienza con el proceso denominado **fecundación o fertilización**, que consiste en la unión de un gameto masculino (el espermatozoide) con otro femenino (el óvulo) para dar lugar a una única célula, llamada **cigoto**. Esta célula se divide formando dos células hijas, que a su vez se dividen otra vez, originando cuatro células, y así se van sucediendo las divisiones hasta que lleguen a formarse los millones de millones de células que constituyen el organismo (nuestro organismo), en el que es obvio que no todas las células son iguales sino que, conforme van ocurriendo las divisiones, las células

resultantes se van especializando (la palabra técnica es **diferenciando**) cada vez más hasta dar lugar a todos los tejidos y estructuras que nos componen.

Es pues evidente, que la primera célula (el cigoto) es una **célula madre con una potencialidad total**; esto es, capaz de originar cualquier célula del organismo. Si nos fijamos, no ya en el cigoto, sino en las primeras 16 células hijas descendientes de esa primera y que forman una esfera maciza llamada **mórula** (porque a los investigadores que la estudiaron les recordó a la fruta denominada mora), encontramos que esas células siguen manteniendo la misma potencialidad, pues si se separan, cada una puede dar lugar a un embrión completo, originando embriones gemelos, genéticamente idénticos. Pero ¿y más adelante, cuando son apenas un centenar de células y se ha pasado de la esfera maciza a una esfera hueca llamada **blastocisto**? Entonces las células siguen siendo células madre pero ya han perdido algo de potencialidad, pues se puede distinguir entre aquellas células que constituyen una **masa interna**, que formará todos los tejidos del embrión; y las células externas, que sólo darán lugar a las cubiertas embrionarias. Más tarde, ya hay miles de células y las que formaban la masa interna han ido proliferando y se han organizado; primero en dos capas y luego en tres constituyendo el **embrión trilaminar**. Las células de estas tres capas son también células madre pero han perdido algo más de potencialidad, pues cada capa sólo puede dar lugar a un grupo de tejidos, bastante numeroso, pero no a todos. Con el paso de los días, conforme en el embrión se van esbozando las diferentes regiones de lo que será el organismo diferenciado, las potencialidades de sus células se limitan aún más; y hay células madre que sólo lo son de tejido nervioso, otras que originan sólo epidermis y otras que sólo son capaces de formar músculo o sólo hueso, por ejemplo. Pero en etapas más avanzadas aún, habrá células que, dentro del sistema nervioso, sólo originarán un determinado tipo de neuronas, o dentro del tejido muscular

sólo un determinado tipo de músculo, por ejemplo el del corazón. Son también células madre pero ya de un único tipo celular.

De lo dicho anteriormente se puede deducir que, el concepto de potencialidad se contrapone al de **diferenciación**. Una célula muscular o una célula nerviosa son células diferenciadas, cada una con un aspecto bien definido e inconfundible, apropiado para la función que debe realizar en el organismo, e incapaces de originar otro tipo celular; en general, ni siquiera son capaces de dividirse para multiplicar su propia estirpe. Por el contrario, las células madre, cuanto mayor sea su potencialidad más indiferenciadas están; esto es, no se parecen a ningún tipo celular adulto concreto, no poseen los rasgos particulares que caracterizan un tipo celular definido, pues su misión es únicamente dividirse y serán las células hijas las que se especialicen al diferenciarse.

En definitiva vemos que, conforme progresa el desarrollo del embrión, sus células van cambiando gradualmente: de unas **células madre que tienen una potencialidad total** y que están completamente indiferenciadas, pasando por unas **células madre con una potencialidad parcial**, cada vez más reducida, y que únicamente pueden dar lugar a un número limitado de tipos celulares, hasta células completamente diferenciadas, especializadas para una función concreta, y que no son capaces de originar ningún otro tipo celular.

La pregunta que nos hacemos ahora es ¿qué pasa cuando el organismo está totalmente configurado?, lo cual, ocurre incluso mucho antes de su nacimiento, ¿ya no hay células madre? ¿son todas sus células diferenciadas? ¿cómo crece entonces ese individuo? Respondamos brevemente a estas cuestiones. Desde hace más de un siglo se sabe que muchos tejidos del organismo están formados por **células renovables**; esto

es, tejidos cuyas células se encuentran en continua renovación, como las células sanguíneas que se forman en la médula ósea; o las células germinales del testículo y del ovario que forman los espermatozoides y óvulos, respectivamente; o la epidermis y los demás epitelios, que son láminas de células que revisten los órganos como el tubo digestivo o el riñón. En estos tejidos hay unas células diferenciadas que viven generalmente sólo días, y unas **células madre** que se dividen para originar, en cada división, dos células: una de ellas se diferencia en la célula típica del tejido en cuestión para reemplazar la célula muerta; mientras que la otra permanece indiferenciada, conservando su carácter de célula madre para mantener la fuente de renovación celular. Gracias a esta capacidad de renovación de algunos tejidos, se abordó con éxito la medicina regenerativa tradicional, reparando fracturas en huesos o corrigiendo malformaciones óseas, regenerando con éxito la piel perdida en quemaduras, e incluso renovando las células sanguíneas en determinadas enfermedades. Todo ello sin más dificultades que superar los problemas inmunológicos del posible rechazo; con autoinjertos, por ejemplo, o utilizando otros procedimientos para evitarlo cuyo tratamiento nos alejarían del tema. Así, el nuevo hueso formado tras una fractura no se desarrolla a partir de las células óseas diferenciadas sino de células madre óseas, que están contenidas en la trama arquitectural del hueso, y que son estimuladas por la destrucción de este tejido a dividirse y repararlo. La nueva epidermis formada se origina de células madre que están en la base del tejido trasplantado y que se dividen y diferencian en células epidérmicas; las nuevas células sanguíneas proceden de la división de células madre que han sido trasplantadas de la médula ósea de otro individuo, por ejemplo, y son capaces de originar todos los tipos de células sanguíneas diferenciadas.

Pero en el organismo también hay tejidos formados por células que podríamos llamar **permanentes**, cuya pérdida, al menos en principio, parece

irreemplazable. Es el caso del sistema nervioso, corazón, tiroides o hígado. Se trata de células bien diferenciadas, muy especializadas, generalmente incapaces de dividirse y, en ningún caso, capaces de formar otro tipo celular diferente.

Más tarde, en experimentos de laboratorio y en la clínica, se demostró que, cuando se dañan algunos de estos tejidos, constituidos por células permanentes incapaces de dividirse, su regeneración puede inducirse a partir de **células madre quiescentes**; esto es, de células madre que se encuentran allí, escondidas en el tejido, donde se mantienen habitualmente inactivas, pero que pueden activarse ante determinados estímulos, dividirse y dar lugar a células hijas que se diferencian para reemplazar las perdidas. Así ocurre con el músculo esquelético, cuyas células, aunque no se dividen, se pueden regenerar a partir de **mioblastos**. Estas células difieren de las musculares ordinarias y están ahí, adosadas a éstas, hasta que son requeridas. Algo parecido ocurre cuando se destruye el hígado, aunque en este caso, la regeneración espontánea deja mucho que desear. Pero no todos los tejidos son capaces de esa regeneración ante estímulos. Así, la destrucción de tejido muscular cardíaco en los infartos de miocardio o de tejido nervioso en los infartos cerebrales, o la decadencia progresiva de ambos tejidos y de otros órganos que ocurre en enfermedades degenerativas o simplemente con el envejecimiento, no son procesos reparables por los mecanismos naturales de renovación mencionados.

Sin embargo, en las dos últimas décadas se ha conocido que la existencia de células madre quiescentes en los tejidos ordinariamente no renovables está mucho más extendida de lo que se pensaba. Así, se ha descubierto que, en ciertas regiones del cerebro adulto, persisten **células madre neurales** (que pueden originar neuronas) y **células madre gliales** (que pueden originar glía, que es el tejido que acompaña a las neuronas y las mantiene). Es más,

se sabe que se siguen produciendo neuronas en esas regiones; hallazgo que resultó totalmente sorprendente pues se admitía sin discusión que no hay neoformación de neuronas en el tejido nervioso adulto. Células madre quiescentes se han encontrado también en muchos otros tejidos y órganos como el corazón, la retina, el páncreas, el hígado, el cordón umbilical y hasta en la grasa subcutánea.

Como las de los tejidos renovables (epidermis, células germinales, sanguíneas), estas células madre quiescentes de los tejidos permanentes ordinariamente sólo son capaces de originar el tipo celular característico del tejido donde están presentes. Así pues son células madre que podríamos llamar **órgano-específicas, con una potencialidad parcial muy limitada**; en contraposición a las **células madre con una potencialidad total**; como las células madre de la mórula, capaces de originar cualquier tipo celular, y a las **células madre con una amplia potencialidad** como las que configuran los diversos estadios del desarrollo embrionario.

Pero lo más llamativo, en los últimos años, ha sido la constatación experimental de que, en muchos tejidos adultos, persisten algunas **células madre que mantienen una gran potencialidad**; es decir, son capaces de originar múltiples tejidos, aunque no todos. Por ejemplo, experimentos en ratones han demostrado que las células madre neurales del cerebro adulto no sólo pueden originar neuronas, que principio es lo que les corresponde, sino también células sanguíneas si son inyectadas en una médula ósea cuyas células fueron previamente destruidas por irradiación. Es más, células madre de la médula ósea de un ratón sano inyectadas en la circulación sanguínea de ratones irradiados no sólo originan células sanguíneas en la médula ósea sino también células propias de otros tejidos cuando asientan en ellos. Así se ha demostrado que las células madre de la médula ósea son capaces de formar neuronas en el sistema nervioso, células alveolares en el

pulmón y hepatocitos en el hígado. En otros estudios, se han obtenido células óseas y cartilagosas a partir de células madre de grasa humana subcutánea y se han llegado a diferenciar neuronas utilizando células madre musculares. Por tanto, se puede decir que, en el adulto, existen células madre con una potencialidad comparable a la de los primeros estadios del desarrollo embrionario.

Una vez aclarado -o al menos eso espero- qué son las células madre, sus diversos grados de potencialidad, y donde se encuentran (tanto en el embrión como en tejidos adultos), se deduce fácilmente cuál es su importancia en las nuevas terapias de medicina regenerativa. Tras identificar y obtener células madre, éstas son **cultivadas** (esto es, mantenidas en el laboratorio en medios adecuados para que se reproduzcan) y sometidas a diversos factores estimuladores de modo controlable, para que puedan reprogramarse (la palabra técnica sería **transdiferenciarse**) y den lugar a diferentes tipos celulares. La utilización de estas células se ha convertido en una prioridad en la medicina actual y ha despertado un optimismo y una confianza casi sin límites en la biomedicina; porque se espera que, de momento, posibiliten el tratamiento de muchas enfermedades degenerativas para las que no hay actualmente curación y, más adelante hasta podrían retrasar el envejecimiento y ¿por qué no? hasta evitarlo y garantizar una salud permanente en una búsqueda casi inconfesable de hacer realidad el mito al que ha aspirado la humanidad en toda su historia: la inmortalidad en un estado de eterna juventud.

Sin que seamos tan optimistas, las terapias con células madre son ya una realidad; y ahí es donde entran en juego los dos caminos abiertos para la obtención de estas células. Una vía es la utilización de embriones pues, superados por muchos investigadores ciertos principios éticos y una vez lograda la biotecnología adecuada, ésta permite la obtención, clonación y

manipulación de embriones, a los que se les puede dejar desarrollar, y detener este desarrollo en las fases deseadas, consiguiendo así una fuente inagotable de células madre. La otra vía es el aislamiento de células madre de un individuo y su conservación y utilización para repoblar los tejidos desaparecidos o dañados en el mismo individuo del que se han aislado.

Ambos métodos presentan sus ventajas y sus dificultades. En la carrera emprendida entre ambos, es pionera la obtención a partir de embriones: un camino, en principio, más sencillo debido a la facilidad para realizar fecundaciones in vitro y conseguir embriones que inicien las primeras etapas de su desarrollo en el laboratorio, en las que se originan numerosas células madre de una gran potencialidad. Esta vía, al ser la primera en desarrollarse, llevó a varios laboratorios a lanzarse a la obtención y comercialización de líneas celulares de muy diversos tipos para su aplicación a diversas patologías. Sin embargo, en embriones humanos no es tan fácil cultivar esas células para que se reproduzcan sin ayuda de otras células animales, y tampoco es fácil conseguir que células tan multipotentes recorran el largo camino desde la completa indiferenciación hasta su transformación en células de un determinado tejido u órgano. Quizá por este motivo o porque eran los primeros frutos de una tecnología aún incipiente, en cierto número de casos esas líneas han regenerado tejidos pero han causado también tumores y la revisión de las líneas celulares existentes en el mercado ha mostrado que, algunas de ellas, contienen células con características tumorales. Esto ha venido a frenar el optimismo inicial sobre el uso de embriones. Por otra parte está el problema de la histocompatibilidad, del rechazo inmunitario de células que son de un individuo ajeno, lo que nos exige el desarrollo de una tecnología para superar ese rechazo o bien, para asegurarnos por completo de que éste no ocurra, se podría sustituir en un futuro la fecundación natural por la fecundación in vitro, para la obtención y utilización de embriones hermanos de aquél que se va a dejar desarrollar

hasta su nacimiento como fuente de células madre para él; o incluso **clonar** el embrión elegido, obteniendo de él otros embriones genéticamente idénticos antes de su implantación en el útero, lo que como hemos visto, puede hacerse cuando sólo han ocurrido las primeras divisiones celulares. Y para los que hemos nacido, se puede conseguir un embrión a partir del núcleo de una célula normal de nuestro organismo inyectado en un óvulo enucleado (**clonación** como la de la oveja Dolly). Todo esto plantea un problema ético, para buena parte de la sociedad quienes y, no necesariamente por creencias religiosas, rechazan la destrucción y manipulación de embriones humanos.

La obtención de células madre del propio individuo que va a ser su benefactor es una vía más reciente y que resuelve no sólo el problema ético sino también el del rechazo inmunitario al ser total la compatibilidad de los tejidos. Además no se conoce que se hayan producido tumores. Por ello esta vía de trabajo ha adquirido un gran desarrollo y ha tomado ventaja en los dos o tres últimos años. Los problemas han surgido tanto de la duda de que estas células sean realmente capaces de transformarse en cualquier tipo celular del organismo, como de las dificultades para su aislamiento y para su cultivo en grandes cantidades. En este sentido, los investigadores que trabajan en esta vía alternativa se han preocupado de mostrar al mundo científico que se pueden obtener células madre con potencialidad múltiple en tejidos de fácil acceso del propio individuo como la médula ósea y la grasa subcutánea. Desde el año 2004 se han publicado numerosos trabajos de investigación, algunos de los cuales han sido llevados a cabo en diversas clínicas españolas, en los que se han aplicado células madre de adultos a terapias regenerativas. Así, tratamientos del Alzheimer, consiguiendo según los autores una aceptable mejora de los pacientes, se han realizado con células madre obtenidas de la grasa, pero también con células madre neuronales o procedentes de la médula ósea. Estas últimas también se han

empleado, aparentemente con éxito según los autores, para la reparación de fístulas, la regeneración de las células productoras de insulina del páncreas, y hasta para la formación de dientes nuevos. La sangre del cordón umbilical está siendo utilizada para el tratamiento de leucemias y para la regeneración de la médula espinal. A lo que recientemente hay que añadir, y esto marcaría un nuevo giro en los tratamientos aunque los resultados son todavía cuestionables, la regeneración del miocardio infartado estimulando con fármacos las propias células madre ocultas en el tejido.

La toma de decisiones respecto a qué modelo seguir no va a venir únicamente solventada por la ciencia, considerada en sí misma como neutral e independiente de cualquier condicionamiento político o moral. Los propios científicos se mueven en primer lugar por el atractivo de la posibilidad de dominar mejor y alargar la vida humana en buenas condiciones de salud, pero también por motivos que pueden hacer cuestionable su pretendida independencia, como son la búsqueda del éxito inmediato y del prestigio que pueden alcanzar si son los primeros en presentar resultados de notoriedad en una investigación de gran impacto científico y social; y para ello necesitan financiación, que en su mayoría proviene de empresas biotecnológicas cuya principal preocupación es que desaparezcan las trabas legales para la obtención rápida de resultados, que sean patentables y aplicables a muy corto plazo para que hagan rendir sus inversiones económicas. Los medios de comunicación dependen de quien les suministre una información relevante y atractiva que pueda despertar el interés de la sociedad que, a su vez, se ve presionada por las asociaciones de pacientes que ven con esperanza una solución relativamente inmediata a sus problemas de salud. De esta presión social nace la política científica que, a través de una u otra legislación, potenciará determinadas líneas de investigación, así como, el suministro de recursos.

No nos es posible analizar aquí todos esos factores ni predecir lo que va a ocurrir, pero nadie duda de que nos encontramos ante un reto importante para el futuro del ser humano. Podemos pues concluir afirmando que, sin menospreciar o infravalorar otras importantes líneas de investigación como la manipulación genética (que impedirá que aparezcan muchas enfermedades inscritas en nuestros genes), la aplicación de las células madre (que nos proveerán de tejidos y órganos de repuesto) es una de las metas más importantes en la biología y medicina del siglo XXI y que el camino abierto no va a enfrentar a la ciencia y a la conciencia pues si, al principio, muchos pensaron que no existía otra vía mas que la utilización de células de embriones, la ciencia ha ido desarrollando casi de forma paralela una vía alternativa y fructuosa, al margen de toda discusión ética, para todos aquellos quienes ya en el embrión reconocemos la dignidad del ser humano.