

Aplicaciones terapéuticas de las células madre



Jordi Barquiner^a, Marc Pellicer^b y Jordi Pétriz^c

^aUnitat de Diagnòstic i Teràpia Molecular. Centre de Transfusió i Banc de Teixits. Barcelona.

^bServicio de Otorrinolaringología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

^cLaboratorio de Criobiología. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona. España.

En los últimos años las células madre (CM) han generado enormes expectativas y se han convertido en una gran esperanza para el desarrollo de nuevas terapias celulares en el contexto de una medicina regenerativa. Por el momento, el hipotético efecto terapéutico de las CM, tanto las de origen embrionario como las procedentes de tejidos adultos, sólo ha sido corroborado en muy contadas ocasiones. En teoría, las CM embrionarias, totipotenciales por excelencia, tendrían una mayor plasticidad a la hora de diferenciarse hacia distintos tipos de tejidos, si bien la sociedad todavía tiene que consensuar los fundamentos éticos de su uso. En cuanto a las CM adultas, tienen a su favor su fácil disponibilidad y su histocompatibilidad, y queda por determinar si su potencial se plasmaría en beneficios clínicos terapéuticos. El presente artículo pretende dar una visión general sobre el tema basada en los conocimientos actuales.

Palabras clave: Células madre. Embrionario. Fetales. Plasticidad.

Therapeutic applications of stem-cells

In the last years stem cells (SC) have generated huge expectations and have become a new hope for the development of novel cell therapies in the context of regenerative medicine. So far, the hypothetical therapeutic effects of SC, both of embryonic and adult origin, have been demonstrated only in a very few cases. Embryonic SC are pluripotent and have, in theory, more plasticity to differentiate into a wide range of cell or tissue types. However, the society still has to decide on the ethics of its use. Regarding adult SC, they are readily available and are fully matched. However, whether their potential will translate into therapeutic benefits in humans needs to be determined as yet. This article is intended to give a general overview on this field, based on the current scientific knowledge.

Key words: Stem cells. Embryonic. Fetal. Plasticity.

La clonación, en 1997, de la oveja Dolly a partir de una célula adulta no sólo rompió dogmas que habían permanecido arraigados durante decenios, también abrió una gigantesca ventana en el conocimiento biológico. Si se podía clonar un ser vivo de la complejidad de un mamífero, ¿no sería posible generar también células de hígado, corazón o cerebro capaces de regenerar tejidos lesionados o enfermos? Ésta es la gran pregunta que abre el debate sobre las denominadas «terapias celulares» y su potencial para una nueva medicina regenerativa, un tema sobre el que se han escrito exce-

lentes revisiones¹⁻³. Aunque por el momento la investigación en células madre (CM) no es más que una puerta que se está abriendo y que podría llevarnos a la curación de algunas enfermedades, lo cierto es que los primeros balbuceos en el tema están planteando muchas más preguntas que respuestas, y han creado una agria polémica entre los partidarios de permitir la investigación y el uso terapéutico de células procedentes de embriones humanos y los de vetarlas que, a su vez, dan prioridad a la investigación sobre células de origen somático (adulto). En su definición clásica, las CM son las que tienen el potencial para generar células maduras de distintos linajes a la vez que se autorrenuevan. En la práctica, las CM son aquellas que demuestran capacidad de repoblación *in vivo*, y éste es el principal criterio para demostrar experimentalmente su presencia y funcionalidad. Hasta la fecha se han descrito muy diversos tipos de CM, en función de su origen (embrionario o adulto), su grado de diferenciación (potencialidad, plasticidad) o tejido en que se encuentran. La ontogenia o el desarrollo embrionario a partir de una sola célula es la prueba más rotunda del potencial de las CM embrionarias. De hecho, estas CM se consideran totipotentes, pues cada una de ellas es capaz de generar los aproximadamente 200 tipos de tejido de un humano además de los tejidos extraembrionarios. Otras CM más diferenciadas serían sólo pluripotentes, si pueden generar cualquier estirpe celular del embrión pero no extraembrionaria; multipotentes, cuando sólo pueden dar lugar a un subconjunto de tipos celulares; oligopotentes, cuando este subconjunto es más reducido (una definición un tanto arbitraria); o unipotentes, si sólo pueden generar un tipo celular. Una simplificación del concepto de CM sería el término de progenitor o célula progenitora, que se refiere exclusivamente a una célula capaz de generar otras más diferenciadas. El destino de una CM depende fundamentalmente de los factores epigenéticos determinados en su mismo núcleo, así como de señales e influencias de su microambiente, ya sea mediadas por factores solubles⁴ o por el contacto directo con sus células vecinas y la matriz extracelular, es decir, de su nicho⁵. La principal limitación de los estudios con CM adultas es que es virtualmente imposible conseguir poblaciones absolutamente puras de CM, o siquiera aislar una CM, pues las células nunca se sabe si son madre *a priori*, sólo lo podemos saber *a posteriori*, una vez demostremos su capacidad de repoblar *in vivo*, que es lo que las define. Así, en los modelos experimentales nos vemos obligados a trabajar con poblaciones más o menos enriquecidas y heterogéneas de CM, lo que dificulta enormemente la interpretación de los resultados. Otras limitaciones derivan de la necesidad de utilizar estrategias para diferenciar las células derivadas de las trasplantadas de las endógenas. En general se han utilizado los modelos de trasplante de células masculinas (XY) en hembras (XX), detectándose el quimerismo por técnicas de hibridación *in situ*, o bien se han usado células portadoras de genes marcadores fácilmente identificables, como el

Correspondencia: Dr. J. Barquiner.
Unitat de Diagnòstic i Centre de Transfusió i Banc de Teixits.
Hospital Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: jbarquiner@vhebron.net

Recibido el 29-9-2004; aceptado para su publicación el 28-1-2005.

de la β -galactosidasa, o el de la proteína fluorescente verde (EGFP), aunque estos análisis tienen sus limitaciones⁶. En función de su procedencia, de embriones o tejidos diferenciados, podemos establecer una primera clasificación de estas CM en embrionarias y adultas (o somáticas).

Células madre embrionarias

Las células que se pueden aislar de la masa interna del blastocisto de un embrión humano de 5 a 7 días se denominan células ES (*embryonic stem cells*), y a ellas nos referimos cuando hablamos de CM embrionarias. En este período, el embrión todavía no ha formado las 3 capas germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo), por lo que estas células conservan su totipotencialidad. Si las CM embrionarias murinas se cultivan con éxito desde hace 20 años, las condiciones para cultivar las humanas se describieron sólo en 1998⁷. Muy recientemente se ha descrito que las células ES murinas pueden proliferar de forma indefinida manteniendo su estado indiferenciado en medios definidos que contengan el factor de crecimiento LIF (*leukemia inhibitory factor*) y BMP (*bone morphogenetic protein*)⁸. Las células ES humanas harían lo propio en presencia de 6-bromoindirubina-3'-oxima, un producto natural derivado de un molusco, que activaría la vía de señalización Wnt⁹. Si se modifican las condiciones de cultivo (p. ej. sustituyendo el LIF o añadiendo determinados factores de crecimiento), estas células toman decisiones y se comprometen en procesos de diferenciación, y se ha descrito la generación de linajes celulares de cualquiera de las 3 capas germinales. En los últimos 20 años, las CM embrionarias se han utilizado con éxito como modelos de diferenciación celular y como banco de pruebas para la búsqueda a gran escala de nuevos fármacos, o la generación de animales transgénicos y nulicigotos (*knockout*), que sobreexpresan o tienen inactivado un determinado gen, respectivamente, y que nos han ayudado a comprender la función de cientos de genes.

Sobre el papel, la posibilidad de disponer de cantidades virtualmente ilimitadas de estas células, expandidas en cultivo, y de diferenciarlas mediante factores de crecimiento en hepatocitos, neuronas, cardiomiocitos o células β productoras de insulina, además de resolver de un plumazo la escasez de donantes, podría convertirse en una herramienta para tratar dolencias tan prevalentes como la insuficiencia hepática, la enfermedad de Parkinson, la insuficiencia cardíaca o la diabetes mellitus. Sin embargo, a pesar de que los medios de comunicación nos prometen éstas y muchas otras maravillas a corto plazo, dichas promesas no parecen tan fáciles de cumplir. Sin entrar en el terreno de la bioética, y de si está o no justificado el empleo de embriones humanos con finalidades terapéuticas, el uso clínico de CM embrionarias se enfrenta a dos principales limitaciones todavía no resueltas. Una es la capacidad tumorigénica de las CM no diferenciadas (pueden formar teratomas) cuando se implantan en individuos adultos. Por ello, es imprescindible que absolutamente todas las células que se vayan a trasplantar estén correctamente diferenciadas. El otro inconveniente es que ningún adulto tiene sus propias células embrionarias disponibles para su uso terapéutico, por lo que hay que recurrir a células de embriones alogénicos y, por tanto, no histocompatibles, con todas las limitaciones de los trasplantes de órganos (necesidad de inmunosupresión, etc.), o bien recurrir a la clonación terapéutica, que consistiría en transferir el núcleo de una célula somática del propio individuo a un oocito de una donante para dar lugar a un embrión, cuyas células podrían expandirse en cultivo para luego diferenciarlas hacia el linaje deseado. Se trata de un

procedimiento análogo a la clonación reproductiva, sólo que en esta última el oocito es transferido al útero para dar lugar a un individuo¹⁰. Este procedimiento es tremendamente ineficiente y poco conocido. De hecho, en las pocas especies en que se ha logrado, los individuos obtenidos de esta manera en su inmensa mayoría fallecen intraútero, y los escasos que no lo hacen padecen casi indefectiblemente el denominado *large offspring syndrome*, algo así como el «síndrome de la descendencia de gran tamaño»¹¹, caracterizado por un tamaño anormalmente grande de las placentas y los fetos. Además, los ratones generados mediante clonación reproductiva tienden a la obesidad, tienen más incidencia de tumores y de muerte prematura¹². Estas alteraciones son debidas, no a mutaciones genéticas, sino a fallos en la reprogramación epigenética de los núcleos transferidos a los oocitos. No hay que olvidar que los genes únicamente contienen las instrucciones codificadas, pero para decidir qué genes se expresan o se dejan de expresar en cada célula y en qué momento, también son importantes las influencias externas del microambiente, así como otros factores llamados epigenéticos, como el estado de metilación del propio ADN o el grado de acetilación de las histonas. Esta inestabilidad epigenética no sólo afectaría a los individuos clonados, sino también a las células ES que se utilizan para generarlos¹³. Además, desde el punto de vista de la histocompatibilidad, se ha descrito que ciertos polimorfismos en los genes mitocondriales, que seguirían siendo de la donante del oocito, podrían provocar diferencias antigénicas capaces de inducir respuestas inmunitarias en los receptores del trasplante¹⁴. Una posible vía para inducir tolerancia inmunológica consiste precisamente en el uso de un tipo de CM, las CM hematopoyéticas (CMH), pues no hay que olvidar que el sistema inmunitario se genera a partir de éstas. Se ha comprobado que el trasplante de CMH murinas purificadas a receptores alogénicos no genera rechazo inmunológico¹⁵, y que los quimerismos mixtos hematopoyéticos, tanto alogénicos como moleculares, se asocian con la tolerancia¹⁶⁻¹⁸. Así pues, el trasplante combinado de células hematopoyéticas y otro tipo de células o tejidos derivados de las mismas CM embrionarias podría utilizarse clínicamente con el fin de inducir tolerancia¹⁹.

A pesar de las enormes expectativas, la aplicación clínica de CM embrionarias se está topando con un sinfín de dificultades técnicas. Un concepto que cada día se tiene más claro es que la generación *ex vivo* de células con un fenotipo determinado (p. ej., de célula β) no implica necesariamente que funcionalmente o *in vivo* se hayan de comportar como verdaderas células β ; de hecho, hay evidencias experimentales en este sentido²⁰. Hay que tener en cuenta que la diferenciación *ex vivo* se realiza de forma un tanto empírica y artificiosa, mediante la aplicación de estímulos, citocinas y vías de señalización que pueden ser muy distintos de los que gobiernan la diferenciación que tiene lugar en un embrión normal.

La generación de las células β productoras de insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus es una de las aplicaciones más emblemáticas y deseadas de las CM embrionarias. El trasplante de islotes pancreáticos de cadáver reconstituye la capacidad de segregar la insulina de forma regulada pero requiere de un tratamiento inmunodepresor que evite su rechazo, por lo que sólo se aplica a pacientes que han de recibir dicho tratamiento por otros motivos (p. ej., en receptores de un trasplante renal). Dada la escasa disponibilidad de islotes de cadáver (son necesarios de 2 a 3 donantes para cada receptor), las CM embrionarias se perfilan como una fuente inagotable de progenitores capaces de transformarse en células β , tal como se ha descrito en célu-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9298601>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9298601>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)