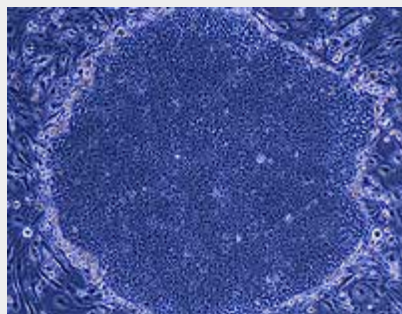


Los expertos españoles apuestan por mantener todas las líneas de investigación

Los grupos españoles de investigación en terapia celular no dan por concluida la clonación terapéutica. Defienden utilizar las distintas técnicas de obtención de células madre para ampliar el conocimiento, aunque reconocen que a partir de ahora se pondrá más énfasis en la reprogramación inducida

ÁNGELES LÓPEZ | ISABEL PERANCHO

«Cuando despertó, el dinosaurio todavía estaba allí». De la misma manera que en el 'minicuento' de Augusto Monterroso, los investigadores se enfrentan cada mañana a una gran 'bestia': desentrañar los engranajes de la biología humana. Conociendo esa 'maquinaria', la medicina regenerativa podría lograr uno de sus máximos objetivos; encontrar un tratamiento para enfermedades que no tienen cura como el Alzheimer o la diabetes. Aunque todavía están lejos, esta semana dos estudios han dado un paso más en ese camino. Sendos grupos científicos han reprogramado una célula adulta de la piel hacia un estadio inicial para después transformarla en diferentes tipos de tejidos. Y lo han hecho sin tener que recurrir al embrión o a las técnicas de transferencia nuclear, más conocidas como clonación terapéutica. La reacción de políticos y otros sectores de la sociedad no se ha hecho esperar y algunos ya apuntan que con este avance la clonación y la manipulación embrionaria quedan relegadas al cajón del olvido. Sin embargo, otros expertos discrepan y afirman que todavía resta mucho que aprender de estos procedimientos.



Células madre de la piel inducidas para ser pluripotenciales. / AP

Los trabajos publicados esta semana en las revistas 'Cell' y 'Science' han logrado resultados sorprendentes: reprogramar una célula adulta de la piel de una persona y devolverla a su estadio inicial para después transformarla en diferentes tipos de tejidos como el cardíaco o el nervioso. El procedimiento que han utilizado es similar, aunque no idéntico, y consiste en la inserción de cuatro genes en el núcleo de la célula. El proceso, que parece sencillo, no está exento de riesgos ya que para inocular el material genético se requiere el uso, a modo de vehículo transportador, de virus que quedan mezclados con el ADN celular. Esto, y el hecho de algunos de esos genes favorecen la formación de tumores, hacen de momento inviable el empleo de esta técnica como herramienta terapéutica en pacientes. Sin embargo, ya existen muchos grupos científicos que están trabajando en la búsqueda de una solución a esas limitaciones. De encontrarse, podría ser el fin de la clonación terapéutica, según afirman algunos expertos. No obstante, otros piensan que todavía se está lejos de esta meta y que, mientras tanto, será imprescindible el uso de todas las herramientas disponibles.

REPROGRAMACIÓN

El primero en abrir el debate ha sido el creador de la oveja Dolly, el profesor Ian Wilmut quien anunció que tiene previsto abandonar la técnica que empleó para duplicar los genes de este animal en favor del nuevo método de reprogramación inducida. Según este científico, con la clonación terapéutica se desperdicia demasiado material genético.

En nuestro país, existen opiniones enfrentadas en torno a la utilidad de seguir apostando por la transferencia nuclear. Carlos Simón, responsable del Banco de Células Madre Embrionarias del Centro de Investigación Príncipe Felipe, señala que se debe diferenciar bien las dos 'carreteras' de este

proceso. Por un lado, se inicia ahora la investigación para inducir la pluripotencialidad de una célula adulta, es decir, para reconvertir esa entidad y que pueda transformarse en cualquier tipo de tejido. En ese camino, «la célula madre embrionaria es el modelo que tenemos y es de un valor incalculable. Otra cosa es cómo hacemos para que estas células reprogramadas puedan aplicarse en la clínica», afirma. Hasta ahora el único modo imaginable era utilizar la segunda 'carretera', la clonación terapéutica, que permitiría evadir el problema del rechazo inmunológico cuando la célula se trasplante en el paciente.

A pesar de que, gracias a las células madre embrionarias, se pueden conseguir múltiples tejidos que podrían ser los sustitutos de aquellos que no funcionan en ciertas enfermedades, el problema del rechazo las hace inviables para su uso clínico. Por eso, en su momento, la clonación terapéutica abrió de nuevo la esperanza a una solución. Con la transferencia nuclear, los investigadores superarían el obstáculo porque utilizan el contenido genético de una célula adulta del propio enfermo y lo colocan en el citoplasma del óvulo de una donante. La tecnología hace el resto: consigue iniciar de nuevo el proceso y se forma un blastocisto (la fase temprana de un embrión) del que se extraerán células madre compatibles con el paciente. El problema es que esto todavía no se ha logrado en humanos, lo más cercano ha sido en primates.

¿Y qué utilidad tendría ahora recurrir a toda esta complicada maquinaria si ya se puede hacer este proceso reprogramando la célula adulta para convertirla en algo parecido a la embrionaria? Para Carlos Simón, el logro conseguido por los equipos de Shinya Yamanaka y de James Thomson «va a eclipsar la clonación terapéutica, pero no del todo porque esta última aún nos ofrece información importante».

De la misma opinión es José López-Barneo, director del Instituto de Biomedicina de Sevilla, quien explica que la técnica de la transferencia nuclear implica procedimientos costosos y éticamente problemáticos. «El procedimiento de inducción de la reprogramación celular consigue células con la misma carga genética que el paciente sin necesidad de usar óvulos ni embriones», afirma. Además, uno de los inconvenientes de la clonación terapéutica es la necesidad de utilizar óvulos. Debido a la escasa eficiencia de la técnica se requerirían cientos de ovocitos para conseguir un embrión del que poder extraer células madre para cultivo. «En cambio, con una biopsia de la piel conseguimos millones de células de una forma mucho más barata», sentencia el investigador de Sevilla. Pero para María José Barrero, investigadora del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona (CMRB), comparar el número de células necesarias con una u otra técnica es absurdo. «Son procedimientos muy distintos y no equiparables.

Además, en el momento en que estamos es muy prematuro para hacer comparaciones». En el centro catalán se quiere poner en marcha proyectos, que de ser aprobados por el Ministerio de Sanidad, estudiarán desde diferentes procedimientos cómo iniciar la reprogramación celular para comprender mejor ese proceso biológico.

HERRAMIENTAS

Estos proyectos se realizarán en colaboración con el Instituto Salk de California, donde también trabaja el director del CMRB, Juan Carlos Izpisua. «La combinación de todas las técnicas es importante porque nadie afirma ahora que la reprogramación de la célula de la piel es igual que la reprogramación que se consigue con la transferencia nuclear. Necesitamos modelos para comparar y seguir investigando para conocer cuáles son los factores clave de este proceso y cómo funcionan», declara. Para este investigador, de momento, es fundamental utilizar todas las herramientas disponibles.

Por este motivo, el CMRB va a desarrollar estos estudios sobre tres pivotes básicos. «Por un lado, estamos ya analizando cómo superar las limitaciones de la reprogramación de una célula adulta [sin utilizar virus y sin el riesgo de desarrollar tumores]. Otro aspecto de nuestro trabajo se centrará en la transferencia nuclear con ovocitos humanos y de vaca, y el tercero, reprogramar una célula utilizando otras vías distintas a las empleadas por los estudios publicados esta semana», explica Barrero.

Como aclara Angel Raya, coordinador científico del CMRB, la mezcla de estos instrumentos servirá para ampliar el conocimiento. «Con la reprogramación inducida, se manipulan millones de fibroblastos [células de la piel] y sólo una decena se transforman hacia un estadio inicial. En el laboratorio, con esa cantidad de células no podemos seguir lo que está pasando ni averiguar cómo mejorarlo. Nosotros queremos tomar sólo un fibroblasto humano y con otro tipo de virus o incluso con una proteína, aplicarle alguno de los genes empleados en los estudios mencionados. Una vez tengamos esto, lo insertaremos en el citoplasma del óvulo, con la técnica de la transferencia nuclear, y creemos que lo podemos lograr debido a la manipulación previa del fibroblasto. Además, al usar sólo una célula podemos seguir estrechamente qué es lo que pasa después».

Estos investigadores ya cuentan con los recursos para llevar a cabo todos estos proyectos. El paso previo, y todavía pendiente, será el visto bueno del Ministerio de Sanidad y Consumo. Pero, ¿que opina

el Gobierno sobre hacia dónde se deben dirigir los esfuerzos de la investigación española? Según el responsable de esta cartera, Bernat Soria, «aún estamos en una etapa de generar conocimiento. En este sentido, cualquier línea de investigación, siempre que sea de calidad contrastada, es complementaria del resto». Soria, que antes de acceder a la cartera de Sanidad estaba al frente del Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa, añade que «el Gobierno regula y financia, pero sigue las indicaciones de los comités éticos y científicos que nos indicarán la pertinencia o no de este tipo de estudios». En su opinión, los hallazgos conseguidos esta semana por Yamanaka y Thomson no son definitivos y no relegan a las células madre embrionarias a la trastienda de la ciencia. «Estos trabajos no hubiesen sido posibles sin el conocimiento previo adquirido a partir de la investigación con células embrionarias. Gracias a ellos, se sabe cuáles son los genes necesarios para reprogramar una célula adulta. Si ése es el objetivo, hay que seguir aprendiendo de las células embrionarias».

Ese criterio es compartido también por el director del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia, Rubén Moreno, quien afirma que hasta obtener una célula pluripotencial completamente apta para su uso en la clínica, las embrionarias se necesitarán como modelo. «Conseguido esto, probablemente ya no haría falta el uso de embriones o de transferencia nuclear. Pero hoy día, esta técnica sigue más vigente que nunca porque queremos saber los cambios epigenéticos, las alteraciones que se producen en la célula fuera del ADN y que hacen que se re programe y diferencie. Para comprobarlo, hay que hacer transferencia nuclear».

Este centro también tiene previsto realizar otro proyecto de investigación en el que se utilizará este procedimiento. De momento, están pendientes de la aprobación por parte de la Administración.

INCERTIDUMBRES

Agustín Zapata, subdirector general de Investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa del Instituto de Salud Carlos III, comparte la opinión de que los estudios con clonación terapéutica serán útiles para conocer los mecanismos que se ponen en marcha después de insertar el material genético en el óvulo. «No sé si se continuará trabajando con el mismo énfasis en la transferencia nuclear pero intentar crear células con esta técnica puede tener mucha utilidad, por ejemplo si se logra derivar células de pacientes con enfermedades monogénicas [ocasionadas por una única alteración genética]. Así se podrá conocer qué mecanismos han intervenido en ese proceso y buscar una solución», sentencia.

«La nueva técnica de reprogramación inducida es una herramienta más. Y es un avance muy importante desde el punto de vista conceptual. A partir de ahora, cada grupo reorientará sus trabajos a lo que estime más oportuno. Los datos de laboratorio son la punta de la investigación en este ámbito», añade.

Sin embargo, hasta que se puedan trasladar los logros obtenidos en el laboratorio a la clínica diaria pasará un tiempo, tiempo que ningún investigador está dispuesto a estimar. De momento, tanto Yamanaka como Thomson y el resto de científicos apuntan que la utilidad de la reprogramación inducida estará en los ensayos para probar numerosos compuestos y quizás acelerar el desarrollo de medicamentos y, por supuesto, su empleo en el estudio de los procesos biológicos humanos. «Con estos resultados, tenemos muchas esperanzas pero el trabajo que viene ahora va a ser muy duro. Es un momento tan inicial que no sabemos qué herramienta, si la transferencia nuclear o la reprogramación inducida, es más rentable ni en cuál debemos apostar los fondos. Es muy pronto para decirlo», señala Barrero.

Representa uno de los campos de desarrollo científico más fascinantes, revolucionarios y polémicos de la biomedicina. Sus objetivos son avanzar en el conocimiento de cuestiones como, por ejemplo, de qué manera una simple célula es capaz de generar un organismo completo y sobre cómo las células sanas reemplazan a las que se dañan o enferman. La aspiración es que una vez despejadas estas incógnitas, se puedan hallar formas de tratar enfermedades mediante lo que se conoce como **terapia celular** o **medicina regenerativa**. Al igual que ocurre en otras disciplinas científicas en expansión, los avances en la investigación con células madre se suceden a gran velocidad, un hecho que genera muchos interrogantes. Las siguientes líneas ofrecen respuesta a algunas de las dudas más frecuentes sobre este deslumbrante campo de la biología.

- ¿Qué son las células madre?

Aquellas con el potencial de convertirse en células de cualquier tejido del organismo. Forman parte del sistema de reparación celular y, teóricamente, pueden dividirse sin límite para reemplazar a otras durante toda la vida de una persona. Cuando una célula madre se divide, cada una de las que genera tiene la capacidad de permanecer como célula madre (no especializada) o de convertirse en una especializada (neurona, célula de la sangre, del tejido muscular...). A este último proceso se le denomina **diferenciación celular** y está dirigido por una serie de señales químicas regidas por diferentes genes.

- ¿Qué son las células madre embrionarias?

Las que proceden de un embrión de menos de una semana de vida (blastocisto). Se obtienen de la masa celular interna de embriones desarrollados en el laboratorio mediante técnicas de fecundación 'in vitro' que han sido donados con fines de investigación. Utilizando medios de cultivo adecuados, en unos meses se pueden obtener millones de células a partir de un pequeño número.

- ¿Y las células madre adultas?

Es una célula indiferenciada que se encuentra entre otras diferenciadas (especializadas) en un tejido o un órgano concreto del organismo adulto. Hay un número pequeño de ellas en cada tejido y pueden permanecer quiescentes (sin actividad) durante años hasta que se activan como respuesta a una enfermedad o una lesión. Tienen capacidad para autorrenovarse y para diferenciarse en otros componentes celulares del tejido u órgano donde se encuentren. Por ejemplo, los distintos tipos de células que componen la sangre proceden de las células madre de la médula ósea.

- ¿Cuál es la diferencia entre ellas?

Además de su origen (el de las embrionarias se conoce, pero la procedencia de las adultas no está claro), se distinguen por el número y el tipo de células especializadas a las que pueden dar lugar. Las embrionarias se pueden convertir en cualquier célula del organismo. Las adultas, habitualmente, se diferencian sólo en el tipo de células del tejido donde se encuentren, aunque existen ciertas células madre adultas pluripotenciales, capaces de generar estirpes celulares especializadas de tejidos distintos al de origen. Esta propiedad se conoce como **transdiferenciación** o **plasticidad**. Es precisamente la propiedad que dos grupos de investigación acaban de inducir 'artificialmente' al **reprogramar** células madre obtenidas de la piel para que se transformen en las de otros tejidos (neuronas del cerebro). Otra diferencia es que se pueden cultivar de forma relativamente sencilla grandes cantidades de células embrionarias, pero los métodos para expandir las adultas no están perfeccionados. Sin embargo, una ventaja potencial de las adultas es que se pueden emplear células obtenidas del propio paciente y reintroducírselas tras cultivarlas en el laboratorio. Esta opción eliminaría el riesgo de un rechazo por parte del sistema inmune del receptor, un problema que podría plantearse si se usaran células madre embrionarias procedentes de un donante.

- ¿Cuáles son sus potenciales aplicaciones?

Una de ellas es brindar información para determinar por qué una célula indiferenciada se especializa y sobre qué genes regulan las señales que rigen este fenómeno. Enfermedades como el cáncer o los defectos congénitos se producen por alteraciones en el proceso de división celular y de diferenciación. Conocer estos mecanismos podría dar respuestas terapéuticas a estas dolencias. Estas investigaciones también se pueden utilizar para estudiar el comportamiento de nuevas moléculas farmacológicas y acelerar su desarrollo. Pero quizá el campo que más expectativa genera es el de la denominada terapia celular. Las células madre capaces de diferenciarse en distintos tejidos podrían ser el sustituto a las donaciones de órganos y servir para tratar dolencias como el Parkinson, el Alzheimer, las lesiones medulares, el infarto cerebral, la enfermedad cardíaca, las quemaduras, la diabetes, la artrosis y la

artritis reumatoide.

- ¿Desde cuando se investigan?

Hace más de 20 años que los científicos conocen la manera de obtener células madre de embriones de ratones. De hecho, fueron muchos años de estudios pormenorizados, realizados con el material celular de roedores, los que permitieron que en 1998, por primera vez, se hallara la forma de aislar células madre a partir de embriones humanos y de cultivarlas en el laboratorio.

- ¿Cómo se dirige su crecimiento en un laboratorio?

Dejarlas crecer de forma espontánea no es una forma eficiente de lograr un tipo concreto de células . Por ello, el proceso de diferenciación se trata de controlar por distintas vías: modificando la composición química del medio de cultivo, alterando la superficie de la placa en la que se depositan las células o insertando genes que codifican órdenes específicas.