

Las esperanzas que el uso de células madre ha abierto para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades y las enormes dificultades, tanto técnicas como éticas, que quedan por resolver son explicadas por Juan Carlos Izpisúa Belmonte, Diego Rasskin y Ángel Raya, que dedican buena parte de su tiempo en el Instituto Salk (California) a trabajar en esta prometedora línea de investigación

### 3. LAS CÉLULAS MADRE

# La promesa de crear órganos humanos 'a la carta'



JUAN CARLOS IZPISÚA BELMONTE /  
DIEGO RASSKIN / ÁNGEL RAYA

El debate sobre la investigación en células madre se ha recrudecido en los últimos meses. Se ha convertido en uno de esos temas sobre los que hay que tener opinión, como sucede con el aborto, el cambio climático, la situación palestina o la existencia de Dios. La opinión de la sociedad va a resultar clave porque de ella dependerá el tipo de investigaciones que se permita realizar en este campo.

Las especiales facultades de las células madre ofrecen un marcado contraste con la finitud y fragilidad de nuestros cuerpos. La regeneración de nuestros órganos enfermos, la puesta a punto de los cuerpos cansados, el reciclaje de nuestros componentes más íntimos son sueños que podrían empezar a tomar forma en el futuro gracias a estas células capaces de dividirse de manera incansable y de convertirse en los tipos adecuados para cada reparación.

La estrategia sobre el futuro uso de células madre para reemplazar tejidos dañados constituirá un tratamiento paliativo: no se combatirá la causa de la enfermedad, sino su consecuencia. La alternativa que ofrecen las células madre frente a otros tratamientos permitirá que el diabético haga su vida normal sin necesidad de insulina; que el enfermo de insuficiencia hepática, cardíaca o renal no dependa de la aparición de un donante compatible; que los síntomas del enfermo de Parkinson, de Alzheimer o de esclerosis múltiple

mejoren o incluso se curen. Para que estas promesas se conviertan en realidad queda, sin embargo, mucho que andar. Por eso es necesario que no se apague el debate para llegar a un consenso sobre las bases científicas y éticas que permitan regular su uso.

#### Madre(s) sólo hay una

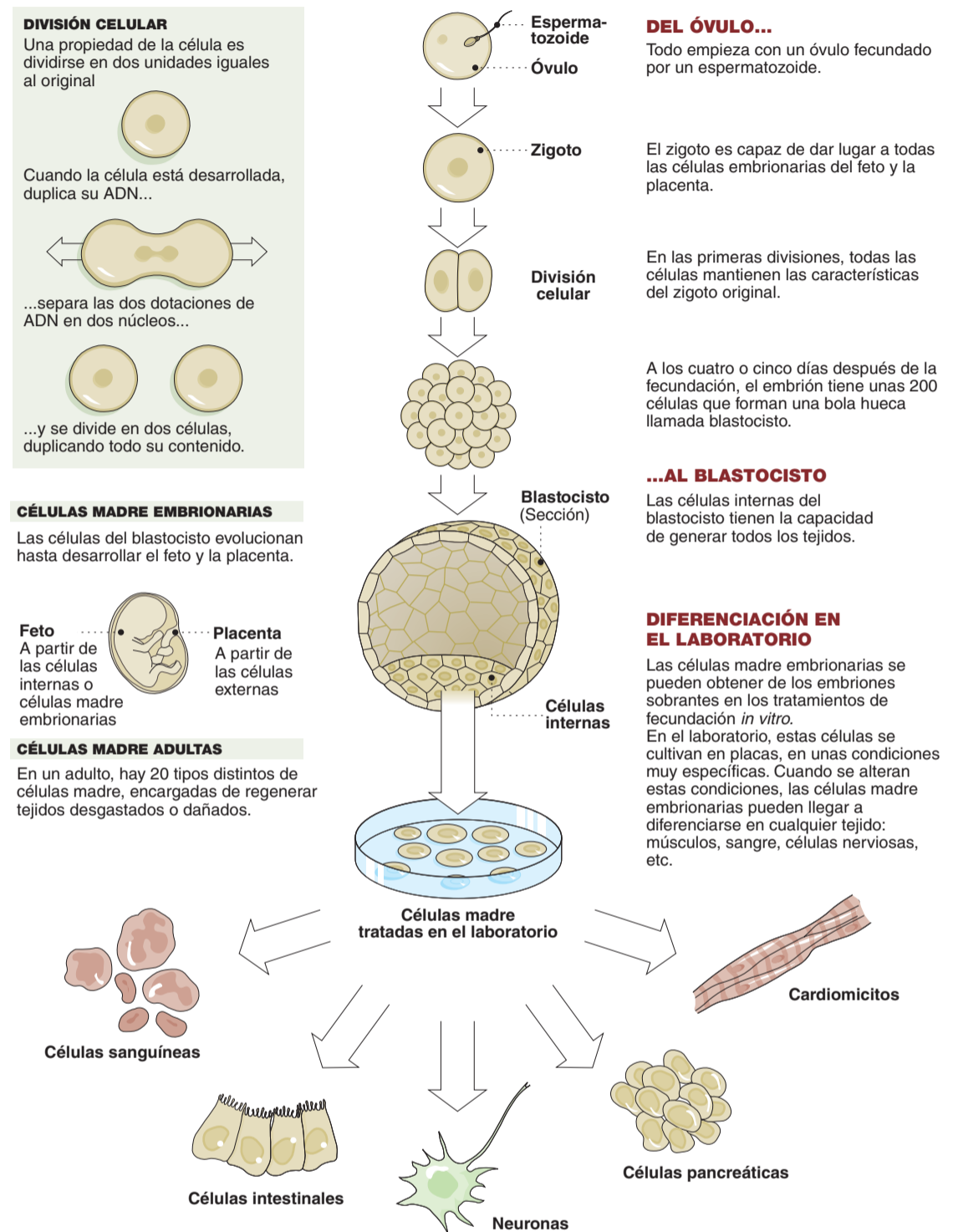
Una célula madre es una célula que cuando se divide es capaz de generar una célula igual a sí misma y otra diferente, más especializada. Esta definición, necesariamente vaga, engloba a cualquier célula madre, y las hay de muy diversos tipos. Una característica fundamental de las células madre es que pueden mantenerse (en el cuerpo o en una placa de cultivo) de forma indefinida. Puesto que al dividirse originan células idénticas a ellas mismas, siempre se mantiene una población de células madre. En otras palabras, son fuente inagotable de vida. Pero para entender exactamente de qué hablamos, a las células madre se les suele poner un apellido; así se habla de células madre embrionarias y de células madre adultas, dependiendo de su origen y su grado de especialización.

La célula madre por excelencia, la madre de los billones de células que forman un organismo, es el cigoto, que se forma cuando el óvulo de la mujer es fecundado por un espermatozoide del hombre. El cigoto es *totipotente*, capaz de dar lugar a todas las células del feto y la parte embrionaria de la placenta.

Conforme el embrión se va dividiendo, sus células van perdiendo esta propiedad de forma progresiva. Entre cuatro y cinco días después de la fecundación, el embrión tiene unas 200 células que forman una bola hueca, llamada blastocisto, cuyas células internas darán lugar al feto y las externas originarán la placenta. Aunque ya no son *totipotentes*, las células internas del blastocisto conservan la capacidad de generar todos los tejidos, por ello se denominan células

### LA MADRE DE TODOS LOS TEJIDOS

Las células madre son capaces de dividirse de manera prácticamente ilimitada y de convertirse en células de cualquier tejido. Su uso será una de las claves de la terapia celular.



Fuente: Elaboración propia

EL PAÍS

las madre *pluripotentes* o embrionarias.

Estas células madre embrionarias son la semilla de la discordia desde que se obtuvieron líneas celulares de origen humano en el año 1998, a partir de blastocistos y de fetos. Para conseguirlo hubo que solventar dificultades técnicas y, sobre todo, político-mora-

**La terapia celular puede resolver la gran limitación de los trasplantes actuales: la escasez de órganos. Las células madre se mantienen de forma ilimitada**

les, pues la obtención de estas células requiere la destrucción de embriones humanos. Cabe destacar, sin embargo, que los blastocistos eran sobrantes de tratamientos de fertilización *in vitro*, y los fetos procedían de interrupciones voluntarias del embarazo. El destino habitual de unos y de otros es el cubo de la basura.

#### Primero, investigar

La utilidad más inmediata de las células madre embrionarias humanas es la investigación, para analizar los factores que hacen que se especialicen y generen células del hueso, del músculo, del cerebro o de cualquier órgano o tejido del ser humano. El progreso en esta área promete ser rápido porque disponemos ya de muchas pistas gracias al estudio de otros mamíferos, fundamentalmente el ratón.

Sabemos, por ejemplo, que el que una célula madre se especialice depende de que *se enciendan* determinados genes y *se apaguen* otros. Descubrir si estos genes son los mismos que en otros animales,

## El potencial de las células madre adultas

EN UN INDIVIDUO ADULTO existen unos 20 tipos distintos de células madre, encargadas de regenerar tejidos en continuo desgaste (como la piel o la sangre) o dañados (como en el caso del hígado).

La capacidad de estas células madre para generar células especializadas es más limitada, por lo que se las denomina células madre *multipotentes* o adultas.

En los últimos tres años, diversos experimentos han mostrado que las células madre adultas son mucho más *potentes* de lo que pensábamos, capaces de generar un elevado número de tipos

de tejido. Por ejemplo, se han descubierto varios casos sorprendentes: células madre de la médula ósea, encargadas de formar la sangre, pueden diferenciarse en células musculares, vasculares y de hígado. Existen células madre en el cerebro que, además de originar los distintos tipos celulares que lo componen (neuronas y glía), son capaces de formar sangre y músculo.

Un reciente hallazgo cuestiona si esta *pluripotencialidad* de las células madre adultas es tal, o si, por el contrario, es únicamente un reflejo de su capacidad para unirse con otras células diferenciadas formando híbridos.

Si esto último fuera cierto, la utilidad de los tratamientos basados en células madre adultas se vería seriamente comprometida, ya que estas células híbridas, al ser producto de la fusión de dos células, contienen el doble de la dotación genética normal.

Todavía es pronto para determinar con seguridad cuál de estas situaciones es la que realmente se produce en nuestro cuerpo. Esta disparidad en la interpretación refleja lo novedoso de este campo de investigación y lo mucho que aún queda por comprender de la biología de las células madre.

o, si no es así, identificar los que desempeñan esta función en el hombre, nos proporcionará una información muy valiosa para comprender cómo se desarrolla un ser humano, cómo se altera el desarrollo de un embrión y aparecen malformaciones congénitas y cómo las células diferenciadas pierden su especialización e inducen la aparición del cáncer. Conviene recordar, sin embargo, que estamos hablando de años de investigación antes de que se desvelen estas incógnitas, y probablemente de décadas antes de que los resultados se materialicen en tratamientos para los pacientes.

La investigación y desarrollo de nuevos medicamentos es un área que se va a beneficiar pronto. Dada la capacidad de las células madre embrionarias de originar cualquier tipo de célula especializada, los nuevos fármacos se podrán ensayar en el laboratorio en una fase inicial, para comprobar su eficacia y su toxicidad, acelerando la fase previa a los estudios en animales y los ensayos clínicos en humanos.

Pero es la terapia celular la aplicación que más esperanzas ha generado para las células madre embrionarias. Debido a su capacidad para generar cualquier tipo celular, es teóricamente posible diferenciarlas en el laboratorio y producir las células necesarias para reemplazar las dañadas por una enfermedad.

#### Un nuevo tipo de trasplante

La terapia celular se basa en la idea general de los actuales trasplantes de órganos: sustituir estructuras dañadas por otras sanas. Una proporción elevada de las enfermedades es el resultado de la degeneración de un número limitado de células, que, sin embargo, tiene una repercusión manifiesta. Ejemplos de estas enfermedades son la diabetes de tipo I (en la que se destruyen células del páncreas especializadas en producir insulina) o el Parkinson (en la que degenera un tipo de células del cerebro).

La terapia celular solucionaría una de las grandes limitaciones de los trasplantes actuales: la escasez de órganos de donantes, pues las células madre se pueden mantener y dividir en cultivo de forma prácticamente ilimitada. Sin embargo, no se resolvería el otro gran inconveniente: el rechazo y la necesidad de tomar medicación inmunosupresora de por vida. Para solventar este problema, una posibilidad es la creación de bancos de células madre embrionarias, de entre las que se escogería el tipo más parecido al del paciente. Funcionaría como los bancos de órganos actuales, pero con la gran ventaja de que cada órgano (en este caso, cada línea de células madre) no se utilizaría una sola vez, sino que podría usarse de forma indefinida y para cualquier tipo de trasplante.

Antes de que estos tratamientos puedan aplicarse en pacientes tendrán que resolverse una serie de problemas claves. Entre ellos, que todavía no sabemos cómo hacer que las células madre embrionarias se especialicen en el tipo de célula que queremos. Numerosos laboratorios están intentando resolver esta cuestión, y, aunque los resultados son esperanzadores, la realidad es que se necesitan varios años de investigación hasta que se descubran los mecanismos que llevan a una célula madre a producir una célula especializada en particular.

Otra de las incógnitas a resolver es cómo se van a comportar las células trasplantadas en el paciente. Los experimentos con animales son prometedores y han demostrado que varios modelos de enfermedades humanas mejoran

## FRED 'RUSTY' GAGE

PROFESOR EN EL LABORATORIO DE GENÉTICA DEL SALK INSTITUTE

# “Las células madre reparan el cerebro adulto en todo momento”

**F**red Rusty Gage es profesor en el laboratorio de Genética del Salk Institute, y codirector, junto a Juan Carlos Izpisua Belmonte, del Programa de Investigación en Células Madre y Regeneración. Su interés se ha centrado, durante los últimos 30 años, en las enfermedades degenerativas que atacan al cerebro, y ha contribuido de forma clave al estudio de las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer, entre otras.

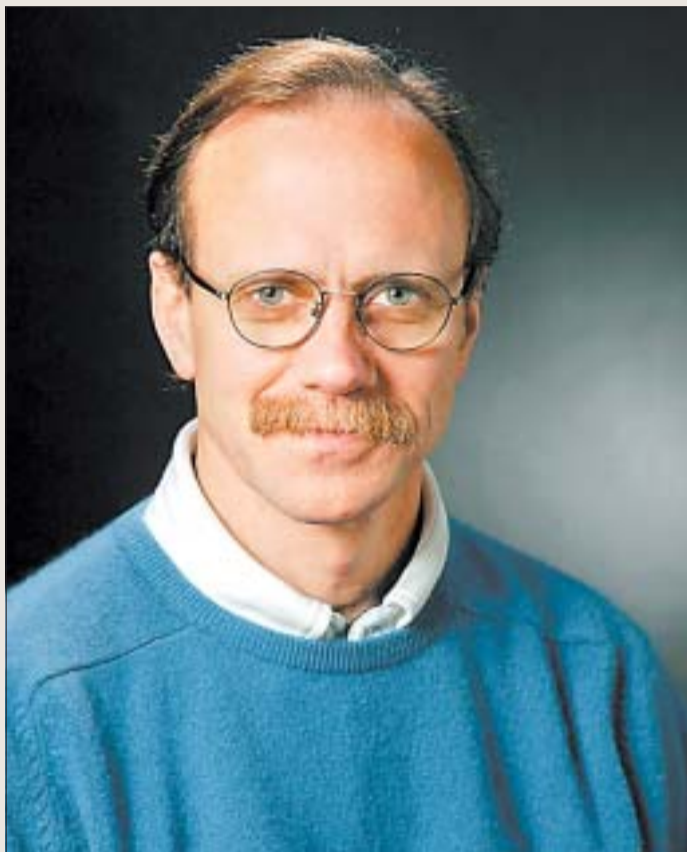
Su laboratorio fue de los primeros en identificar la existencia de células madre en el cerebro adulto, capaces de regenerar neuronas y glía, lo que ha supuesto un cambio radical en el modo de entender el cerebro y las posibilidades terapéuticas de las células madre para tratar las enfermedades neurodegenerativas.

**Pregunta.** ¿Hay células madre pluripotentes en un adulto?

**Respuesta.** Hasta el momento no hay evidencias de que persistan en el adulto, tal y como se definen clásicamente; es decir, células capaces de dividirse indefinidamente y originar cualquier clase de célula del cuerpo. Tampoco sabemos cuándo dejan de existir en el feto. En cambio, sí que hay células madre multipotentes en un adulto. La sorpresa es que existen células madre multipotentes en el cerebro adulto que nos acompañan toda la vida.

Están en dos zonas; en el hipocampo, que tiene que ver con la memoria y el aprendizaje, y en el bulbo olfativo. Estas células madre pueden originar cualquier tipo celular nervioso. Aunque no hay otras áreas del cerebro que tengan células madre, existen poblaciones de células que se dividen activamente, tanto en el cerebro como en la espina dorsal.

**P.** O sea, que la idea de



El investigador Fred 'Rusty' Gage.

que sólo contamos con las neuronas que teníamos al nacer y no las podemos reemplazar a medida que se mueren es falsa.

**R.** Bueno, es falsa en estas dos regiones que acabo de comentar, donde las neuronas reemplazan de manera muy regulada a las que van desapareciendo. No sabemos muy bien por qué ocurre esto, pero creemos que es un mecanismo para mantener un sistema eficaz de memoria y de adquisición de nueva información.

**P.** ¿Y las otras células que se dividen en el cerebro y en la espina dorsal?

**R.** Creemos que son iguales que las células madre multipotentes del hipocampo y el bulbo olfativo. La diferencia estriba en el ambiente local en el que están y que no les permite comportarse como tales. Si se las cultiva

*in vitro* pueden dar lugar a cualquier tipo celular nervioso.

Hay una reserva enorme de estas células en el cerebro, pero dentro de él no hacen nada en la mayoría de los casos. Nuestro objetivo es averiguar qué condiciones harían que se comportasen como células madre multipotentes.

**P.** En cualquier caso, el cerebro presenta poco potencial de regeneración si se compara con la piel, el hígado o la sangre.

**R.** Pienso que las células madre del cerebro adulto están reparándolo en todo momento. Lo que vemos con los traumas y las enfermedades degenerativas del cerebro son casos extremos, donde el sistema de reparación se desborda. Aunque es cierto que la capacidad de regeneración del cerebro parece ser

menor que la de otras partes del cuerpo humano, creo que existe una cantidad significativa de auto-reparación. Lo que queremos hacer es maximizarla, aumentarla y hacerla más eficiente.

**P.** ¿Cómo ve en el futuro el uso de las células madre para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas?

**R.** Soy optimista. Lo primero que necesitamos es tener suficientes líneas de células madre para poder trabajar, lo cual no es el caso en estos momentos. También tendremos que comprender por qué una célula madre se diferencia en una neurona y no en una célula del corazón, porque si vamos a usar para hacer trasplantes no sería bueno que aparecieran otros tipos celulares en el cerebro.

**P.** ¿Qué opina de las limitaciones impuestas en muchos países?

**R.** El problema es que mucha gente piensa que recoger células madre de un blastocisto que podría haberse implantado en un útero y formar un embrión es inmoral. Sin embargo, hay muchos más blastocistos en las clínicas de fertilidad que en los laboratorios y nunca se utilizarán para implantarlos en una mujer. Esas células pueden, desde luego, ser utilizadas para la investigación.

Creo que el problema es un choque entre las creencias religiosas y la ciencia, pero, aunque sean dos maneras distintas de ver el mundo, pueden integrarse. A largo plazo, las políticas de los distintos países se van a homogeneizar. Es posible que en estos momentos exista una separación entre unos países que son más permisivos que otros, pero creo que es temporal. El papel de la ciencia aquí tiene que ser claro, proporcionar información lo más objetiva posible para ayudar a que la sociedad tome una decisión.

o incluso se curan con el uso de la terapia celular.

La incertidumbre sobre la financiación pública de las líneas de investigación en células madre embrionarias humanas ha llevado a que muchos laboratorios vuelvan sus ojos hacia las células madre adultas. En los últimos tres años se han abierto nuevas puertas para su utilización y resulta evidente que las hemos subestimado al pensar que sólo tenían capacidad para generar un limitado número de tipos de tejido. A pesar de estos hallazgos, ni siquiera los científicos que han descubierto el potencial de las células madre adultas consideran que sea justificable dejar de estudiar las embrionarias.

Estas últimas presentan una serie de ventajas que las hace difícilmente reemplazables. En primer

lugar, no todos los tejidos de un individuo pueden generarse a partir de células madre adultas, pues sigue habiendo algunos (por ejemplo, el corazón) en los que todavía no se ha identificado su presencia. En segundo lugar, la obtención de células madre adultas de un paciente no es sencilla y no siempre va a ser posible. Por ejemplo, la obtención de células madre del cerebro sólo se ha logrado tras la extracción de fragmentos considerables del mismo (realizada por otros motivos, claro). También se pueden obtener del cerebro de donantes fallecidos, aunque su aplicación en trasplantes se ve limitada por los problemas de rechazo.

Por último, si aprendiésemos a hacer que una célula madre adulta *volviera hacia atrás* en el tubo de ensayo y se convirtiera en una célula madre embrionaria, ya no

**El principal problema es que todavía no sabemos cómo hacer que las células madre embrionarias se especialicen en el tipo de células que queramos**

necesitaríamos de estas últimas. Hasta que eso suceda, y para que eso suceda, la única forma viable de investigar las diferencias entre ambos tipos celulares es partir de células madre embrionarias.

El debate ético en la investigación de terapias celulares tiene que incluir la inquietante posibilidad de que este tipo de tratamientos aumente aún más las abismales diferencias entre los cuidados médicos que se dan en los países desarrollados y en vías de desarrollo. Quizá seamos capaces de encontrar la llave de una vida más larga y más saludable. Pero ello no nos hará mejores, a menos que sepamos democratizar el acceso a unas terapias que prometen ser la próxima gran revolución biomédica de nuestro tiempo, comparables en importancia al uso de los antibióticos y las vacunas.