

CÉLULAS MADRE: LA TERAPIA DEL FUTURO (II)

María D. Cuenca-López(#), José Becerra (§) y José A. Andrades (†)

(#) *Becaria postdoctoral*, (§) *catedrático* y (†) *profesor titular del Departamento de Biología Celular, Genética y Fisiología: Laboratorio de Bioingeniería y Regeneración de Tejidos (LABRET). Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga (UMA).*

Después de una breve introducción a las células madre y la situación legislativa en nuestro artículo del anterior número de esta revista [núm. 114, pp. 3-4], pasamos a referir cuáles son las aplicaciones principales de estas células madre y la situación en España respecto a los grupos de investigación en materia.

Algunas aplicaciones de las células madre

Dadas las características de autorrenovación y plasticidad de las células madre, se plantean tentadores posibles usos de las mismas. En cuanto a la investigación básica se refiere, los estudios con las células madre embrionarias humanas pueden proporcionar información para comprender los complejos procesos que tienen lugar durante el desarrollo embrionario; este conocimiento podría ayudar a prevenir las enfermedades con una base genética u ocasionadas por malformaciones congénitas. Otra aplicación consiste en el ensayo de nuevos medicamentos antes de ser probados en voluntarios humanos, y también reducir el número de procedimientos experimentales previos en los modelos animales.

No obstante, y sin lugar a duda, la aplicación potencial de las células madre humanas que ha creado mayores expectativas, estableciéndose como la gran esperanza terapéutica del nuevo siglo, ha sido su uso en la reparación de tejidos u órganos dañados. Aquí entramos en el ámbito de la ingeniería tisular, que se puede definir como la utilización de las células y los factores bioactivos, combinados o no con biomateriales de soporte, para reemplazar los tejidos u órganos dañados o enfermos. Es lo que se ha venido a denominar Medicina Regenerativa. En teoría, esta novedosa concepción médica constituye una gran esperanza para determinadas enfermedades neurodegenerativas, como el Parkinson o el Alzheimer, las lesiones nerviosas medulares, determinadas enfermedades esqueléticas, artritis, cardiomiopatías y diabetes, entre otras.

Para lograr una terapia celular con éxito, se deberían dar las siguientes condiciones: a) ser capaces de hacer proliferar *in vitro* las células madre elegidas; b) promover su diferenciación precisa al tipo celular deseado; c) posibilitar su traslado en biomateriales adecuados, en su caso, para lograr una inserción e integración en el tejido dañado; y por último, d) su correcto funcionamiento dentro del mismo, o sea, su integración funcional.

En la mayoría de los casos, la consecución de estos objetivos depende de la complejidad del órgano «a fabricar»; así, están más evolucionados en aquellos órganos más sencillos como son la piel o el cartílago, que precisan de un bajo o nulo aporte vascular directo para su

funcionamiento, habiéndose implantado ya empresas que comercializan tejidos de este tipo. Existen bioproductos aprobados en EEUU para uso clínico que son derivados de la piel y del cartílago. Unos son un sustituto de la piel hecho con células de la dermis sobre un polímero biodegradable, que se puede usar como una cubierta protectora temporal en las quemaduras de segundo y tercer grado. Otros productos, todavía en fase de ensayos clínicos, están previstos para el tratamiento de las úlceras de los diabéticos. Se fabrica cultivando fibroblastos de la dermis humana sobre un polímero sintético de material bioabsorbible. Las células se estimulan y producen colágeno, proteínas estructurales y factores de crecimiento. Se puede encontrar un sustituto que consta de dermis y epidermis que se ha aprobado para tratar úlceras que no curan espontáneamente. El producto está formado por una capa de células dérmicas y epidérmicas obtenidas a partir de prepucios obtenidos en la circuncisión. También se ha aprobado un producto para reemplazar el cartílago articular dañado de la rodilla. La empresa que lo fabrica toma condrocitos autólogos (es decir, del propio paciente) y los hace crecer en una matriz biodegradable que se implanta en la rodilla del enfermo. Otra empresa está desarrollando una mezcla inyectable de condrocitos autólogos y de polímero de hidrogel. Su indicación está prevista para el tratamiento del reflujo vesicouretral, un defecto congénito de la vejiga urinaria de los niños, que es el responsable de la incontinencia por estrés en las mujeres.

Sin embargo, a pesar de todos estos prometedores avances, la fabricación de órganos más complejos, como un hígado o un pulmón, o la curación de la diabetes o el Parkinson, se encuentra aún lejos del alcance en un futuro próximo.

La situación actual en España

La comunidad autónoma de Andalucía ha desarrollado un papel pionero en la investigación con células madre, pues fue en mayo de 2002 cuando Andalucía se pronunció por vez primera a favor de los ensayos con células madre embrionarias con fines terapéuticos. Esta posición se ha reforzado con el nacimiento de la Red de Terapia Celular Europea (*The European Stem Cell Network*) en Sevilla el 12 de noviembre de 2004. Dicha organización, que pretende aglutinar a todos los científicos europeos que se encuentran trabajando en este campo de investigación. Esta red pretende incentivar la promoción de la investigación con las células madre —ya sean adultas o embrionarias— e influir sobre las decisiones legislativas de la Unión Europea al respecto.

A nivel nacional se encuentra la Red de Terapia Celular Española, creada por el Instituto de Salud Carlos III en el seno del Ministerio de Sanidad y Consumo, y trata de aplicar la terapia celular en diferentes modelos experimentales. Entre ellos se encuentra el equipo que dirige el Dr. López-Barneo en Sevilla, cuyo grupo investiga en la terapia celular aplicada a la enfermedad de Parkinson. Esta enfermedad también la investiga el grupo liderado por la Dra. Fariñas en Valencia. El grupo del Dr. Alberch en Barcelona investiga con modelos de enfermedad neurodegenerativa (corea de Huntington). En Sevilla, nuevamente, se encuentra el grupo dirigido por el Dr. Bernat Soria, en modelos de diabetes. El Dr. García-Sancho lidera en Valladolid al grupo de investigación centrado en modelos de infarto de miocardio. A esta red pertenece también nuestro grupo, que investiga en el campo de las patologías óseas y articulares.

Mirando hacia el futuro

A pesar del atractivo y esperanzador uso potencial de las células madre como terapia para el tratamiento de multitud de enfermedades, hoy por hoy la aprobación para su uso clínico en determinadas enfermedades, está muy lejos de la realidad.

Actualmente existen en nuestra sociedad muchas personas con enfermedades del cartílago y los huesos, como son la artritis, la lesión de los discos articulares o intervertebrales, las fracturas que no consolidan o la pseudoartrosis, así como la necesidad de reemplazar grandes pérdidas de masa ósea por accidentes, entre otras. El procedimiento clínico diario precisa del tratamiento con autoinjertos (del propio paciente) o aloinjertos (de otro individuo); ambos presentan problemas que limitan su uso, como son la morbilidad que conlleva su extracción del paciente en el caso del autoinjerto, y el rechazo o la baja capacidad de regeneración ósea en el caso del aloinjerto. La terapia celular, utilizando células precursoras condro/osteogénicas, evitaría estos problemas, constituyendo una atractiva alternativa clínica de las enfermedades óseas.

Esta «terapia del futuro» ofrece grandes ventajas: aparte de poder regenerar un tejido u órgano dañado, elimina todos los problemas de rechazo que existen actualmente en el trasplante de órganos, ya que se utilizarían las células madre del propio individuo para regenerar la estructura dañada. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, para una aplicación prometedora y segura de estos avances biomédicos en los seres humanos, se necesitan numerosos estudios de investigación con animales y alcanzar un conocimiento de estas células mucho mayor de lo que se tiene actualmente. Es necesario estudiar muchos factores que actúan durante el desarrollo de los organismos y que hacen que estas células se comporten de una manera determinada, para así reproducir tales condiciones *in vitro*. La aplicación de este tipo de terapia bajo el desconocimiento podría ocasionar serios problemas al paciente como, por ejemplo, el desarrollo de tumores, dado el gran poder de proliferación que poseen estas células.

Aunque todo el mundo científico está de acuerdo en la necesidad de ser cautelosos antes de iniciar estudios clínicos con células madre, existen matices entre unos y otros. Mientras que unos proponen esperar los próximos cinco años para estar seguros a la hora de introducir las células madre con fines reparativos, otros piensan, sencillamente, que es necesario saber mucho más sobre la biología básica de las células madre humanas, y responder las preguntas todavía sin respuesta, antes de explotar su valor terapéutico, independientemente de los años que deban transcurrir.

Como vemos, el debate está servido. Ahora bien, con una investigación sensata, honesta y de calidad, apoyada por unos gobiernos que revisen exhaustivamente los programas de investigación de cada país junto con un alto grado de información y transparencia hacia la sociedad, nos encontraremos más cerca de ese futuro próximo en el que las posibilidades que ofrecen las células madre tengan más de realidad que de ciencia ficción.

EL ORIGEN Y LA EVOLUCIÓN DE LOS COMPLEJOS HOMEBOX

Ramón Muñoz Chápuli

Catedrático del Departamento de Biología Animal, Universidad de Málaga.

Las «instrucciones genéticas» para construir un animal no pueden ser sencillas. El problema se complica aún más cuando consideramos en su conjunto la complejidad de las instrucciones necesarias para construir toda la ingente diversidad del reino animal, desde las esponjas hasta los vertebrados, desde los moluscos a los nemertinos, o desde los insectos a los equinodermos. Por eso constituyó una noticia tranquilizadora, además de una auténtica sorpresa, el descubrimiento de que determinados grupos de genes muy concretos participaban en las primeras etapas del desarrollo de todos los animales. De alguna forma, este descubrimiento suponía la simplificación, al menos parcial, de un problema abrumador. Estos genes

eran los llamados *Hox*, y pertenecían a una gran familia de genes codificantes de factores de transcripción (los genes *Homeobox*), caracterizados por poseer un dominio común de 60 aminoácidos, el llamado «homeodominio», a través del cual estas proteínas interactúan con el ADN. Los genes *Hox* contribuyen al establecimiento de un patrón espacial a lo largo del eje anteroposterior del animal. Es decir, determinan lo que será «anterior», «medio» o «posterior» y, en los casos en los que existe metamería (existencia de elementos corporales repetidos, como los segmentos de los artrópodos o nuestros somitos embrionarios), los genes *Hox* participan en el establecimiento de su identidad. Por eso, determinadas mutaciones en los genes *Hox* hacen que un