

CÉLULAS MADRE: LA TERAPIA DEL FUTURO (I)

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), Universidad de Málaga.*

¿Qué son las células madre?

Las células madre, o más correctamente células troncales (denominación más estricta, traducida del inglés *stem cell*), se distinguen de cualquier otro tipo celular en las siguientes características: en primer lugar, poseen capacidad de dividirse para originar nuevas células madre (lo que se conoce como autorrenovación), constituyendo por tanto una fuente de estas mismas células; en segundo lugar, poseen la potencialidad de diferenciarse, bajo determinadas condiciones, hacia distintos linajes celulares (lo que se conoce como plasticidad), como por ejemplo: células neuronales, hepáticas, epiteliales, musculares, óseas, etc.

Las células madre participan activamente en el desarrollo embrionario pero también continúan presentes en los organismos adultos. En general, se pueden clasificar en tres tipos:

a) Células madre **embrionarias**, que son aquellas que constituyen la masa interna del blastocisto temprano (de 4-5 días en el caso del humano). Estas células pueden diferenciarse en los diferentes tipos celulares procedentes de cualquiera de las tres hojas blastodérmicas: ectodermo, endodermo y mesodermo.

b) Células madre **germinales** o **fetales**, que tienen parecidas potencialidades que las anteriores y que pueden encontrarse en la llamada cresta gonadal de los fetos humanos de 5 a 10 semanas. De ellas se derivarán las células gaméticas durante la vida fértil del individuo.

c) Células madre **somáticas** o **del adulto**, que se encuentran en el individuo adulto durante toda su vida postnatal y son capaces de responder a estímulos regenerativos e iniciar un proceso de autorrenovación, tras el cual algunas de ellas son capaces de diferenciarse hacia linajes especializados, propios del tejido en el que se encuentran, es decir, de la misma hoja blastodérmica de la que procede el órgano que las alberga.

Según la plasticidad de las células madre, éstas pueden ser totipotentes, pluripotentes o multipotentes. Las **totipotentes** son aquellas capaces de originar un individuo adulto completo. Sólo las células en una fase muy temprana del embrión (por ejemplo, las células de la mórula) poseen esta capacidad. Las **pluripotentes** son de capacidad más restringida, pues pueden originar cualquier tejido u órgano, excepto los anejos embrionarios y, por tanto, no pueden dar lugar a un individuo adulto completo. Estas células se encuentran en la masa celular interna del blastocisto, nombre que recibe el embrión en una fase temprana de su desarrollo, antes del anidamiento o implantación intrauterina. Y las **multipotentes**, que están

presentes en diferentes tejidos u órganos del organismo adulto, a diferencia de las anteriores que sólo aparecen en el embrión. Son capaces de originar diferentes tipos celulares, aunque restringido a la hoja blastodérmica de la que procede el tejido en el que se encuentran.

Como fuente de células madre en el individuo adulto destaca la médula ósea (MO), donde se encuentran células que van a generar todos los tipos celulares de la sangre y del sistema inmunitario (proceso denominado hematopoyesis). En la MO radican también las células que no participan en la formación de la sangre, sino que son capaces de originar células mesenquimales (proceso conocido como mesengénesis). No obstante, existen otras fuentes de células madre en muchos otros órganos del cuerpo humano como, por ejemplo, las aisladas de la piel, la grasa subcutánea, el músculo cardíaco y esquelético, el cerebro, la retina, el páncreas, etc. Otra fuente de células madre interesante es el cordón umbilical de los recién nacidos, cuya potencialidad podría encontrarse entre la de las células embrionarias y las del individuo adulto.

Hasta ahora, ha existido la creencia generalizada de que estas células madre específicas de órgano en el adulto se limitan a generar sólo los tipos celulares de la hoja blastodérmica de la que procede el tejido donde se encuentran: son células multipotentes. Sin embargo, la reciente publicación de numerosos estudios ha hecho cambiar esta visión de las células madre específicas de órgano, lo que hace evidente que células madre adultas procedentes de cualquier tejido pueden diferenciarse a células y tejidos de otras localizaciones y estirpes distintas. Estos experimentos han demostrado que las células madre de un adulto, cultivadas y sometidas a ambientes distintos a los habituales, pueden reprogramarse (proceso conocido como transdiferenciación) y dar lugar a otros tipos celulares que hasta ahora se pensaba que eran incapaces de generar. Es decir, ya no serían multipotentes, si no pluripotentes. Si esto es así, se podría decir que no existe una diferencia esencial entre la célula madre embrionaria y la del adulto.

Aspectos legales de la utilización de las células madre

A pesar de la capacidad de las células madre adultas multipotentes, que incluso podrían desdiferenciarse como se ha señalado anteriormente y convertirse en una célula pluripotente, no cabe duda que el potencial regenerador de una célula madre embrionaria va a ser siempre superior; esta es, en principio, la justificación que sustentan los defensores de la investigación con células madre embrionarias humanas, las causantes de no poca polémica social, ética y legal.

A finales de 1998, el Dr. James Thomson publicaba un trabajo en el que, por primera vez, se anunciaba la generación de líneas celulares estables a partir de células madre embrionarias humanas, algo que muchos años antes se había conseguido en ratones. A partir de aquí, surgió el dilema ético que representaba la utilización de los embriones humanos con fines científicos. La polémica dio lugar a un extenso debate donde cada estamento social tomó una postura basada más en la creencia y el interés personal que en la nueva realidad científica.

Actualmente, la Unión Europea no cuenta con una legislación común sobre la producción y el uso de células madre procedentes de embriones humanos. La Convención Europea para la Protección de los Derechos Humanos y de la Dignidad del Ser Humano prohíbe explícitamente la «creación de embriones humanos para fines de investigación». Sin embargo, esta norma no es vinculante y cada país tiene autonomía para legislar, con los reglamentos y marcos éticos que considere adecuados, sobre la investigación con células madre embrionarias humanas. Así, la legislación sobre la utilización o no de los embriones humanos con fines científicos está en continua evolución, y la situación actual es distinta en los diferentes países.

Existen países más permisivos en el uso de las células madre embrionarias, como Suecia, Reino Unido, Finlandia, Grecia, los Países Bajos o España, y otros que se muestran más reticentes, como es el caso de Alemania, Irlanda o Dinamarca. A modo de ejemplo, hay que señalar que, en Alemania, el uso de los embriones en la investigación médica es ilegal desde que entró en vigor en enero de 1991 la Ley de Protección del Embrión. En determinadas circunstancias, sí permiten importar células madre de otros países para los proyectos de investigación especiales. Una postura contraria ha sido la adoptada por Reino Unido que, desde 2001, permite el uso de embriones para la investigación de enfermedades graves y sus respectivos tratamientos, así como la propia producción de embriones humanos con fines científicos. Desde 2001, también se permite la clonación terapéutica, proceso que se basa en extraer el núcleo de un célula somática cualquiera e introducirla en un óvulo enucleado para constituir así un cigoto, el cual irá evolucionando y cuyas células se podrán utilizar con fines terapéuticos, es decir, para la curación de enfermedades graves del individuo que aportó el núcleo celular. Sí está prohibida, como en todo el mundo, la implantación de un embrión humano clonado por dicho procedimiento en el útero de una mujer, lo que se conoce como clonación reproductiva.

En cuanto a la situación en España, la legislación sobre el uso de las células madre ha sufrido una evolución importante en los últimos años. En el momento de la publicación de los llamativos resultados de Thomson, regía en España la Ley 35/1988 de Técnicas de Reproducción Humana

Asistida, que prohibía la utilización de embriones humanos excedentes de los programas de fertilización *in vitro* (FIV), criopreservados en bancos autorizados, una vez pasados cinco años. Esto planteaba el problema de qué hacer con esos embriones sobrantes no utilizables para el fin que se habían creado; es decir, ¿debían ser desechados o bien ser utilizados para investigación, ya que estos embriones nunca se implantarían pasados los cinco años reglamentarios?. Cabe destacar que el gobierno andaluz fue uno de los primeros de Europa en legislar sobre el uso de las células madre con fines terapéuticos. Así, en octubre de 2003 se aprobó la Ley que regulaba el uso de los preembriones sobrantes de las técnicas de fecundación *in vitro* (FIV) no viables para la reproducción asistida, y se creó el Comité Regional de Ética, encargado de autorizar los proyectos de investigación tras un análisis exhaustivo de los mismos. Más tarde se aprobó la ley estatal 45/2003, que modificaba la anterior ley de 1988; este nuevo documento no recogía cambios sustanciales pero permitía la utilización de los embriones congelados excedentes como fuente de células embrionarias humanas. Sin embargo, limitaba el número de ovocitos y el de embriones a implantar a tres, en ambos casos, en las mujeres que se sometieran a programas de FIV.

Después de un largo proceso de informes y un amplio debate social, el 6 de mayo de 2005 el Consejo de Ministros aprobó el envío a las Cortes del proyecto de Ley de Reproducción Asistida. Con ella se eliminaba la limitación de los ovocitos a fecundar y tampoco se establecía una edad límite para someterse a las técnicas reproductivas. Como se preveía, se sigue prohibiendo la clonación humana con fines reproductivos y se deja para otra ley, la de Investigación en Biomedicina, ahora en discusión, la regulación de la clonación con fines terapéuticos. El texto generaliza la posibilidad de investigar con preembriones sobrantes, para lo que se requiere un consentimiento informado previo de los progenitores. Esta medida suprime la limitación establecida en la ley de 2003, que sólo permitía investigar con los embriones sobrantes que hubieran sido congelados.

En países como EE. UU., por el contrario, no sólo se prohíbe rotundamente la clonación humana, tanto para fines reproductivos como terapéuticos, sino que prohíben el uso de las células embrionarias humanas de cualquier origen con fines científicos. Sostienen que cualquier normativa que permita el uso de las células embrionarias constituiría un gran obstáculo para el avance basado en el uso de células madre adultas, capaces de generar cualquier tejido. La investigación con las células madre embrionarias humanas en este país corre a cargo exclusivamente de las empresas privadas. A pesar de lo anterior, y como claro ejemplo de contradicción social y política, en el estado de California se permite la investigación con células madre embrionarias.