

# AVANCES EN MEDICINA REGENERATIVA

Julio Coll Morales

Además de los autotrasplantes de médula ósea para tratamiento de leucemias y de piel para regeneración de quemaduras, existen nuevas técnicas y avances clínicos muy recientes en medicina regenerativa. Los principales protagonistas son las células madre, las automedicinas vivas del siglo XXI. Por ejemplo, se están poniendo a punto trasplantes de células madre procedentes de grasa subcutánea para cicatrización de fístulas, de médula ósea para reconstruir hueso en fracturas, de córneas sanas para curar las enfermedades, de músculo o de médula ósea para regenerar corazón infartado, de cartílago sano para corregir desgastes de menisco en la rodilla, etc. También se está extendiendo el uso de células madre procedentes de cordones umbilicales sobre todo para curar leucemias. Al contrario que las células madre de origen embrionario, en ninguno de los casos han existido rechazos, ni han aparecido tumores. Recientemente se han podido inducir células madre de tipo embrionario a partir de células de tejidos adultos (premio Nobel de 2012), lo que abre horizontes insospechados hasta ahora. Aunque todavía es un desafío enorme, no exento de dificultades y problemas técnicos, se puede empezar a pensar

que para cada enfermedad degenerativa podría encontrarse en el futuro una «medicina viva» regenerativa.

#### ¿QUÉ ES LA MEDICINA REGENERATIVA?

La medicina regenerativa se basa en la utilización de la capacidad de regeneración de algunos tejidos para curar daños o destrucciones celulares en otros tejidos.

Todos poseemos y experimentamos regularmente esta capacidad en algunos casos, como por ejemplo en la piel cada vez que sufrimos una herida: después de una herida la piel se abre, sangramos y nos duele, pero con un poco de tiempo la herida cicatriza y la piel se vuelve a cerrar. Lo mismo ocurre en muchos de nuestros órganos internos. Además, en la naturaleza existen especies biológicas cuya capacidad de regeneración es incluso más poderosa. Por ejemplo, todos conocemos la capacidad que tienen las lagartijas para regenerar su cola completamente, incluidos su piel, huesos, nervios y músculos. La capacidad de regeneración de los tejidos es debida a la existencia de células madre capaces de reconocer los daños y reponer precisamente las células que se han dañado.

#### ¿QUÉ SON LAS CÉLULAS MADRE?

Las células madre son aquellas células que tienen capacidad de dividirse y diferenciarse. El cuerpo humano, así como el de todos los animales y plantas, está compuesto por células. Concretamente, cada cuerpo humano adulto está formado por unos 10 millones de millones de células pertenecientes a unos 150 tejidos o tipos diferentes. Los tejidos están agrupados en unos 30 órganos distintos.

Los tipos celulares (neuronas, eritrocitos, linfocitos, células epiteliales, adipocitos, etc.) se forman después de muchas divisiones a partir de una única célula totipotencial: el cigoto inicial generado inmediatamente después de la fecundación. Pero no solo se forman por división (de una célula se obtienen dos células hijas iguales), sino que también se forman por diferenciación: de una célula se obtienen dos células hijas diferentes. En este último caso, solo una de ellas conserva la capacidad de división mientras que la otra se especializa en una función concreta según su tejido. Por lo tanto, las células madre que conservan la capacidad de dividirse pueden también diferenciarse más adelante. Las células madre, por lo tanto, son células que conservan en mayor o menor medida su capacidad de división y de diferenciación, mientras que la mayoría de las células de los tejidos de nuestro cuerpo llega un momento en el que cesan de dividirse.

#### ¿CUÁNTOS TIPOS DE CÉLULAS MADRE EXISTEN Y DÓNDE ESTÁN?

Las primeras 8-16 células generadas a partir de la célula inicial de cada cuerpo humano son totipotenciales. Es decir, cada una de ellas contiene toda la información para dar lugar a un nuevo ser, a un individuo distinto pero con la misma información genética, a un gemelo.

Más adelante en el desarrollo embrionario se va restringiendo la totipotencialidad. Van apareciendo poco a poco células madre pluripotenciales y finalmente células madre multipotenciales que se van diferenciando en cada uno de los tipos que forman los tejidos. En casi todos los

tejidos adultos sobreviven unas pocas células madre adultas para reparaciones naturales (cicatrización de heridas, reposición de epitelios, formación de células de la sangre, etc.). Por ejemplo, en la médula ósea, una de cada 10.000 son células madre capaces de originar los 5-6 tipos celulares de la sangre, o al menos eso se creía hasta hace poco. Y es que según los últimos avances se ha demostrado que existen células madre prácticamente en cualquier tejido humano adulto: corazón, cerebro, hígado, piel, etc. Además parece que son «más multipotenciales» de lo que se había considerado hasta hace pocos años.

En los primeros años setenta se terminaban de estudiar las capacidades proliferativas y de diferenciación de las células madre de la médula ósea adulta. En los libros se mencionaban además las células madres cuya existencia se suponía en los distintos tipos de epitelios adultos dada su capacidad de regeneración habitual y poco más. Nadie pensó entonces que además existían células madre repartidas en cada órgano del cuerpo del adulto. En los últimos años cada vez son más numerosos los ejemplos de células madre adultas que se proponen como candidatos ideales para medicina regenerativa. Su potencial se basa en la capacidad de diferenciación y expansión, la no aparición de tumores y el que no presentan problemas éticos o legales relevantes.

Por otra parte, y como se ha mencionado antes brevemente, las células madre adultas están apareciendo en tejidos donde ni se sospechaba su existencia. Un ejemplo es la presencia de células madre en el cerebro. En el cerebro adulto de mamíferos se han descubierto células que durante toda su vida están proliferando y dando lugar tanto

a neuronas como a otras células del cerebro. Estas células se han descrito también en el cerebro humano, rompiendo con uno de los «dogmas» de la neurociencia que proponía que después del nacimiento no se generaban nuevas neuronas. El descubrimiento de estas células madres en el cerebro adulto ha abierto expectativas hasta hace poco tiempo impensables y que se están investigando activamente: ¿Se podrían utilizar en trasplantes para paliar enfermedades que afectan al cerebro? ¿Podemos modificar estas células para generar diversos tipos de neuronas? ¿Pueden estas células migrar por el cerebro? ¿Hay células madre en otras partes de los tejidos nerviosos? ¿Se podrían utilizar para tratar las terribles secuelas de los tetrapléjicos?

#### ¿QUÉ SON LAS CÉLULAS MADRE PLURIPOTENTES INDUCIDAS?

Las novedosas células madre pluripotentes inducidas (abreviadas iPS, por sus siglas en inglés: «induced Pluripotent Stem») son un tipo de células madre derivadas artificialmente de células no pluripotenciales. Se denomina reprogramación a esta desdiferenciación. Se ha demostrado que las células iPS son idénticas en muchos aspectos y similares en otros a las células madre embrionarias. Por ejemplo, las células iPS son capaces de diferenciarse a células de cualquier tejido y también pueden formar teratomas.

Las células iPS se obtuvieron por primera vez en el año 2006 a partir de células de ratones (equipo dirigido por Shinya Yamanaka en la Universidad de Kioto de Japón), y en 2007 a partir de células humanas. A finales de 2012 los autores de estos trabajos recibieron el premio Nobel,

ya que este logro se considera uno de los avances más importantes en la investigación con células madre.

Aunque los primeros métodos utilizando transferencias de genes exógenos demostraron que las células adultas se pueden reprogramar a células iPS, todavía existen problemas tales como los bajos porcentajes de reprogramación y la generación de teratomas. Otras estrategias metodológicas se están estudiando activamente para resolver estos problemas. Entre todas ellas el empleo de moléculas más pequeñas que simulan el efecto de los genes empleados parece hoy por hoy la alternativa más esperanzadora. Se continúa trabajando activamente en varios países, ya que los riesgos para el uso de células iPS en humanos dependen en gran medida de los métodos utilizados para su obtención (por ejemplo, sería imposible usando virus y más viable usando pequeñas moléculas).

Actualmente, las células iPS se están utilizando como modelos de enfermedades para desarrollar medicamentos específicos, derivándolas de los correspondientes pacientes para ensayar en ellas posibles tratamientos que se puedan aplicar después al mismo paciente.

En el futuro sus posibles usos terapéuticos supondrían una alternativa más viable que las células madre embrionarias, ya que disminuyen el rechazo por poder utilizarse como autotrasplantes y, además, están libres de las controversias del uso de embriones. Sin embargo, el obstáculo más importante para la posible aplicación terapéutica en medicina regenerativa de las células madre, tanto de las células iPS como de las células madre embrionarias, sigue siendo su tendencia a la formación de teratomas.

Para adelantarse a estas y otras posibles aplicaciones ya se ha comenzado a estudiar la organización de bancos de células madres iPS.

¿QUÉ HA SUCEDIDO CON LOS PRIMEROS ESTUDIOS QUE UTILIZABAN CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS?

A pesar de los numerosos esfuerzos desde los años setenta, nunca se han podido obtener desarrollos de células madre embrionarias libres de la amenaza de formación de tumores teratomas o teratocarcinomas. Por lo tanto, desde el punto de vista exclusivamente científico, antes del empleo clínico de las células madre embrionarias deberían resolverse al menos dos problemas: su incontrolado potencial proliferativo que provoca tumores agresivos y el fuerte rechazo inmunológico que provocarían sus trasplantes. En el caso de los seres humanos, la obtención de células madre embrionarias supone además la destrucción de embriones en el estado de blastocisto, y por lo tanto se plantea un dilema ético importante.

Se argumentó que las células madre embrionarias serían la mejor fuente de células madre y en algunos casos, la única. Pero esta suposición carece de evidencias experimentales y además se acaba de descubrir la alternativa de las células iPS. Por el contrario, muchos científicos argumentan que es tal la potencia y versatilidad de las células madre adultas que se está descubriendo ahora que no sería «necesario» destruir embriones humanos para obtener células madre embrionarias, sino que hay que estudiar más las posibilidades aún escondidas de las células madre adultas.

¿QUÉ SON LOS TRASPLANTES DE CÉLULAS  
MADRE DE CORDONES UMBILICALES?

Según su origen, se habla de células madre embrionarias y de células madre adultas. Entre estas últimas se catalogan las células madre de la sangre de los recién nacidos que se encuentran en grandes cantidades en el cordón umbilical.

Se trata de congelar los cordones umbilicales de los seres humanos al nacer para usarlos como fuente de células madre en el momento que se necesiten. Pueden servir para el propio dueño (autotrasplantes) o para donación a otros individuos que sean compatibles genéticamente. No es un procedimiento de futuro sino algo que está ocurriendo desde hace unos pocos años. Por ejemplo, en el *Technology Review*, la revista de divulgación de la innovación del Massachusetts Institute of Technology, se publicaba en 2005 una serie de hechos en Estados Unidos sobre este tema:

— Ya eran más de 6.000 pacientes los que habían recibido trasplantes de células madre de cordón umbilical.

— Más de 70.000 madres habían donado los cordones umbilicales de sus hijos a varios bancos privados de cordones umbilicales. En esa época ya existían unos veinte bancos de cordones umbilicales privados.

— Se creó un banco público de unos 150.000 cordones umbilicales, número que se estimaba suficiente para paliar, en lo posible, los problemas de rechazo de un trasplante en el 80-90% de los norteamericanos.

— Se calculó que solo uno de cada 1.000 a 200.000 niños necesitarán a lo largo de su vida un trasplante de células de cordón umbilical para paliar sus futuras enfermedades.

¿EXISTEN OTROS EJEMPLOS DEL USO DE CÉLULAS MADRE EN MEDICINA REGENERATIVA?

Sí. Hoy por hoy, se sabe mucho más del uso clínico de células madre adultas que las de cualquier otra fuente. El autotrasplante de células madre adultas se ha utilizado con éxito desde hace tiempo para curar leucemias, recuperar piel de quemados, etc. Pero ya hace algunos años que se comenzaron a extender estos autotrasplantes a otras células madre y a otros tejidos.

Aunque las células madre adultas puedan no ser tan versátiles como las embrionarias, son desde luego más seguras, no solo porque no producen tumores sino porque, especialmente las del propio paciente, no originan rechazo (son autotrasplantes). Por otra parte, la mayor versatilidad de las células madre embrionarias no parece una ventaja, ya que cuando se va a curar una enfermedad no es necesario reparar cualquier tejido sino solo aquel afectado, es decir: ¡solo uno!

Vamos a comentar brevemente tres ejemplos para dar una idea de las posibilidades de los autotrasplantes de células madre adultas.

Un primer ejemplo de cómo las células madre adultas de un tejido pueden reparar otros tejidos de un mismo cuerpo humano, es el de las células madre que sorprendentemente se descubrieron en el 2001 en un lugar del cuerpo que muchos y muchas desean aligerar para mejorar estéticamente: el tejido adiposo de la grasa subcutánea, es decir el vulgar michelín causante de la tan temida celulitis. En la actualidad, se encuentran en desarrollo muy diversas estrategias terapéuticas basadas en células madre de tejido

adiposo, incluyendo la regeneración ósea, muscular, de cartílago, cardíaca, nerviosa, de páncreas y sobre todo de reparación de heridas y tejidos dañados. Las células madre aisladas de tejido adiposo, al contrario que otras poblaciones conocidas de células madre adultas, son relativamente muy abundantes, constituyendo aproximadamente el 1-2% de las células totales, y además pueden expandirse. Estas propiedades convierten actualmente a las células madre derivadas de tejido adiposo en uno de los tipos de células madre con mayores posibilidades terapéuticas prácticas. En principio, se ha elegido la fístula anorrectal como un ejemplo claro del fracaso en la cicatrización clínica, por lo que se utilizan las fístulas como un modelo o «banco de pruebas» de la cicatrización. Nos encontramos, pues, ante un nuevo recurso terapéutico que ya ha demostrado su eficacia.

En un segundo ejemplo, distintas terapias con células madre procedentes de médula ósea se emplean para reparar fracturas graves de hueso que no pueden soldarse mediante autoinjertos de hueso. Hasta la fecha los resultados han demostrado que estas técnicas son seguras y no se han detectado efectos secundarios. Las terapias habituales con injertos óseos se emplean para reparar fracturas graves de brazos y piernas, así como para reconstruir el hueso de la mandíbula o soldar la espinal vertebral. Habitualmente se extrae materia ósea de la pelvis para injertar en otras zonas. No obstante, este autoinjerto provoca a menudo dolores crónicos y complicaciones en la zona de la cadera donde se ha realizado la extracción, por lo que la alternativa de células madre es muy necesaria.

El tercer ejemplo es el del implante intracoronario de células madre de médula ósea en pacientes que han tenido un infarto agudo de miocardio. Aunque los resultados de estos primeros estudios son satisfactorios, son también muy preliminares. Es obvio que hay que seguir investigando estas novedosas técnicas. Este otro caso confirma la tendencia ya observada en los ejemplos arriba comentados: se requiere la colaboración entre varias instituciones para llevar a cabo su realización con alguna posibilidad de éxito y de ser evaluada objetivamente. Y es que estas técnicas son más complejas de lo que a primera vista pudieran parecer al profano.

Existen muchos otros ejemplos que están actualmente en experimentación en modelos animales, tales como el autotrasplante de corneas, el de menisco, incluso el de dientes y muelas, pero habrá que esperar a que se vayan desarrollando las técnicas.

#### ¿QUÉ TRATAMIENTOS DE TERAPIA CELULAR SE PUEDEN ESPERAR EN EL FUTURO?

De entre todas las fuentes posibles actualmente de células madre (Tabla 1), las que más ventajas ofrecen para la medicina regenerativa son las células madre adultas (Tabla 2). Sin embargo, aunque sin problemas de rechazo, ni de formación de tumores, la complejidad de los tratamientos de terapia celular no debe ser menospreciada. Ni controlamos todo el tratamiento, ni comprendemos del todo el proceso natural.

Por ejemplo, para poder reparar con seguridad un tejido dañado necesitamos comprender cómo se hizo ese tejido.

TABLA 1  
*Ventajas y desventajas de diversos tipos de células madre  
 para medicina regenerativa.*

ORIGEN:	EMBRIÓN	CORDÓN	ADULTO	INDUCIDAS
Dificultad técnica	++++	+	++	+++
Teratomas	SÍ	NO	NO	SÍ
Rechazo	SÍ	NO/SÍ	NO	NO
Autotrasplantes	NO	SÍ	SÍ	SÍ
Número de tejidos	150	5-7?	20-50?	150
Muerte embrionaria	SÍ	NO	NO	NO

TABLA 2  
*Ventajas y desventajas de las células madre adultas  
 en terapia celular*

Ventajas	Barreras al desarrollo de aplicaciones
Entre distintos tipos de células madre adultas se pueden generar casi todos los tejidos	Se necesitan varios tipos de células madre adultas
Pueden expandirse in vitro	Los «productos» se generan para cada paciente
Existe una fuente autóloga teóricamente ilimitada	El marco regulatorio aún no está claro
Su uso no plantea problemas éticos relevantes	No existe control de las células trasplantadas
No son tumorigénicas	

¿Cómo se originan naturalmente las distintas células que componen esos tejidos y órganos? Parece claro que el proceso implica a las células madre, pero desconocemos en

gran medida el cómo. Por lo que sabemos hasta ahora, las células madre son células que son capaces de dar lugar a una célula idéntica a sí misma (son capaces de autorrenovarse) y son capaces de diferenciarse a células distintas, pero no sabemos cómo se deciden, ni cuándo, ni cuánto.

La medicina regenerativa, tanto con células madre procedentes de órganos adultos como de cordones umbilicales, ya está en fases clínicas sin problemas tumorales ni éticos, aunque persisten los de rechazo cuando no son autotrasplantes. Debido a que estamos ante un nuevo camino hay todavía muchas incertidumbres. Cualquier célula madre adulta trasplantada a un tejido nuevo, aunque sea dentro del mismo organismo, podría tener efectos inesperados no deseados a largo plazo y además irreversibles. En el caso de trasplantes de células madre entre individuos distintos, además aparecen problemas similares a los encontrados con las transfusiones sanguíneas y los trasplantes de órganos en general.

Aun con los desafíos arriba mencionados, el autotrasplante de células madre adultas está demostrando la viabilidad clínica de esta nueva automedicina viva del siglo XXI. Todavía no somos capaces ni de imaginar qué enfermedades degenerativas podremos tratar con estas nuevas automedicinas vivas que son capaces de devolver la salud perdida simplemente cambiándolas de lugar en el cuerpo donde ya residen, pero el futuro está cada día más cerca. ■