

Capítulo 35

Las células madre o progenitoras

Dra. M.^a Teresa Pérez de Prada

Bióloga especialista en Biotecnología. Unidad de Investigación Cardiovascular del Instituto Cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos, Madrid

La gran plasticidad de las células madre

Las células progenitoras o células madre ocupan cierto protagonismo desde hace algún tiempo en el escenario científico mundial gracias a su enorme plasticidad. Son células inmaduras, porque aún no se conoce su destino final. Y es precisamente esta inmadurez su principal atractivo y lo que las convierte en unas células con un extraordinario potencial. La posibilidad de conseguir a partir de ellas cualquier célula o tejido de nuestro organismo ha provocado un gran debate mundial acerca de su uso y de su fuente de obtención.

Si las enfermedades tienen su origen en las células, las células madre pueden suponer el inicio de una nueva era en la medicina: alcanzar la tan soñada curación para enfermedades mortales mediante tejidos y órganos diseñados a medida. Pero la investigación con células madre es un problema controvertido, porque va mucho más allá del ámbito científico. En este debate también están implicadas disciplinas como la ética, la política y la religión.

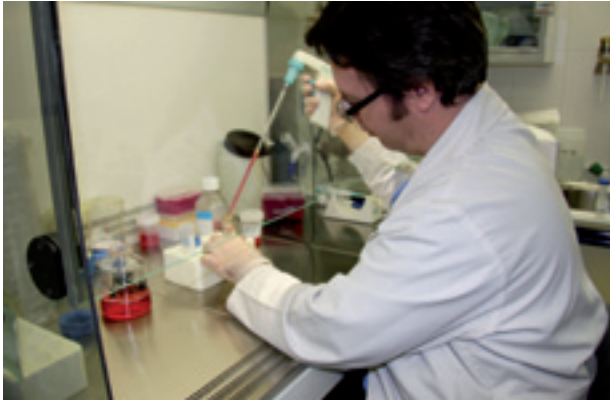
El inicio de la vida

Algo tan complejo como la formación de un nuevo ser se inicia a partir de una sola célula. Nacemos a partir de esta única célula, el cigoto, que se forma de la fusión de un óvulo (femenino) con un espermatozoide (masculino). Esto significa que existen células capaces de formar un individuo completo; por tanto, son células totipotentes, y son

las únicas del organismo que poseen esta característica. El ser totipotentes significa que son capaces de generar cualquier otro tejido; pueden incluso hasta formar un individuo completo. El cigoto comienza a crecer y se inician las distintas fases de división celular, hasta formar una gran masa de células indiferenciadas, que serán capaces de generar cualquier tejido u órgano del cuerpo. Después de haber sido fecundado el óvulo en las trompas de Falopio y dar lugar al huevo o cigoto, éste desciende al útero materno para convertirse en embrión y, a partir de la octava semana de gestación, en feto.

El concepto de célula madre

Las células progenitoras o células madre se denominan así porque a partir de ellas se pueden generar todos los tipos de células existentes en un organismo. Serán madres, y por tanto progenitoras, de toda una descendencia celular que estará encaminada hacia la generación de tejidos y órganos para formar un individuo completo. Una célula madre podrá convertirse en célula de la piel, neurona o célula del pulmón, todo depende de cómo se dirija su camino hacia la especialización. Esta capacidad de ser cualquier célula se conoce como *pluripotencialidad* y podría ser una característica exclusiva de las células madre embrionarias. Serán capaces de generar cualquier tipo de célula, desde una célula del riñón hasta un glóbulo rojo, pero no de generar un individuo completo.



Campana de cultivo donde se manipulan las células para su crecimiento.

El camino hacia la diferenciación

La diferenciación de las células embrionarias implica especialización y esto supone que deben reducir su capacidad a ser potentes o capaces para algunas cosas. La especialización no es fruto del azar y cada uno de los pasos hacia la diferenciación se controla hasta en el más mínimo detalle a través de complejas combinaciones de sustancias químicas y señales genéticas. A medida que avanzan en su ciclo de diferenciación, su plasticidad se va viendo disminuida y pasan de ser células pluripotenciales a multipotenciales.

Como se ha comentado, las células multipotenciales aún pueden convertirse en muchos tipos celulares, pero no en todos, y serían por tanto potentes o capaces para ciertos fines. Son células organoespecíficas, es decir, que pueden dar lugar a cualquier tipo de células pero de un órgano concreto (de un pulmón, un riñón o el cerebro). Su diferenciación termina en el momento en que se especializan y pasan a ser una célula con una función determinada dentro de un tejido o de un órgano concreto. En este instante ha finalizado su ciclo de diferenciación y ya no disponen de ninguna plasticidad. Son, sencillamente, células especializadas.

Tipos de células madre: embrionarias y adultas

Las células madre pueden conseguirse básicamente de dos fuentes: de embriones en sus primeras fases de desarrollo (células madre de origen embrionario) o del organismo adulto (células madre adultas). En el caso de las células madre adultas pueden obtenerse bien a partir de las reservas que el organismo adulto mantiene con el fin de reparar los daños que se producen en los tejidos, o bien de las células presentes en el cordón umbilical.

Células madre de origen embrionario

Las células que se encuentran en el embrión se denominan *células madre embrionarias* y están presentes en embriones de 7-14 días de desarrollo, si bien es posible aislarlas también de embriones de tan sólo cinco días. Son células pluripotentes y es precisamente esta capacidad lo que hace que los científicos de todo el mundo sueñen con extraerlas de embriones humanos para poder cultivarlas en el laboratorio y engendrar los más de doscientos tipos de células que componen el organismo humano. Este gran sueño tiene como fin reproducir en el laboratorio el milagro que sucede en el vientre materno, el milagro de la vida. Ya es posible acariciar el sueño de iniciar una gran revolución en la medicina que permita reparar órganos dañados o tejidos enfermos con recambios vivos, engendrados en el laboratorio y adaptados a las necesidades de cada paciente.

Investigar con células madre embrionarias

La pluripotencialidad de las células madre embrionarias constituye su atractivo primordial, pero también es su principal caballo de batalla y el gran reto de los investigadores. Una vez que las células madre embrionarias han sido extraídas, se debe detener su ciclo de maduración e impedir que avance, con el fin de moldear su nueva identidad. En términos sencillos, sería como tratar de conservar la pluripotencialidad de las células madre embrionarias para cultivarlas en el laboratorio y dirigir su diferenciación según las necesidades del paciente que se va a tratar.

Pero la diferenciación no se produce al azar y está controlada por complejas reacciones. Se hace necesario conocer hasta el más mínimo detalle de las vías de señalización y saber con exactitud cómo se genera una neurona o una célula del hígado. Hasta entonces, los tratamientos con células madre no podrán ser una realidad aplicable en humanos.

La polémica en la investigación con células madre embrionarias humanas

Resulta fácil imaginar la polémica social que provoca la investigación con células madre embrionarias humanas. Por un lado, los partidarios de la investigación con células madre embrionarias argumentan que existen embriones sobrantes de las clínicas de fertilidad que son desechados y cuyo uso en investigación podría convertirse en una herramienta muy útil para el avance de la

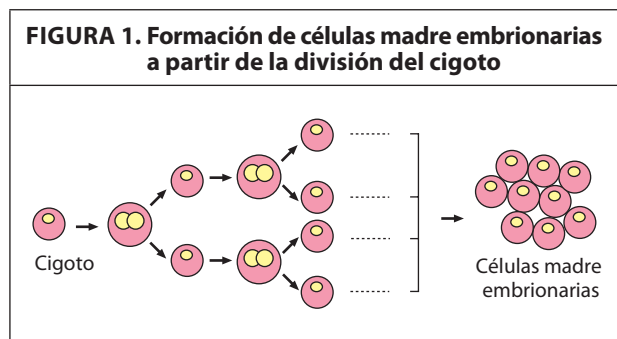
medicina actual. Por otro lado, los que condenan el uso de las células madre embrionarias sostienen que el embrión, al igual que un feto o un recién nacido, es un ser con pleno derecho a la vida, y condenan por ello su uso con fines de investigación. Además, argumentan que se podrían lograr los mismos resultados utilizando células madre adultas, presentes en la médula ósea o en otros tejidos de un humano adulto, e incluso las células madre presentes en el cordón umbilical, que suele ser desechado tras el parto.

Las células madre adultas

En la edad adulta se renueva la piel, se curan las heridas y se produce el crecimiento del pelo. Esto implica que durante todo el desarrollo de la vida de una persona aún existen células relativamente poco especializadas y poco diferenciadas, como para crecer y dividirse para ayudar al organismo a regenerarse y repararse. Son células madre adultas y, aunque en pequeñas cantidades, pueden encontrarse en el organismo repartidas en órganos y tejidos tan diversos como la piel, el músculo, el corazón, el cerebro, la retina o el páncreas. Sin embargo, se diría que permanecen dormidas hasta que son despertadas por diferentes señales, como una lesión o una enfermedad.

Las células madre adultas ya no son pluripotentes, sino multipotentes, y por tanto organoespecíficas. Uno de los ejemplos más claros de células madre adultas son las células de la médula ósea, que son capaces de generar todos los tipos de células presentes en la sangre.

A diferencia de las células madre embrionarias, es probable que una vez que las células madre adultas se despierten sólo puedan originar células que correspondan a



El cigoto comienza a crecer y se divide en dos; estas dos nuevas células crecen y se dividen a su vez en otras dos células, y así sucesivamente hasta componer una gran masa de células indiferenciadas que serán capaces de formar cualquier tejido u órgano del cuerpo.

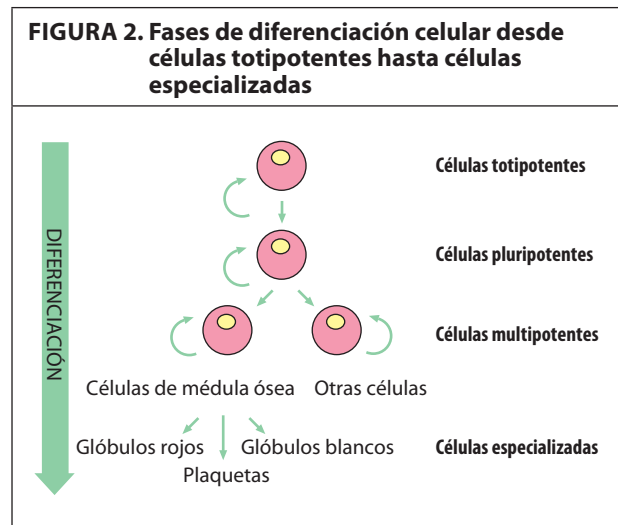
su tejido de origen, de modo que una célula madre adulta del cerebro sólo podrá convertirse en una neurona, pero no en una célula de la sangre.

Tratamientos con células madre adultas

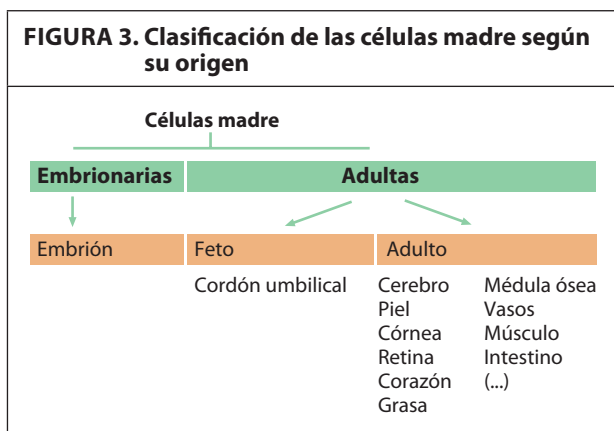
Los tratamientos con células madre adultas no son ninguna novedad y desde hace más de 40 años se emplean como terapia contra la leucemia, un tipo de cáncer de la sangre. Para ello se recurre a los trasplantes de médula ósea de donantes, que tienen como finalidad dotar al organismo enfermo de una nueva remesa de células sanas que sean capaces no sólo de reponer las células enfermas, sino también de sustituirlas definitivamente por nuevas células sanas.

Aún no está claro cómo las células de la médula ósea contribuyen a la curación de enfermedades. Durante mucho tiempo se pensó que las células madre de la médula ósea se limitaban a sustituir a las células enfermas. Sin embargo, parece que no se dedican exclusivamente a realizar esta función sustitutiva, sino que también ayudan a las células enfermas (y a las que aún se mantienen sanas) a reforzar su capacidad de regeneración. Es como si dotasen a las células enfermas de nuevas energías para hacer frente a la enfermedad.

En ocasiones, este tipo de trasplantes tiene resultados muy esperanzadores, pero existe, como en todos los trasplantes, el riesgo de rechazo. Este fenómeno se produce sencillamente porque las células sanas no provienen del



A medida que avanzan en su ciclo de diferenciación, su plasticidad se va viendo disminuida y pasan de ser células pluripotenciales a ser multipotenciales.



En el caso de las células madre adultas, pueden obtenerse bien de las reservas que el organismo adulto mantiene con el fin de reparar los daños que se producen en los tejidos o bien de las células presentes en el cordón umbilical.

mismo individuo, y es posible que el organismo enfermo las reconozca como extrañas y luche contra esa nueva remesa de células sanas para evitar que puedan asentarse en el organismo enfermo.

Una alternativa a los trasplantes de médula ósea, y con menores riesgos, son los tratamientos con células sanguíneas del cordón umbilical, que forman parte de las terapias con células madre adultas.

Células madre adultas del cordón umbilical

Las protestas sociales en contra de las terapias con células madre embrionarias han impulsado a los científicos a buscar fuentes de células madre menos controvertidas. Una de las posibilidades es ofrecida por las células madre del cordón umbilical. Al igual que las células de la médula ósea, las del cordón umbilical producen células de la sangre. Recientemente se ha publicado en la literatura científica que es posible obtener células de cartílago o de hueso a partir de células madre del cordón umbilical. Esto significaría que algo ha cambiado en su proceso de diferenciación, que han experimentado un proceso que en el lenguaje científico se conoce como *transdiferenciación*. Han cambiado su programa de diferenciación y por tanto se han transdiferenciado en un tipo celular distinto de aquel para el cual estaban programadas originalmente. De ser así, se podría dotar de nuevo a las células madre de la pluripotencialidad que la propia naturaleza ya les habría arrebatado en su camino hacia la maduración. Pero para poder controlar este proceso en el laboratorio es necesario conocer con

exactitud las señales que dirigen este proceso, con el fin de evitar resultados no deseados.

En los últimos años se han utilizado las células del cordón umbilical para realizar trasplantes en niños con leucemias. Actualmente existe la posibilidad de congelar un segmento del cordón umbilical y mantener las células congeladas por si en el futuro se necesitase realizar un trasplante en caso de enfermedad.

Procesos cotidianos en el organismo humano y células madre adultas

Si un tejido de nuestro organismo está lesionado, las células madre se dirigen al lugar dañado y organizan el proceso de curación. Incluso los procesos más cotidianos del cuerpo humano dependen de las células madre. Los glóbulos rojos tienen un tiempo de vida de aproximadamente 120-130 días. Una vez transcurrido, son demasiado viejos, ya no pueden transportar suficiente oxígeno y deben ser reemplazados. Esto es llevado a cabo por las células madre presentes en la médula ósea y se ha estimado que se forman unos trescientos cincuenta millones de glóbulos rojos en un minuto. También la mayoría de las demás células del cuerpo se reemplazan regularmente: las células del hígado cambian aproximadamente después de 10-15 días y los glóbulos blancos se renuevan después de 1-3 días. Aunque nuestro organismo cuenta con su propio sistema de reparación, existen enfermedades incurables y el organismo envejece.

Inconvenientes de las células madre

Las células madre, cualquiera que sea su procedencia, pueden presentar una serie de inconvenientes que es interesante tener en cuenta. En primer lugar, su crecimiento en el laboratorio precisa de medios de cultivo y suplementos de origen animal, que podrían derivar en infecciones una vez introducidas en el organismo humano.

En segundo lugar, es posible que se presenten también problemas de rechazos, salvo en el caso de que las células procedan del mismo individuo. Cualquier célula que no venga del mismo individuo presenta en su superficie proteínas que el sistema inmunológico o defensivo reconoce como extrañas y, en consecuencia, rechaza. Por este motivo, los enfermos que vayan a recibir tratamiento con células madre de otras personas deben ser tratados con fármacos inmunosupresores para inhibir su propio sistema de defensa.

Por último, y teniendo en cuenta que las células madre pueden dividirse continuamente, surge la inquietante duda de la posibilidad de desarrollo de tumores (un

tumor aparece por la replicación o división celular descontrolada). Si bien es verdad que esta habilidad de las células madre de dividirse continuamente es una ventaja excepcional, también es cierto que esta propiedad la poseen las células tumorales y que ha resultado fatal en algunos estudios con animales. Los científicos apuntan que el tratamiento con células madre adultas no conduce a un mayor riesgo de desarrollar tumores, pero en el caso de las células madre embrionarias existe un temor mayor, porque son células con una gran capacidad de división o replicación.

La clonación

Si la investigación con células madre es ya de por sí controvertida, la clonación de embriones para producir otros embriones lo es aún más. La clonación saltó a los titulares de la prensa mundial en 1997 cuando en el Reino Unido se clonó a la oveja Dolly, que fue engendrada a partir de una célula madre adulta, no embrionaria. El proceso consiste en crear un nuevo individuo implantando el material genético contenido en el núcleo de una célula en un óvulo al que previamente se le ha extraído su propio núcleo y, por tanto, su información genética inicial. El proceso es sencillo de entender: basta con imaginar dos huevos a los que se les va a intercambiar sus yemas, que es precisamente donde está contenida la información genética. El individuo que se genere será diferente al que inicialmente estaba programado porque contiene una información genética diferente. Esta técnica se denomina *transferencia nuclear*, puesto que se transfiere la información genética de una célula a otra. Se está desarrollando desde entonces para clonar ratones, conejos, gatos y otros animales.

Investigación con células madre en España

Muchos investigadores ven en la clonación de embriones humanos la solución para obtener células madre embrionarias con el fin de tratar enfermedades como el alzhéimer, el párkinson o la diabetes. En España, la ley de investigación biomédica contempla la posibilidad de la clonación humana con fines terapéuticos y ya se han puesto en marcha diferentes estudios con células madre embrionarias. La ley recoge la posibilidad de hacer uso de embriones generados antes de noviembre de 2003 para investigación, previo consentimiento informado de los progenitores.

En 2006 se establecieron las bases para coordinar y organizar el funcionamiento del Banco Nacional de Líneas Celulares, que tiene como objetivo garantizar la

disponibilidad de células madre humanas embrionarias para la investigación biomédica. Actualmente se está trabajando para comprender la biología de las células madre, con el objetivo de que los hallazgos obtenidos permitan desarrollar herramientas terapéuticas seguras y eficaces. Es evidente que el camino será largo y complicado, pero realmente necesario.

Consultas más frecuentes

¿Qué tipo de células madre existen?

Células madre de origen embrionario y células madre adultas.

¿De dónde pueden obtenerse?

Las células madre embrionarias se pueden obtener de embriones de pocos días de desarrollo. Las células madre adultas se pueden conseguir de tejidos adultos (médula ósea, corazón, músculo, etc.) y del cordón umbilical.

¿Cuáles son las ventajas de las células madre embrionarias?

Su principal ventaja con respecto a las células madre adultas reside en su plasticidad, en su carácter moldeable, que permite que a partir de ellas puedan generarse todos los tipos celulares presentes en el organismo.

¿Cuál es el objetivo de investigar con células madre?

Alcanzar la curación para enfermedades que hoy son incurables mediante la aportación de una nueva remesa de células sanas que reemplacen a las enfermas.

¿Qué implica el proceso de transdiferenciación?

Implica que se puede dirigir la diferenciación de una célula y moldear su destino según las necesidades del tratamiento que se persiga.

Glosario

Células diferenciadas o especializadas: células que han experimentado un proceso de diferenciación o especialización.

Células madre adultas: células madre presentes en tejido adulto o en el cordón umbilical.

Células madre embrionarias: células madre presentes en embriones.

Células progenitoras o células madre: células capaces de generar todos los tipos de células existentes en el organismo.

Cigoto: célula originada por la fusión de un óvulo y un espermatozoide.

Diferenciación o especialización: proceso por el que la célula define cuál va a ser su función en el organismo.

Embrión: ser vivo en las primeras ocho semanas de la gestación, desde la implantación del huevo o cigoto en el útero materno

hasta que adquiere aspecto típico de la especie. A partir de entonces pasa a llamarse *feto*.

Multipotencialidad: capacidad de una célula de generar otras de un tejido concreto.

Pluripotencialidad: capacidad de una célula para generar los distintos tipos de tejidos y órganos.

Totipotencialidad: capacidad de una célula para generar un organismo completo.

Transdiferenciación: proceso por el cual se produce un cambio en el programa de diferenciación de una célula para convertirse en algo diferente.

Transferencia nuclear: proceso por el que se transfiere la información genética contenida en una célula a otra célula diferente.

Vías de señalización: señales que una célula debe seguir para completar su diferenciación.

Bibliografía

EL MUNDO SALUD. *Células madre*. <http://elmundosalud.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2002/11/celulasmadre/>. (Fecha de consulta: 28/11/08.)

WEISS, R. «El poder de dividir». *National Geographic* 17 (julio 2005): 2-27.

EL PAÍS. «Células madre sin embriones». http://www.elpais.com/articulo/sociedad/Celulas/madre/embriones/elpepusoc/20071121elpepusoc_1/Tes. (Fecha de consulta: 28/11/08.)

EMBRIOS. CÉLULAS MADRE. MEDICINA REPARADORA. http://www.embrios.org/celulasmadre/definicion_celula_madre.htm. (Fecha de consulta: 28/11/08.)

ZUBEROA, M. «Operación embrión». *Muy Interesante* 320 (enero 2008): 32-38.

Resumen

- Las células madre de origen embrionario tienen una sorprendente plasticidad, ya que a partir de ellas pueden generarse todos los tipos celulares existentes en el organismo. Esta plasticidad les confiere un extraordinario interés científico y médico.
- Las células madre adultas están más especializadas que las células madre de origen embrionario, pues a partir de ellas pueden generarse diferentes tipos de células de un tejido u órgano concreto. Actualmente, se están utilizando células madre obtenidas del cordón umbilical en trasplantes en niños con leucemias.
- Trabajos recientes en la literatura científica han demostrado que se puede modificar el destino de una célula y convertirla en algo diferente. Esto abre nuevas posibilidades en el campo de la investigación con células madre adultas y ofrece alternativas a la clonación terapéutica.