Globethics Repository



Células madre de tejidos adultos [Stem cells from adult tissues]

This page was generated automatically upon download from the Globethics Repository. More information on Globethics see https://www.globethics.net. Data and content policy of Globethics Repository see https://repository.globethics.net/pages/policy.

Item Type	Article
Authors	Aznar Lucea, Justo
Publisher	Asociación Española de Bioética y Ética Médica
Rights	Creative Commons Copyright (CC 2.5)
Download date	2026-11-13 07:35:17
Link to Item	http://hdl.handle.net/20.500.12424/203991

CÉLULAS MADRE DE TEJIDOS ADULTOS. UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA REAL

Justo Aznar Lucea
Hospital Universitario La Fe. Valencia

Con motivo de la polémica social suscitada alrededor de la experimentación con células madre embrionarias y a su posible aplicación clínica en el tratamiento de diversas enfermedades degenerativas y metabólicas, así como a la oferta de varias Comunidades Autónomas de nuestro país, de autorizar en su territorio jurisdiccional la apertura de laboratorios en los que se puedan desarrollar líneas de investigación que utilicen células madre embrionarias humanas, parece conveniente abundar en el debate sobre en qué medida estas células pueden realmente servir para el desarrollo de nuevos métodos terapéuticos de cara a la medicina regenerativa y reparadora, o si este fin se puede conseguir con parecida o mayor facilidad utilizando células madre de tejidos adultos, que como se sabe tienen además la característica positiva añadida de que su uso no entraña las dificultades éticas que tiene la experimentación con células madre embrionarias. Por ello, desde un punto de vista biomédico, es fundamental conocer hasta qué punto las células madre de tejidos adultos pueden cumplir los fines biomédicos que la medicina regenerativa y reparadora requiere. Con esta finalidad, nos ha parecido de interés realizar un análisis sobre algunas de las más recientes aportaciones en este campo, especialmente de lo publicado en los dos últimos años. Como se comenta en una reciente editorial del New England Journal of Medicine (346;1576,2002), los avances científicos en el campo de las células madre son tan constantes que «prácticamente cada semana la literatura científica o los medios de comunicación social, publican alguna experiencia mostrando que las células madre de un tipo de tejido pueden transformarse en células de otro tejido y adquirir propiedades funcionales de este último». Dado este cúmulo de información científica, nos referiremos únicamente a algunos de los avances que nos parecen más significativos.

A nuestro juicio, diversos descubrimientos han marcado el desarrollo sobre el conocimiento y utilización de las células madre de tejidos adultos. En 1992 se publicaron las primeras experiencias demostrando que las células madre de tejidos adultos se podían diferenciar en células de su mismo tejido celular (Proc Natl Acad Sci 89; 8591, 1992; Science 255; 1717, 1992; Proc Nat Acad Sci 94; 14832, 1997) o de otro (Proc Natl Acad Sci 94; 4080, 1997), es decir, que mostraban más plasticidad de lo que en principio se creía, pudiendo incluso transformarse en células multipotentes. Otro paso importante

fue comprobar que existen también células madre en tejidos adultos en donde antes se creía que no existían (Cell 96; 1999 y Cell 97; 703, 1999). También constituyó un hito significativo el hallazgo del grupo de Vescovi, que consiguió cultivar y transformar células nerviosas de rata en células sanguíneas (Science 283;534,1999).

Paralelamente a estas experiencias, otras muchas han confirmado en los años siguientes la posibilidad de obtener células de distintos tejidos a partir de células madre del propio tejido o de otro diferente (J. Aznar, Simposio: Ética y Clonación. Realidades y Exageraciones. Edt. Fundación Valenciana de Estudios Avanzados. Enero 2002; pág. 51). Sin embargo, algunas de estas experiencias merecen ser comentadas. Así, se ha comprobado la posibilidad de transformar, desdiferenciándolas, células somáticas adultas a células madre, que posteriormente puedan ser cultivadas para obtener células de su propio tejido o de otro. En efecto, en el Congreso de la Sociedad Británica de Fertilidad, celebrado el 23 de febrero de 2001, se comunicó por investigadores de la firma comercial PPL Therapeutics, participando también el Instituto Roslin, que habían logrado transformar células adultas de piel de vaca en células madre multipotentes, y posteriormente obtenido de ellas células de músculo cardíaco. Según sus autores, estas experiencias podrían aplicarse para la creación de tejidos, y los primeros ensayos clínicos podrían iniciarse dentro de unos 4 años.

También existe la posibilidad de conseguir, a partir de células somáticas adultas, sin desdiferenciarlas a células madre, células de otro tejido. Las experiencias en este terreno son muy escasas, pero el 27 de febrero de 2001, en la Reunión de la Sociedad Americana de Investigación Ortopédica, celebrada en San Francisco, un equipo de la Universidad Duke, dirigido por Guilak y Erickson, presentó resultados, demostrando la posibilidad de obtener condrocitos (células de cartílago) a partir de adipocitos humanos (grasa) obtenidos de restos de liposucción. Además, también consiguieron cultivar los condrocitos sobre una matriz tridimensional, obteniendo una estructura similar al tejido cartilaginoso, lo que sin duda puede ser un paso de gigante para la consecución de cartílagos. Éste podría ser el primer paso para la solución de lesiones articulares utilizando la propia grasa de los pacientes.

Aunque las experiencias anteriormente referidas apoyan la posibilidad de que las células madre obtenidas del tejido adulto puedan desarrollarse hacia células de diferentes tejidos, la formación de tejidos u órganos completos a partir de estas células madre aparece como una posibilidad mucho más remota. En general, se puede decir que cuando se cultivan células madre se obtiene una masa celular amorfa del tipo de células cultivado. Para intentar crear estructuras similares a los tejidos, que sería el primer paso para la creación de órganos nuevos, parece necesario que las células crezcan sobre una matriz externa, sobre la que las células que se van generando puedan ordenarse, lo cual, como hemos comentado anteriormente, es lo que hizo el equi-

po de la Universidad Duke con los condrocitos humanos. En relación con ello, Patrick Stayton, de la Universidad Washington en Seattle, ha cultivado sobre una matriz de laminina células madre, consiguiendo que se alineen a lo largo de estas fibras formando una estructura muy similar a la del miocardio (Lancet 356; 1500, 2000). Éste podría ser el primer paso para la consecución de tejido cardíaco, pero todo ello esta aún muy distante de la posibilidad de conseguir órganos completos.

Hasta aquí todas las experiencias comentadas se han realizado en el medio experimental, pero también «in vivo» se han llevado a cabo numerosos e interesantes trabajos que avalan la posibilidad de utilizar las células madre adultas con finalidad terapéutica. En este sentido, se ha conseguido reparar tejidos dañados por inclusión en los mismos o en el torrente circulatorio del animal de experimentación o de un paciente de células madre de ese mismo tejido, procedentes de otro sujeto. En efecto, en septiembre de 2001, en el Congreso de la Sociedad Americana de Ciencias Neurológicas, celebrado en Nueva Orleans, se presentaron varias Comunicaciones relacionas con este tema. En él, Jeffrey Kocsis, de la Universidad de Yale, mostraba que en lesiones experimentales desmielinizantes de la médula espinal, tras inyectar células madre nerviosas cerca de la lesión, las células dañadas se recubrían de nuevo de mielina, recuperando en parte su función. Igualmente, Jeffrey Rothstein, del Johns Hopkins de Baltimore, comunicó que las células madre pueden emigrar a lo largo de la médula espinal. También, en el mismo Congreso, Barbara Tate, del Hospital Infantil de Boston, presentó experiencias en las que inyectaba a ratas, a las que previamente se había provocado un Alzheimer experimental, grupos de células madre en la parte opuesta a la del cerebro lesionado, comprobando que las células madre inyectadas se desplazaban hasta la parte lesionada, depositándose sobre la placa de Alzheimer. Es decir, pudieron comprobar que las células madre de tejido adulto tienen la posibilidad de desplazarse selectivamente hacia la zona dañada y de depositarse en ella.

Más recientemente se ha dado otro importante paso para tratar a pacientes con infarto, al comprobar que su tejido cardíaco contiene células madre, que, adecuadamente estimuladas, pueden crecer y reparar el propio miocardio lesionado (N Engl J Med 344; 1750-7, 2001).

Pero no sólo con células del mismo tejido, sino también con células madre de otro tejido distinto, se han podido recuperar tejidos dañados. En los dos últimos años se han realizado numerosas experiencias en este sentido. Así, Paul Sanberg presentó en febrero de 2000, en la Reunión Anual de la Asociación Americana para el Avance de las Ciencias, experiencias que demostraban que es posible regenerar tejido nervioso deteriorado por un ictus, cuando a los animales se les inyectaban células de cordón umbilical por vía circulatoria. También se ha comunicado (Nature Med 6; 1282, 2000), que las células madre de médula ósea se pueden trasplantar a fetos de oveja y allí diferenciarse en una gran variedad de

tejidos. En diciembre de 2000, se publicaron dos interesantísimos trabajos en Science, que demostraban que células madre de médula ósea implantadas en animales de experimentación se pueden transformar en neuronas. En el primero de ellos (Science 290; 1775, 2000), el equipo de Helen Blau inyectaba células de médula ósea marcadas en ratones adultos y varios meses después comprobaban que algunas de esas células marcadas podían generar proteínas neuronales desarrolladas en el propio tejido nervioso central del animal transplantado. Al cabo de 1 a 6 meses de realizado el transplante de médula seguían detectándose células marcadas en el animal. También, Eva Mezey y su equipo (Science 290; 1779, 2000), demostraban que cuando se inyectan, en las debidas condiciones experimentales, células de médula ósea, éstas pueden emigrar al cerebro y diferenciarse en células, que, como en el trabajo anterior, también son capaces de generar proteínas específicamente neuronales. Estos trabajos abren la posibilidad de que células de médula ósea, fáciles de obtener, puedan constituir una fuente alternativa de neuronas en pacientes con enfermedades neurodegenerativas o con lesiones del sistema nervioso central. También en diciembre de 2000, en la 42 Reunión de la Sociedad Americana de Hematología, celebrada en San Francisco, un equipo de biología molecular del Instituto Nacional de la Salud de EEUU informó que habían conseguido regenerar células cardíacas en el micocardio lesionado de ratones, transplantándoles células madre de médula ósea. Igualmente, Michel Rathbone, de la Universidad Canadiense Mc Master, comunicaba en agosto de 2001 que habían conseguido regenerar, en el 100% de los casos, células nerviosas de médula espinal, transplantando células madre intestinales en el tejido nervioso dañado de animales de experimentación. Más recientemente, en la LXXIII Reunión anual de la Asociación Americana del Corazón, celebrada en Nueva Orleans, en noviembre de 2001, un equipo de cirugía cardíaca de la Universidad McGill de Montreal, dirigido por Ray Chan, comunicó que si células madre de médula ósea de rata se inyectan directamente en el corazón de estos animales, se pueden convertir en células de músculo cardíaco; esto lo comprobó en 20 de los 22 animales utilizados. Es decir, en todas las experiencias anteriores se demuestra la posibilidad de utilizar células madre de tejidos adultos, que puedan ser inyectadas en distintos órganos, como corazón, músculos, hígado, pulmón o intestino, y transformarse in situ en células de esos tejidos (Science 288; 1660,2000).

Otro hito importante en este tipo de experimentaciones lo constituyó el trabajo de Reyes y col (Blood 98; 2615, 2001), quienes consiguen obtener, por primera vez, en humanos células de corazón, hueso, cartílago, grasa y endotelio, a partir de células madre de médula ósea mesenquimales. Fue éste un paso transcendental en este tipo de investigaciones, al conseguir mantener en cultivo este tipo de células, y que posteriormente pudieran dar lugar a varios tipos de tejidos.

Con base en estos trabajos, sobre todo aquéllos en los que se consiguió regenerar músculo cardiaco infartado, se iniciaron las primeras experiencias clínicas. Así, en la LXXIII Reunión anual de la Asociación Americana del Corazón celebrada en Nueva Orleans, en noviembre de 2001, un equipo del hospital Bichet de París, dirigido por Philiphe Menache, presentó la primera experiencia clínica de transplante autólogo de mioblastos (utilizando células madre de músculo estriado del propio paciente), realizado en un individuo de 72 años con isquemia cardíaca por una coronariopatía. Los mioblastos se cultivaron en el laboratorio durante 2 semanas, transplantándolos después al paciente. Al mes se comprobó que la situación clínica del mismo había mejorado objetivamente, seguramente por reposición, a partir de los mioblastos transplantados de las células cardíacas dañadas (Lancet 357; 279-80, 2001). Experiencias similares han sido realizadas por otros autores, en Holanda, Alemania, Italia, Argentina y Estados Unidos, entre otros países.

En el año 2002, han continuado con intensidad las investigaciones sobre células madre. En este sentido, un primer hallazgo que merece la pena recoger es que, por primera vez, se demuestra que las células cardíacas lesionadas pueden regenerarse a sí mismas. Hasta ahora se creía que esto sólamente podían hacerlo las células madre de médula ósea, hígado o intestino, pero no los miocitos (N Engl J Med 346; 5, 2002). También, un equipo de la universidad Duke (EEUU) ha presentado en el Congreso de la Sociedad Ortopédica de Estados Unidos (10-II-2002) experiencias en las que demuestran que han podido reprogramar células de tejido graso de rodilla, y después diferenciarlas a cartílago y hueso. Igualmente, en la reunión anual de la Asociación Americana para el Avance de la Ciencia (Boston, febrero 2002), un equipo de investigadores de la Universidad de Michigan ha comprobado en ratones que células madre nerviosas (neuroblastos), inyectadas a ratones, a los que se les había producido una lesión cerebral, eran capaces de desplazarse hasta la región nerviosa lesionada, generando allí nuevas neuronas específicas del tejido lesionado. También se consigue, por primera vez, transformar «in vivo» células madre humanas de sangre periférica, en células de hígado, piel e intestino (N Engl J Med 346; 738, 2002). En este mismo sentido, células madre de sangre periférica, tras aislarlas y cultivarlas, eran transplantadas a ratas, a las que se había producido una lesión cerebral, una semana antes, que les impedía mover sus patas. Varias semanas después del transplante, los animales recuperaron la posibilidad de mover sus extremidades (Exper Neurol 174; 11, 2002). Así mismo se ha demostrado, por primera vez, que células madre nerviosas, aisladas de cerebros de ratas adultas, puedan diferenciarse a células funcionalmente activas (Nature Neuros; DOI; 10.1038/nn844). Igualmente se ha conseguido, por primera vez, producir células de páncreas productoras de insulina a partir de células madre hepáticas (PNAS 2002; DOI; 1222106999). En el II Congreso Iberoamericano de Reha-

bilitación (Palma de Mallorca, julio 2002), el Dr. Nadal Guinart, del Albert Eistein College de Nueva York, presentó experiencias en las que demostraba que, tras aislar células madre del corazón infartado de un animal y autotrasplantárselas, se conseguía regenerar parte del corazón lesionado.

En esta misma línea de investigación, con motivo de pronunciar la IV Lección Conmemorativa «Eduardo Ortiz de Landázuri», estuvo el mes de mayo de 2002, en la Universidad de Navarra, la directora del Instituto de Células Madre de la Universidad de Minesota, Dra. Catherine Verfaillie, una de las principales expertas mundiales en la investigación con células madre adultas. Allí comunicó que habían comprobado que las células madre mesenquimales de médula ósea eran capaces de comportarse, en algunos aspectos, de forma similar a las células madre embrionarias, pues podían proliferar casi indefinidamente en un medio de cultivo sin deteriorarse, cosa que hasta ahora no se había conseguido con otras células madre de tejidos adultos. También habían podido demostrar que las células madre mesenquimales de médula ósea podían dar lugar a tipos de células derivadas de las tres capas embrionarias. Es decir, podían dar lugar prácticamente a células de todo tipo de tejidos, como ocurre con las células madre embrionarias. Finalmente, comprobaron igualmente que podían generar no sólo células de otros tejidos, sino células con actividad funcional. Esto ya lo habían conseguido previamente, al conseguir células hepáticas funcionalmente activas de células madre de médula ósea. Aunque la versatilidad de las células madre de médula ósea es ligeramente inferior a la de las células madre embrionarias, aquéllas tienen la ventaja de que no se diferencian a células tumorales, como ocurre en ocasiones con las células madre embrionarias, por un proceso cuyas bases moleculares por el momento no se conocen.

Sin duda, las experiencias de Verfaillie y su equipo han abierto un amplio y positivo panorama para la utilización de células madre mesenquimales de médula ósea. Por ello, algunas de las últimas experiencias con este tipo de células y otras células madre de tejidos adultos se presentaron en un Simposio Internacional, que tuvo lugar en Valencia los días 13 y 14 de Octubre de 2002. En él se constatan las amplias posibilidades de utilización de estas células. En dicho Simposio el Prof. Vescovi mostraba que las células madre del sistema nervioso central son precursoras multipontenciales, que crecen y se renuevan a sí mismas en cultivo, en respuesta a varios estímulos, dando lugar a células nerviosas y de otros tejidos funcionalmente activas, que además tienen la positiva característica de que no producen en ningún caso células tumorales. También el grupo de Scott, de la Universidad de Florida, salía al paso de las objeciones que recientemente se hicieron a la plasticidad de las células madre adultas, al afirmar que podrían ser híbridos resultantes de la fusión de las células madre inyectadas con células del propio tejido (Lancet 359; 1, 2002). En su trabajo, demuestran, con un elegante

diseño experimental, que no existe evidencia de hibridación celular, lo que avala, si cabe más, la plasticidad de las células madre adultas. Igualmente, el grupo de Prockop de la Universidad de Tulane mostraba que células mesenquimales de médula ósea del propio paciente pueden ser recogidas, cultivadas, expandidas y después transplantadas al paciente en cuestión. En este trabajo presentaban un método experimental en animales, para mejorar la supervivencia de las células transplantadas. También Fukuda aislaba miocardiocitos funcionalmente activos, obtenidos a partir de células mesenquimales de médula ósea. Estas experiencias eran ampliadas por Chiu, de la Universidad McGill de Montreal, quien comprobaba que las células mesenquimales de médula ósea no sólamente son útiles para la miogénesis en pacientes infartados, sino que también pueden estimular la angiogénesis y, por tanto, contribuir a la revascularización del tejido lesionado, con la salvedad de que, por proceder las células del propio paciente, no puede darse rechazo inmunológico. Además, Chiu confirmaba un reciente hallazgo, en el que se sugería la inmunotolerancia de las células mesenquimales de médula ósea. Con ello se abre la posibilidad de constituir bancos de tejidos de carácter universal para la medicina reparadora y regenerativa. En el mismo Simposio, Gazit, de la Universidad de Hardassah de Jerusalén, comprobaba la transformación «in vivo» de células mesenquimales de médula ósea en tejido óseo, lo que abriría una puerta para el tratamiento de diversas enfermedades óseas, y en este mismo sentido, Pittenger, de la firma Osiris Therapetics de Baltimore, presentó diversas experiencias para la reconstitución del estroma óseo a partir de células mesenquimales de la médula ósea y también comentó varios ensayos clínicos, por ellos iniciados, para la regeneración de la estructura ósea de la rodilla, confirmando, además, la falta de respuesta inmunológica de las células mesenquimales. Todas estas aportaciones avalan, si cabe más, las inmensas posibilidades que se abren con la utilización de células mesenquimales de médula ósea de cara a la medicina regenerativa y reparadora.

En los últimos meses nuevas experiencias confirman las grandes posibilidades que las células madre de tejidos adultos pueden ofrecer para el tratamiento de diversas enfermedades. En relación con ello, un tipo de experiencias muy interesantes para comprobar en qué medida las células madre de tejidos adultos pueden emigrar a un órgano distinto, colonizar en él y después desarrollarse son las realizadas en transplantes de órganos, en que el donante es de un sexo y el receptor de otro. Cuando el receptor es un varón y la donante una mujer, puede comprobarse si en el corazón trasplantado, en este caso el de la mujer, existen células con el cromosona Y, lo que sin duda confirmaría qué células del varón han emigrado y se han desarrollado en el corazón de mujer trasplantado. En este sentido se ha publicado recientemente un artículo (N Engl J Med 346;5,2002), en el que 8 varones recibieron otros tantos corazones procedentes de mujeres. Al cabo de un tiempo, se pudo comprobar que

monocitos, arteriolas coronarias y células endoteliales de los capilares de los corazones trasplantados tenían el cromosoma Y. La proporción de células que contenían dicho cromosoma oscilaba entre un 7 y un 10 % del total de células del corazón trasplantado. Estos interesantísimos resultados muestran de forma fehaciente que células del varón habían emigrado y colonizado en el corazón de la mujer trasplantado al varón. Además, en este caso en el corazón femenino, también se pudieron identificar células madre y células indiferenciadas del varón receptor, por lo que, sin duda, podrían cumplir en él sus funciones de células regeneradoras.

También en nuestro país se están realizando experiencias, que avalan el papel de las células madre para reparar tejidos dañados. En efecto, un equipo del hospital Ramón y Cajal de Madrid, dirigido por Pedro Cuevas, ha publicado en Neurological Research (24; 634, 2002) unas muy interesantes experiencias, en las que, utilizando células madre adultas procedentes de estroma de médula ósea, han conseguido regenerar el nervio ciático de ratas, que previamente se habían lesionado experimentalmente, consiguiendo que parte de los animales recuperaran la funcionalidad perdida, lo que confirma la potencial capacidad terapéutica de las células madre obtenidas de tejidos adultos, en este caso, estroma de médula ósea. Como comenta el propio Dr. Cuevas, la posibilidad de usar células madre adultas para terapias celulares regenerativas es superior al de las células madre embrionarias, sobre «las que quedan todavía muchos aspectos por conocer, en relación a su posible utilidad clínica. Hasta ahora ningún ensayo clínico ha demostrado la eficacia terapéutica de las células madre embrionarias. Por el contrario, existen datos experimentales y clínicos, que demuestran la posibilidad de utilizar células madre del propio individuo para reparar algunos órganos dañados, como se ha constatado en el infarto agudo de miocardio, la enfermedad de Parkinson, infarto cerebral, regeneración ósea y del cartílago articular y en la regeneración de hígado y páncreas».

Como se sabe, una posible fuente de obtención de células madre es el cordón umbilical. Unas recientes experiencias parecen confirmarlo. En efecto, en el último número de Stem Cell (comentado en DM 21-I-2003) se utiliza la gelatina de Wharton, una sustancia del propio cordón umbilical, para la obtención de células madre. Los autores, de la Universidad de Kansas, comprueban que estas células, obtenidas de cordones umbilicales de cerdos, pueden cultivarse en el laboratorio durante más de un año, sin perder funcionalidad, y que después pueden congelarse y ser utilizadas experimentalmente al cabo de un tiempo. Un hecho muy significativo es que estas células no pierden la actividad de su telomerasa, un enzima necesario para mantener la longitud de los genes, que, si no actúa, hace que éstos se vayan acortando, lo que es un signo de envejecimiento. Los autores consiguen que estas células madre de cordón umbilical se trasformen en células nerviosas, lo que sugiere que puedan ser aplicadas para el tratamiento

de algunas enfermedades neurológicas degenerativas, como el Parkinson, y también para lesiones nerviosas traumáticas.

Finalmente vamos a comentar una de las experiencias, a nuestro juicio, más excitantes publicadas últimamente (PNAS, USA, 10.1073/pnas. 0336479100) en relación con las células madre de tejidos adultos. Son las realizadas por el equipo de la doctora Eva Mezey, de los Institutos Nacionales de la Salud en Bethesda, Estados Unidos. Como ya se ha comentado con anterioridad (Provida Press nº 112), estudios previos de la doctora Mezey y su grupo mostraron que las células madre de la médula ósea podían ser inyectadas en el cerebro de un ratón y diferenciarse allí en células nerviosas. Apoyándose en estos resultados, los autores valoran ahora si en cerebros de mujeres, que habían sido trasplantadas con células de médula ósea de varón, encontraban células madre con el cromosoma Y, que, como se ha comentado, únicamente tienen los varones. Para comprobarlo, estudian 4 mujeres con leucemia linfocítica y una deficiencia genética de su sistema inmune, que habían sobrevivido entre 1 y 9 meses después del trasplante de médula ósea de un varón. Tras su fallecimiento realizan una necropsia y estudian su tejido cerebral. En las 4 mujeres encontraron células con el cromosoma Y en distintas partes de su cerebro. Algunas de las células encontradas no eran neuronales, pero otras sí. En la paciente mas joven (2 años), que es la que sobrevivió más tiempo después del trasplante, 7 células de su cerebro de cada 10.000, eran procedentes de células madre sanguíneas del donante de médula ósea. Los autores concluyen que las células madre adultas de médula ósea pueden emigrar al cerebro y generar allí neuronas, como previamente habían demostrado de forma experimental en ratones. Como indican los autores, es probable que estas experiencias puedan servir para prevenir el desarrollo de lesiones nerviosas degenerativas o para reparar el tejido cardíaco lesionado tras un infarto de miocardio.

Este gran bagaje de investigaciones, tanto experimentales como en vivo, en animales y humanos, ha dado pie a que se hayan podido continuar diversas experiencias clínicas. Sin duda, el campo más prometedor en este terreno, como anteriormente se ha comentado, es el tratamiento del infarto de miocardio. En efecto, nuevos estudios experimentales habían sugerido que el transplante de células madre de médula ósea podía contribuir a la regeneración del miocardio infartado (Nature 410;701,2001) y a la formación de nuevos vasos en el miocardio isquémico (Nat Med 7;430,2001; Circulation 103; 634,2001; Am Coll Cardiol 37;1726,2001). Igualmente, la infusión intravenosa o la inyección intramiocardica de células madre de tejidos adultos había mejorado la función cardiaca después del infarto experimental (Circulation 103;98;2001; Proc Natl Acad Sci, USA, 98;10344,2001). Todo ello ha promovido llevar a cabo nuevas experiencias clínicas en relación con el infarto de miocardio. Como comunicamos en un servicio previo (Provida Press, nº 112), este tipo de experiencias clínicas comenzaron en

noviembre de 2001 por el grupo de Philipe Menaché, en Paris, y después se llevaron a cabo en otros países, como Holanda, Alemania, Italia, Argentina o Estados Unidos. Ahora, entre nosotros, se han realizado también interesantes trabajos en esta misma dirección. Así, en Febrero de 2002, un equipo de la Universidad de Navarra comunicaba que había realizado un trasplante de células madre musculares del propio paciente a su corazón infartado. Al proyecto investigador de la clínica Universitaria de Navarra se han unido cinco hospitales españoles más, para realizar un estudio cooperativo. En la Clínica de Navarra ya se ha aplicado esta técnica a ocho pacientes y esperan incrementar el número a doce hasta finales del año 2002. En el Congreso Nacional de Enfermedades Cardiovasculares, celebrado los pasados días 18 al 21 de Octubre de 2002 en Madrid, se presentaron los primeros datos sobre estas experiencias. Según los responsables del proyecto, «aunque aún es pronto para dar resultados de eficacia, sí se puede hablar de datos positivos. Los pacientes han tolerado muy bien la intervención, no se ha registrado ningún efecto adverso grave y no se han producido arritmias cardiacas, que sí aparecieron en experiencias similares realizadas en otros países» (DM 18-X-2002).

También otro grupo de la Universidad de Valladolid comunicó en el mismo Congreso experiencias similares, pero con la particularidad de que, en su caso, las células madre se obtuvieron de médula ósea y no requirieron su cultivo previo, como era necesario en el protocolo experimental de la Universidad de Navarra. Esta circunstancia metodológica es muy importante, pues al no requerir ninguna manipulación previa, las células madre de médula ósea se pueden inyectar al paciente con rapidez tras un infarto, lo que amplia mucho las posibilidades reales de regeneración del tejido lesionado del corazón infartado, ya que en los primeros momentos tras el accidente coronario agudo el propio tejido cardíaco del corazón lesionado produce sustancias estimulantes del crecimiento celular, que facilitan el desarrollo de las células madre trasplantadas. Al igual que este grupo de Valladolid, el grupo de Navarra también ha iniciado experiencias de recuperación del infarto de miocardio utilizando células madre de médula ósea.

En este mismo sentido, un reciente artículo publicado en Circulation (106; 3009, 2002) confirma esta posibilidad. En efecto, los autores estudian 20 pacientes con infarto de miocardio agudo, a los que se les practica una infusión intracoronaria de células madre de su médula ósea o de su sangre periférica, 4 ó 5 días después del evento miocardico agudo. Los pacientes mostraron una significativa mejoría de la función cardíaca, a los 4 meses de practicar la infusión de células madre. Estos resultados confirman que la infusión intracoronaria de células madre, de sangre periférica o de médula ósea del propio paciente, puede beneficiar objetivamente la función cardíaca, después de un infarto agudo de miocardio. Otro artículo, recientemente aparecido en The Lancet (361; 45, 2003), demuestra también que el tejido cardíaco lesionado tras

un infarto de miocardio se puede regenerar con células madre de médula ósea del propio paciente. En él, un equipo de la Universidad de Rostock (Alemania), dirigido por Gustav Steinhoff, ha transplantado a 6 pacientes, que habían sufrido un infarto de miocardio, células madre de su propia médula ósea, en el borde del tejido miocardico infartado. En 4 de los 6 pacientes se pudo constatar a los 3 a 9 meses de la infusión de las células madre una indudable mejoría del flujo sanguíneo del corazón infartado, y en 5 mejoría de la circulación en la zona infartada, lo que los autores atribuyen a que se ha estimulado la angiogénesis del tejido lesionado (formación de vasos sanguíneos nuevos). Hay que decir que en estos 6 pacientes, junto al transplante de células madre sanguíneas, se realizó un by-pass. También en el mismo número de The Lancet (361;47,2003) se publica otro trabajo, realizado por un equipo de la Universidad de Hong-Kong, que transplanta células madre de los propios pacientes, por medio de un catéter, directamente al músculo cardíaco lesionado de 8 pacientes, que habían sufrido un infarto agudo de miocardio. Los autores constatan que se obtienen mejorías a corto plazo, aunque, según ellos, habrá que valorar la evolución a más largo plazo, y también comprobar qué tipos de células madre del paciente son más adecuadas para ser utilizadas en estas prácticas.

Todas estas experiencias están alumbrando la posibilidad, ya real, de utilizar células madre de sangre periférica o médula ósea para el tratamiento del infarto de miocardio agudo, aunque, como comenta The Lancet, (361;11,2003) al hilo de los dos anteriores trabajos, sólamente se pueden sacar conclusiones preliminares de estos estudios, ya que el número de pacientes es demasiado pequeño para obtener datos definitivos. Sin embargo, las inyecciones intracardíacas de células madre de médula ósea del propio paciente parece realizable y razonablemente segura.

Finalmente vamos a detenernos en un tema que está suscitando un inusitado interés, y que, sobrepasando lo puramente científico, está siendo objeto de una viva polémica en los medios de comunicación social. Nos referimos a la posibilidad de utilizar células madre embrionarias y de tejidos adultos para generar células pancreáticas generadoras de insulina, y a su posible aplicación al tratamiento de pacientes diabéticos. En relación con ello, en un reciente trabajo se indica que se pueden obtener células pancreáticas formadoras de insulina a partir de células hepáticas, y en otro se pone en duda la posibilidad de que las células madre embrionarias puedan cultivarse experimentalmente y transformarse en células pancreáticas generadoras de insulina. En efecto, un equipo de la Universidad de Bath, en el Reino Unido, dirigido por Jonathan Slack, ha conseguido (Current Biologic 13; 105, 2003), utilizando animales transgénicos, convertir las células de su hígado en células pancreáticas productoras de insulina, a la vez que su función hepática iba desapareciendo. Al cabo de un tiempo, prácticamente todo el hígado de estos animales se había trasformado en páncreas. Los autores

opinan que esta transdiferenciación se puede conseguir incluso durante el período embrionario, sugiriendo que estas experiencias pueden abrir un interesante camino para tratar las diabetes, aunque se requieren mucho más tiempo y trabajo para que estos hallazgos puedan constituir una real posibilidad terapéutica. En sentido contrario, ha causado un fuerte impacto el trabajo publicado recientemente en Science (299; 363, 2003), realizado por el equipo que dirige Douglas Melton, y firmado en primer lugar por Jayaraj Rajagopal, en el que se pone en duda que células madre embrionarias puedan ser capaces de producir células pancreáticas generadoras de insulina. En efecto, como anteriormente se ha comentado, diversos equipos de investigación habían comunicado que habían logrado generar experimentalmente células de páncreas a partir de células madre embrionarias. En nuestro país, el grupo del doctor Bernat Soria comunicó recientemente que había logrado producir este tipo de células y curar a ratones diabéticos. En efecto, en febrero de 2000 comunicaron que habían conseguido introducir un gen codificador de insulina en células madre embrionarias de ratón, que en cultivo eran capaces de producir insulina. Ante bajas concentraciones de glucosa estas células aumentaban la producción de insulina y cuando se implantaban en ratones con diabetes experimental desaparecían los síntomas clínicos de la enfermedad. Sin embargo, con las experiencias del grupo de Melton se extiende una nube de dudas sobre todos los resultados anteriores en este campo. Rajagopal y Melton demuestran en su trabajo que las células obtenidas a partir de las células madre embrionarias no producen insulina, sino que la absorben del medio experimental y que después poco a poco la van secretando. Ciertamente, para acelerar la transformación de las células madre embrionarias a células pancreáticas, se añade al medio de incubación insulina y, al parecer, es parte de esta insulina la absorbida por las células madre embrionarias. Además, en las células generadas no lograron detectar el ARN mensajero codificador de insulina. Esto indica que dichas células no pueden ser productoras de insulina.

Todos los anteriores resultados muestran, una vez más, las objetivas posibilidades que las células madre obtenidas de tejidos adultos tienen de cara a la medicina regenerativa y reparadora, a la vez que el último trabajo de Science, de Rajagopal y Melton, arroja una sombra de razonable duda sobre las experiencias anteriores, que trataban de demostrar que de células madre embrionarias se podían conseguir células pancreáticas productoras de insulina.