Globethics Repository




# Las células Stem [Stem Cells ]

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 | Chaparro, Orlando |
| Publisher | Universidad de Navarra |
| Rights | Creative Commons Copyright (CC 2.5) |
| Download date | 2026-11-08 08:16:45 |
| Link to Item | http://hdl.handle.net/20.500.12424/214925 |

# LAS CÉLULAS STEM: SUEÑO Y REALIDAD

Orlando Chaparro, PhD
Centro de Investigaciones. Facultad de Medicina
Universidad Militar Nueva Granada
e-mail: ochaparro@umng.edu.co

El tema de las células stem[NB] ha ocupado recientemente importantes titulares en los medios de comunicación, y el público en general tiene en este momento en su mente un mundo de eterna juventud, y órganos para reemplazar aquellos que han dejado de funcionar adecuadamente, que podrán adquirirse casi tan fácilmente como en un supermercado. Bioeticistas, políticos y ciudadanos del común debaten la conveniencia de investigar y utilizar estas células como una nueva estrategia terapéutica. Desde el punto de vista científico, sin embargo, la investigación en células stem tiene implicaciones mucho más profundas.

El cuerpo humano contiene varios billones de células de cerca de 225 diferentes tipos celulares que componen los tejidos de los diferentes órganos. Estos diferentes tipos celulares se originan a partir de una única célula (el cigoto), a través de un complejo proceso de diferenciación, durante el cual grupos de genes particulares se activan o desactivan, dando a cada tipo celular, sus características de individualidad. La mayoría de las células diferenciadas no pueden replicarse y su reemplazo, cuando así se requiere, debe hacerse a partir de un grupo de células indiferenciadas que mantienen su capacidad de autorreplicarse: las células stem.

Es necesario, en primer lugar, definir a qué nos referimos con el término "célula stem". El concepto como tal no es nuevo y se encuentra ya presente en la literatura científica y médica del siglo XIX (Véase una interesante revisión de Pamela Gehron Robey, 2000) (1). Dos características definen a la célula stem: En primer lugar su **capacidad de autorreplicación,** y en segundo lugar su **capacidad de diferenciación,** dando origen a uno o más tipos o linajes celulares. Por lo tanto, el concepto de célula stem incluye un amplio rango de células con diferentes capacidades de proliferación y

[NB] Se ha elegido el término "Célula Stem", de acuerdo con la nomenclatura internacional, para evitar las imprecisiones conceptuales y confusiones generadas por el uso de otras denominaciones como "células madre, células troncales, células tronco, células estaminales", que son frecuentes en la literatura en español.

diferenciación (2, 3, 4). Frecuentemente se incluye dentro de los criterios operacionales que definen a una célula stem **la clonogenicidad** definida como la capacidad indefinida de dividirse simétricamente, es decir de originar células idénticas a ella misma (5, 6).

Las células stem se han clasificado de acuerdo con diferentes criterios: En primer lugar, de acuerdo con su capacidad de diferenciación, se clasifican como *Totipotentes*, aquellas con capacidad para dar origen a un organismo completo incluyendo el tejido germinal; *pluripotentes,* las células que son capaces de dar origen a células de las tres capas germinales; y *multipotentes,* u *órgano específico,* las que dan origen a células de un tejido u órgano particular (2).

Las células stem pueden también clasificarse de acuerdo con su origen en *células stem embrionarias (ES),* que se obtienen de la masa celular interna del embrión, *células stem germinales embrionarias,* que se obtienen de la cresta gonadal del feto, y *células stem adultas,* que se originan de tejidos adultos maduros. Cada uno de estos tipos celulares tiene características diferentes y por lo tanto, dependiendo de las circunstancias, ventajas o desventajas, frente a las demás.

### *Un cambio de paradigma*

La Dra. Nadia Rosenthal, en una publicación sobre "La promesa de las células stem", hace una bella referencia al mito de Prometeo. El Titán griego que se atrevió a transgredir las leyes de los dioses, y robó el fuego para donárselo al hombre y enseñarle la civilización y las artes, fue brutalmente castigado por Zeus. Júpiter lo encadenó al Monte Cáucaso donde por más de 30.000 años un buitre devoraba cada día su hígado, el cual se regeneraba para ser devorado nuevamente al día siguiente. Nosotros, simples mortales, no poseemos un hígado con ese potencial de regeneración, pero la leyenda nos hace pensar sobre la extraordinaria capacidad del cuerpo para reconstruirse (4). ¿Qué determina la capacidad de un tejido lesionado para repararse? Hasta hace poco tiempo se presumía que poblaciones celulares indiferenciadas contribuían de manera exclusiva, a la capacidad regeneradora del tejido en el cual ellas residían. Los resultados de experimentos reportados en los últimos años han llevado a replantear esa visión.

Los cambios de paradigmas ocurren a medida que las excepciones van acumulándose, de tal manera que se hace necesario reevaluar las teorías prevalecientes. A este respecto Tomas Kuhn escribía en 1962: "Tales cambios, junto con las controversias que casi siempre los

acompañan, son las características que definen las revoluciones científicas" (7). Los resultados de la investigación con las células stem están cuestionando la visión de la embriogénesis animal mantenida durante largo tiempo, según la cual la posición es todo. La idea de que el destino de una célula quedaba sellado cuando ésta se convertía en parte del endodermo, el mesodermo o el ectodermo, tenía una connotación casi evangélica (8). La especificación de linaje de las células había sido considerada como lineal e irreversible. A nivel molecular esta irreversibilidad había sido atribuida a cambios en la conformación y eventos de metilación de la cromatina, ocurridos durante la diferenciación, de tal manera que la capacidad regeneradora de todas las células stem, con excepción de las de origen embrionario, era considerada restringida a un solo tipo de tejido (2).

En la última década, tres logros importantes han hecho tambalear los cimientos tradicionales de la biología del desarrollo dando origen a lo que ha sido denominado como "un nuevo paradigma": una célula stem puede "transdiferenciarse", es decir dar origen a células de una capa germinal diferente de aquella de donde ella proviene. Este cambio de paradigma tiene más que una importancia meramente teórica, ya que amplía el horizonte de las posibilidades de una terapia basada en la utilización de las células stem (2).

El primer logro fue el uso de la tecnología de la transferencia nuclear, en la clonación reproductiva (9). Más allá de las implicaciones éticas, sociales y legales de las posibilidades de clonar un individuo, la capacidad de producir un organismo completo bajo el control de un núcleo derivado de una célula adulta, fue una demostración trascendental de la plasticidad del proceso de desarrollo. Este hecho abrió las puertas no solo a la clonación reproductiva sino a lo que se ha denominado la "clonación terapéutica", es decir, a la posibilidad de clonar un individuo para producir células o tejidos con potencial terapéutico.

El segundo logro fue el cultivo de células stem embrionarias (ESCs) humanas (10, 11). La posibilidad de cultivar y expandir ESCs humanas abre nuevas posibilidades y permite plantear nuevas estrategias terapéuticas.

El tercer logro fue el aislamiento de células pluripotentes de adulto (12). Este logro cuestionó los principios convencionales de la biología del desarrollo y sugirió que los tejidos del adulto podrían ser una fuente alternativa de células stem con un rango de aplicaciones terapéuticas igual o similar al de las ESCs (2).

En apoyo de este nuevo paradigma existe una gran cantidad de datos experimentales, tanto *in vivo* como *in vitro*, documentando la "plasticidad" de las células stem. A este respecto, el Dr. John Gearhart, profesor de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Johns Hopkins, en Baltimore, comenta: "Somos nosotros quienes imponemos las restricciones creyendo siempre que los linajes de las células stem están restringidos. Pero lo que claramente puede sobrepasar un programa genético es el ambiente en el cual coloquemos una célula" (8).

### *Las células stem de adulto*

La sorprendente capacidad de las ESCs de dar origen a prácticamente cualquier tipo de tejido, ha estimulado la investigación en busca de linajes celulares semejantes que puedan contribuir a la autorrenovación y reparación de tejidos lesionados. ¿Es posible que las células stem de adultos (ASCs) posean el mismo potencial clínico que las células stem embrionarias (ESCs) permitiendo a los investigadores eludir los cuestionamientos éticos y los problemas técnicos de la utilización de las ESCs? ¿Cuales son las similitudes y las diferencias entre estos dos tipos de células?

Durante mucho tiempo se consideró que las ASCs tenían una capacidad más restringida de autorrenovación y diferenciación que las ESCs. Las células stem hematopoyéticas (HSCs) por ejemplo, envejecen y sufren el consiguiente acortamiento de los telómeros. Eran consideradas multipotentes, ya que pueden originar todas las células del linaje hematopoyético, pero no pluripotentes, ya que se pensaba que no podían dar origen a células no sanguíneas. Este concepto predominó, por lo menos hasta finales de la década del 90.

En años recientes, sin embargo, resultados de experimentos *in vitro* e *in vivo,* han enfocado el problema de la verdadera plasticidad de las ASCs (13, 14). Se ha reportado, por ejemplo. la diferenciación de HSCs a células musculares, reconstituyendo la expresión de distrofina, en un modelo animal de la enfermedad conocida como distrofia muscular. Más inesperados aún, han sido los resultados mostrando la diferenciación de HSCs de transplantes de médula ósea en neuronas y astrocitos (15).

La principal fuente de ASCs es la médula ósea. La médula ósea contiene tres sistemas celulares principales: El hematopoyético, el endotelial y el estromal, que contiene a su vez una subpoblación, las células mesenquimales, que pueden diferenciarse a células óseas, cartílago, adipocitos y músculo esquelético, entre otras (16). En

1999, investigadores de Osiris Therapautics en Baltimore, dieron un paso muy importante en el campo de la investigación de las células stem: Usando las condiciones experimentales apropiadas, lograron la diferenciación de células mesenquimales de la médula ósea humana, en 3 diferentes linajes (17). “Oh, esto ya se había hecho antes, dijeron muchos investigadores”, comenta el líder del grupo, el Dr. Mark F. Pittinger. “Previamente se habían cultivado células a partir de la médula ósea con diferentes propósitos, pero no se había demostrado que los diferentes linajes se originaban a partir de una única célula y no a partir de múltiples tipos celulares” (18). Fue una cuidadosa caracterización, ensayos *in vitro* y análisis de clones individuales lo que contribuyó al impacto de sus resultados, sugiere el Dr. Pittinger. Esta población celular se conoce en la literatura científica como Células Stem Mesenquimales (MSCs).

En el año 2002, el grupo liderado por la Dra. Cathrine Verfaille de la Universidad de Minesota, identifica en ratas y ratones como modelo animal, una subpoblación de células mesenquimales de la médula ósea, denominada Células Progenitoras Multipotentes Adultas (MAPCs), capaces al nivel de una única célula, de diferenciarse no solamente, en células mesenquimales, sino también en células con características del mesodermo, ectodermo y endodermo. Inyectada en un blastocito temprano, una MAPC contribuyó a la mayoría de los tejidos somáticos (19). Posteriormente su grupo de investigación extiende estas observaciones a MAPCs de humanos, y demuestra su capacidad para diferenciarse a células con características de células hepáticas (20).

Las MSCs han sido aisladas no solamente de la médula ósea. Otras fuentes de MSCs la constituyen la sangre de cordón umbilical (21, 22), la placenta (23), el líquido amniótico (24) y la sangre periférica (25), entre otras. La importancia de poder aislar las MSCs a partir de la médula ósea y la sangre periférica, radica en la posibilidad de realizar transplantes autólogos (es decir, utilizando células del mismo paciente), evitando así los problemas relacionados con el rechazo inmunológico.

Cientos de trabajos publicados en la literatura científica, han puesto de manifiesto el gran potencial de estas células como una fuente ideal de ASCs para la terapia celular (Véanse por ejemplo, revisiones 26-29). Una de las áreas de aplicación que más expectativas ha generado, ha sido la del transplante de MSCs para tratar pacientes con infarto del miocardio. Son varios los ensayos clínicos que se encuentran en pleno desarrollo y en ellos se están probando diferentes poblaciones celulares y varias rutas de administración de las MSCs (Véase la revisión 30, y las referencias allí citadas). A pesar

de que los resultados preliminares de estos estudios son muy alentadores, comienzan también a evidenciar algunos problemas y no se dispone en este momento de una evaluación a largo plazo de los beneficios potenciales de esta terapia.

***Perspectivas***

A pesar del avance vertiginoso en el campo de la investigación de las células stem, es mucho todavía lo que nos queda por aprender de ellas. La investigación básica tiene aún un largo camino por recorrer y son muchas las preguntas fundamentales acerca de la biología de estas células que esperan una respuesta. Por ejemplo, ¿cuales son los factores que regulan los procesos de renovación y proliferación? ¿Qué mecanismos inducen en condiciones normales el proceso de diferenciación, y cuál es la verdadera pluripotencialidad de las diferentes poblaciones de células stem? ¿Cuales son los nichos naturales de estas poblaciones y cómo podemos acceder a ellos? ¿Hasta qué punto podemos manipular genéticamente estas células para utilizarlas con propósitos terapéuticos específicos? Solamente un esfuerzo formidable en investigación básica nos dará algunas respuestas, antes de que las células stem puedan ser aplicadas de manera rutinaria y segura en protocolos terapéuticos (2).

Los nuevos conocimientos han llegado siempre acompañados de grandes temores y angustias y han generado actitudes de rechazo y prohibición. A finales de la década de 1930, Stalin favoreció las teorías neo-Lamarkianas de Trofim Lysenko, lo cual condujo a la emigración de muchos científicos soviéticos, uno de ellos Theodosius Dobzhansky, uno de los genetistas más importantes de siglo XX, y la Unión Soviética se vio relegada a un segundo plano en el campo de la investigación en genética. En la década de 1980, el congreso de los Estados Unidos consideró la posibilidad de prohibir la tecnología del DNA recombinante. En el año 2001, George Bush, el actual presidente de los Estados Unidos, firmó una ley prohibiendo la utilización de fondos públicos para investigación con células stem embrionarias.

No obstante, es cada día más evidente la necesidad y la importancia de la investigación con las células stem, y más aún, la importancia de poder investigar la célula stem embrionaria paralelamente con las células stem del adulto. Se ha llegado incluso a plantear la necesidad de iniciar un “Proyecto de las Células Stem Humanas” de dimensiones y alcances similares a los del Proyecto del Genoma Humano (31).

Francia y Suiza aprobaron a finales del año pasado legislaciones que permiten la utilización de embriones humanos, excedentes de programas de fertilización *in vitro,* para ser utilizados en investigación,

pero continúan prohibiendo la creación de embriones para este fin específico.

El estado de California en los Estados Unidos, aprobó recientemente mediante un referendo en las pasadas elecciones, la creación de un Instituto para la Investigación con Células Stem Embrionarias, con un presupuesto de US$ 300 millones para un programa a 10 años (32). El estado de New Jersey creó en el 2004 el Instituto para la Investigación en Células Stem, el cual en conjunto con las Universidades de Medicina y Odontología (UMDNJ) y la Universidad de Rutgers, contará para los próximos 5 años, con un presupuesto cercano a los US$ 70 millones provenientes de fondos estatales y privados (33).

Es claro que la investigación en general, y en el campo de las células stem en particular, requiere de decisiones gubernamentales e institucionales, para invertir en la financiación de programas a largo plazo, que integren además los esfuerzos de los distintos investigadores y grupos de investigación.

Quiero para terminar, citar al igual que la Dra. Sara M. Mariani, en su conferencia "Células Stem e Ingeniería de Tejidos: Soñando con cosas que nunca han sucedido", en el Séptimo Congreso Anual de la Sociedad Americana de Terapia Génica, en Junio de 2004, a George Bernard Shaw:

*You see things, and you say, "Why?"*
*But I dream things that never were, and I say, "Why not"*

Estamos apenas empezando a descubrir un mundo fantástico y maravilloso, lleno de dudas e incertidumbres, pero también lleno promesas y posibilidades. Permitámonos soñar y preguntémonos: ¿"Porqué no?"

## Referencias

1. Robey, Pamela, G. (2000). Stem cells near the century mark. *J. Clin. Invest.* **105:** 1489-91
2. Merchant, A. S. and Flake, A. W. (2004). Surgeons and stem cells: A pragmatic perspective on shiftin paradigms. *Surgery* **136** (5): 975-980.
3. News and Views (2002). Stem cell competition. *Nature* **418:** 25-27.
4. Reya T., Morrison S. J., Clark, M. F., and Weissman I. L. (2001). *Nature* **414**: 105-111.

5. Rosenthal Nadia (2003). Prometeus's vulture and stem-cell promise. *N. Engl. J. Med.* **349** (3): 267-274.
6. Körbling M. and Estrov Z. (2003). Adult stem cells for tissue repair-A new therapeutic concept? *N. Engl. J. Med.* **349** (6): 570-582.
7. T. S. Kuhn. The structure of scientific revolutions. University of Chicago Press. 1962.
8. Ricki Lewis. (2000). A paradigm shift in stem cell research? *The scientist* **14** (5): 1-4.
9. Wilmut I., Schnieke A. E., McWhir J., Kind A. J., and Campbell K. H. (1997). Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* **385** : 810-813.
10. Thomson J. A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S. S., *et al.* (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastoysts. *Science* **282**: 1145-1147.
11. Shamblot M. J., Axelman J. , Wang S., *et al.* (1998). *Proc. Natl. Acad. Sci*. USA. **95** (23): 13726-31.
12. Jiang Y., Jahagirdar B. N., Schwartz R. E., *et al.* (2002). Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* **418**: 41-49.
13. Verfaille Catherine (2000). Stem cell plasticity. *Graft* **3**: 296-298.
14. Verfaille C. M., Shwartz R., Reyes, M., and Jiang, Y. (2003). *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **996**: 231-234.
15. Long Y., and Yang K. Y. (2003). Bone marrow derived cells for brain repair: recent findings and current controversies. *Curr. Mol. Med.* **3**: 719-725.
16. Deans R. J., and Moseley A. B. (2000). Mesenchymal stem cells: Biology and potential clinical uses. *Exp. Hemat.* **28**: 875-884.
17. Pittenger M. F., Mackay A. M., Beck S. C., *et al.* (1999). Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* **284**: 143-147.
18. Eugene Russo (2001). The potential of human mesenchymal cells. *The Scientist* **15** (11): 19-20.
19. Jiang Y., Balkrishna, N., Jahagirdar, R., *et al.* (2002). Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* **418**: 41-49.
20. Schwartz R. E., Reyes M. , Koodie L., *et al.* (2002). Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J. Clin. Invest*. **109**:1291-1302
21. Fuwang J., Juanwang L., Fanwu Y., *et al.* (2004). Mesenchymal stem/progenitor cells in human umbilical cord blood as support for e*x vivo* expansion of CD34+ hematopoietic stem cells and for chondrogenic differentiation. *Haematologica* **89**: 837-844.
22. Erices A., Conget P., and Minguell J. A. (2000). Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br. J. Hemat.* **109**: 235-242.

23. Fukuchi Y., Nakajima H., Sugiyama D., *et al.* (2004). Human Placenta-Derived Cells Have Mesenchymal Stem/Progenitor Cell Potencial. *Stem Cells* **22**: 649-658.
24. Prusa A., and Hengstchläger M. (2002). Amniotic fluid cells and human stem cell research: a new connection. *Med. Sci. Monit.* **8**(11): RA253-257.
25. Zvaifler N. J., Marinova-Mutafchieva L., Adams G., *et al.* (2000). Mesenchymal precursor cells in the blood of normal individuals. *Arthritis Res.* **2**: 477-488.
26. Kassem M., Kristiansen M., and Abdallah B. M. (2004). Mesenchymal stem cells: cell biology and potential use in therapy. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* **95**: 209-214.
27. Pfendler K. C., and Kawase E. (2003). The potential of stem cells. *Ostet. Gynecol. Survey* **58** (3): 197-208.
28. Short B., Brouard N., Occhiodoro T., *et al.* (2003). Mesenchymal stem cells. *Arch. Med. Res.* **34**: 565-571.
29. Frank P. Luyten (2004). Mesenchymal stem cells in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* **16**: 599-603.
30. Perin E. C., and Silva G. V. (2004). Stem cell therapy for cardiac diseases. *Curr. Opin. Hematol.* **11**: 399-403.
31. News and Views (2004). A human stem cell proyect? *Nature* **418**: 1
32. News and Views (2004). The stem-cell state. *Nature* **432**: 131.
33. Alison McCook (2004). Stem cells in New Jersey. *The Scientist* , Agosto 19, 2004. http//www.biomedcentral.com/news/2004225/03/

## STEM CELLS : DREAM AND REALITY

*Orlando Chaparro, PhD*
*Research Center, school of medicine*
*Nueva Granada Military University*
*e-mail: ochaparro@umng.edu.co*

The issue of stem cells has recently been the subject of important headlines in the mass media, and the public in general presently has in mind a world of eternal youth and organs to replace those that have stopped functioning properly, and which can be acquired in almost such an easy manner as when purchasing in a supermarket. Bioethicians, politicians and lay citizens debate whether it is or not convenient to do research on and make use of these cells as a new