

## 1. Introducción

Desde el siglo XIX, es sabido que todo organismo viviente se desarrolla a partir de otros organismos vivientes y todas las células, que son los elementos estructurales de tales organismos, proceden de otras células, células preexistentes. Estos conceptos son principios fundamentales de la teoría celular, los cuales (en coherencia con la teoría mendeliana de la herencia y la teoría de la evolución de las especies de Darwin) son eje fundamental del desarrollo de la medicina moderna.

El cuerpo humano está formado por un número elevadísimo de células que puede llegar a un número de 14 cifras, es decir unos 100 billones de células. Todas estas células se desarrollan a partir de las células madre totipotenciales, pluripotenciales y multipotenciales que proceden, todas ellas, del óvulo fecundado y que forman el inicio de la gestación del embrión.

## 2. ¿Qué son las células madre?

En sentido estricto, las *células madre* o *troncales* (*stem cells*, en inglés) son aquellas que derivan del embrión en sus estadios iniciales. Una vez que el espermatozoide fecunda el óvulo, creando la primera célula con dotación genética completa (el cigoto), las sucesivas divisiones celulares que ocurren durante los primeros días del embarazo dan lugar a células hijas o *blastómeros*, dispuestas en una especie de *mórula* (*mórula*). Cuando la fecundación se realiza in vitro (mezclando espermatozoides con óvulos en una placa de cultivo) se seleccionan varios embriones en fase de *mórula* para transferirlos al útero de la madre. Los embriones restantes se pueden almacenar congelados para su posible uso posterior. En la mayoría de los países donde la fecundación in vitro es legal, no se permite la transferencia a la madre de embriones que lleven congelados varios años (cuatro o cinco, normalmente), por

---

\* Licenciado en Ciencias Biológicas y profesor de Ciencias Naturales del IES Francisco Ribalta. *Ribalta. Quaderns d'aplicació didàctica i investigació*, núm. 16 (diciembre 2009), ps. 159-168. © IES Francesc Ribalta · Castelló de la Plana · ISBN: 978-84-692-8275-5. <http://www.iesribalta.net/revista>

lo que este procedimiento genera embriones sobrantes que o se destruyen o se usan para la investigación. Los blastómeros que derivan directamente del cigoto tienen en principio la capacidad de generar por sí mismos un nuevo ser.

De hecho, los gemelos idénticos derivan cada uno de blastómeros que se independizaron y formaron mórulas diferentes. Las células madre embrionarias no son blastómeros, sino que se obtienen de una fase posterior del desarrollo. Cuando un embrión obtenido *in vitro* se mantiene en cultivo, en pocos días la mórula se organiza en una estructura esférica llamada *blastocisto*. En el blastocisto ya ha ocurrido una primera diferenciación celular debido a que unas pocas células forman la cubierta externa que recubre a la esfera (de donde derivaría la placenta en caso de encontrarse en el útero materno), mientras que otras se mantienen agrupadas formando la masa celular interna (de donde proceden los tejidos fetales).

Las células de la masa celular interna se denominan *células madre embrionarias* porque se pueden extraer fácilmente del blastocisto y, puestas en placas de cultivo, se autorrenuevan (o multiplican) de forma acelerada y en condiciones adecuadas pueden diferenciarse a todos los tipos distintos de células de tejidos adultos: es decir, son *pluripotentes*. Dado que de cada blastocisto se extraen sólo unas pocas decenas o centenares de células madre embrionarias, el primer paso a dar con ellas es multiplicarlas en condiciones que faciliten al máximo su capacidad proliferativa y eviten su maduración hacia células más diferenciadas. De este modo se crean líneas de células madre embrionarias que pueden mantenerse congeladas de forma indefinida y utilizarse cuando convenga. Las células madre embrionarias obtenidas de la forma indicada no tienen capacidad de generar un nuevo ser, pero tratadas de forma adecuada pueden diferenciarse hacia los tejidos deseados (como, por ejemplo, células del sistema nervioso o productoras de insulina, músculo cardíaco y hueso).

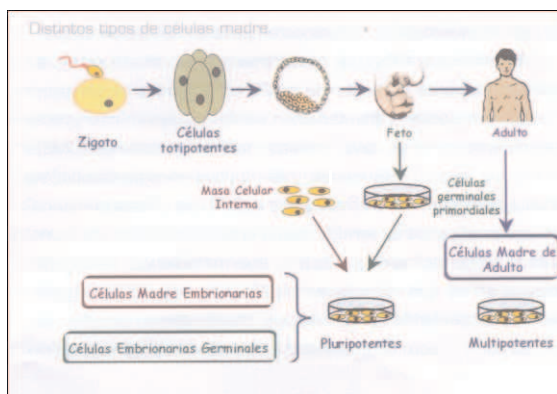


Fig. 1: Diferentes formas de obtención de células madre.

La obtención de líneas de células madre es un procedimiento que, aunque tiene por el momento una eficiencia no demasiado alta, es relativamente sencillo, por lo que se podrían generar muchas de ellas a partir de los embriones congelados (que

se estiman en varias decenas de miles en España) existentes en las clínicas de fecundación in vitro. Parece, por tanto, aconsejable que los programas de investigación en células madre embrionarias cuenten con la donación permanente de nuevos embriones sobrantes de la fecundación in vitro. Las líneas de células madre embrionarias de animales comunes de laboratorio (ratones generalmente) se utilizan desde hace años de forma rutinaria en todos los centros de investigación y se intercambian entre ellos de forma fácil y segura. Las primeras líneas de células madre embrionarias humanas con capacidad para diferenciarse en tejidos adultos se describieron hace solamente siete u ocho años. Actualmente, tanto la producción de nuevas líneas de células madre embrionarias humanas como el intercambio de las mismas está regulado por leyes específicas en los diferentes países.

Un segundo tipo de células con capacidad de autorrenovación y potencialidad para generar nuevos tejidos son las llamadas *células madre adultas* o *células madre específicas de tejido*. Se sabe desde hace décadas que en numerosos órganos de nuestro cuerpo existen poblaciones celulares que conservan la capacidad de autorrenovarse y, en determinadas circunstancias, madurar hacia nuevas células adultas. El ejemplo paradigmático de las células madre adultas son las de la médula ósea. Aquí se encuentran las *células madre hematopoyéticas*, de las que derivan todas las células de la sangre (los glóbulos rojos, las plaquetas y los diferentes subtipos de glóbulos blancos), y las *células madre mesenquimales*, de donde pueden derivar, además, otros tejidos. También existen células madre adultas en tejidos con alta capacidad de crecimiento o regeneración, como el epitelio intestinal, la piel o el hígado. En contraste con las creencias previas, se ha descubierto recientemente una pequeña dotación de células madre adultas incluso en el cerebro humano.

La idea más aceptada actualmente, aunque todavía con base científica débil, es que posiblemente en todos los órganos de nuestro cuerpo existan células madre o progenitoras responsables de la capacidad de regeneración (mayor o menor) de los mismos. Se desconoce por el momento la verdadera pluripotencialidad de las células madre adultas. Las *células madre mesenquimales* están siendo objeto de estudio de forma especialmente intensa porque en determinadas condiciones experimentales pueden convertirse en células de otros tejidos (como neuronas o músculo cardíaco). La verdadera potencialidad terapéutica de estas células está, por el momento, sometida a debate.

Así pues, las células madre multipotenciales son capaces de renovarse a sí mismas y diferenciarse en las distintas formas celulares que forman los tejidos; es el proceso de diferenciación celular. Es decir, las células madre son el origen del resto de las células, tejidos y órganos de nuestro cuerpo.

La propiedad de diferenciación que tienen las células madre permite diferenciarlas en distintas células de distintos tejidos. En el desarrollo humano, las células madre embrionarias se diferenciarán dando lugar a los diferentes tejidos y órganos que forman el cuerpo humano.

### 3. ¿Qué son las células madre de la SCU?

La SCU (*Sangre del Cordón Umbilical*) es la sangre que permanece en el cordón umbilical y en la placenta después del parto, una vez que se ha cortado el cordón umbilical. Normalmente, esta sangre se desecha junto con la placenta y el cordón. Se ha descubierto que existen una gran cantidad de células madre en la sangre del cordón umbilical del recién nacido.

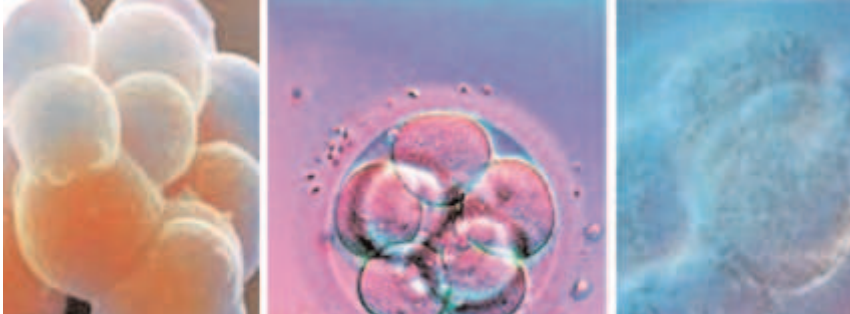


Fig. 2: Etapa inicial del desarrollo de las células madre

Las células madre del cordón umbilical tienen más plasticidad (capacidad de convertirse en otros tipos de células o tejidos) y también tienen una mayor capacidad de proliferación -es decir, que con menos células madre es posible regenerar todo el sistema inmunológico-, que las células madre adultas (como la que se encuentran en la médula ósea).

Las células madre encontradas en la SCU son capaces de reconstituir todo el sistema inmunológico y sanguíneo, pero además, recientemente se ha demostrado que son capaces de diferenciarse en otro tipo de células del cuerpo como las neuronas, células hepáticas, células pancreáticas o del corazón.

Durante la vida, en el humano adulto, las células madre están presentes básicamente en tejidos que requieren regeneración constante de sus células, por ejemplo en la médula ósea, en la piel o en los intestinos.

Durante los últimos 30 años, la medicina clínica ha estado usando células madre en la regeneración del sistema sanguíneo y la mejora del sistema inmunitario para el tratamiento de distintas enfermedades. Es cada día más frecuente usar células madre para el tratamiento de la leucemia y diferentes tipos de cáncer, anemia aplásica, anemia falciforme y otras. Parece muy probable que en un futuro las células madre serán usadas en la regeneración de tejidos: se investiga en la regeneración de tejido muscular cardíaco y neuronas entre otros. En total más de 50 enfermedades son tratables con células madre procedentes del cordón umbilical.

Hasta hace pocos años las células madre sólo se podían obtener de la médula ósea y de la sangre periférica. La gran cantidad de recursos destinados a la investi-

gación con células madre ha demostrado la importancia de la sangre del cordón umbilical como una excelente fuente de células madre que son menos especializadas y así mejor aceptadas por el sistema inmunitario del organismo receptor.

Cuando las células madre del cordón umbilical son usadas en trasplantes *autólogos* (donde la persona que recibe las células es el mismo donante), no hay ningún riesgo de rechazo por parte del sistema inmunitario del receptor.

Además las células madre del cordón umbilical no tienen ningún riesgo al ser extraídas y aisladas. Tampoco causan ningún dolor, ya que para su extracción se pincha en la vena umbilical, una vez que el cordón umbilical ya ha sido cortado. Eso sí, solamente hay una ocasión en la vida para la colección de las células madre procedentes del cordón umbilical: el momento del nacimiento.

Cabe destacar también que a diferencia de las células madre procedentes de embriones humanos, la colección de células madre del cordón umbilical está totalmente aceptada desde el punto de vista ético y moral: es técnicamente una extracción de sangre del cordón umbilical una vez este es cortado y separado del recién nacido.

#### 4. Conservación de células madre

Las células madre del cordón umbilical son, desde el punto de vista de la comunidad científica-médica, un tesoro biológico que todos tenemos en el momento de nuestro nacimiento.

Estas células poseen unas características que las hacen únicas y son la mejor fuente posible de células madre frente a células madre embrionarias (ES), células madre inducidas (IPS), células madre adultas (Tejido Adiposo, AT), médula ósea (MO) y sangre periférica (SP).

Una de las misiones del científico es informar al paciente y decirle que él tiene tres posibilidades:

1. desecharlas (en cuyo caso ni su familia ni nadie en el mundo podrán beneficiarse de ellas),
2. donarlas a un banco público (que pone estas células a disposición de la población mundial y seguramente podrán beneficiar a alguna persona que las necesite) o
3. Conservarlas en un banco familiar Crio-Cord (con lo cual serán exclusivamente propiedad de la familia y estarán a su disposición para una posible enfermedad o para un futuro tratamiento en el campo de la medicina regenerativa).

El trasplante con células madre de la sangre del cordón umbilical (SCU) es hoy en día un trasplante rutinario en más de 85 enfermedades graves, siendo estas enfermedades leucemias, linfomas, neuroblasmas, talasemias, etc. En caso de conservar las células madre los pacientes tendrán una oportunidad de curación para estas enfermedades graves. Si no se han conservado las células madre del cordón umbilical, será necesario encontrar un donante compatible. Pero las células madre del cordón umbilical también sirven para los familiares directos, tales como herma-

nos, aumentando las posibilidades de éxito, frente a la utilización de células de otras personas.

Además de los tratamientos que se realizan hoy en día, con las células madre del cordón umbilical, existen más de 2.470 ensayos clínicos con células madre que abren nuevas posibilidades.

## 5. El contexto histórico

Diversos trabajos se han dirigido hacia la diferenciación de células madre embrionarias pluripotentes humanas, aisladas de la masa celular interna del embrión en los primeros días de desarrollo (blastocisto), que se han diferenciado *in vitro* hacia una amplia variedad de tipos celulares (Thomson y otros, 1998; Shambloott y otros, 1998; Nagy y otros, 1993). Estas células muestran, en condiciones de cultivo adecuadas, una ilimitada capacidad de multiplicarse y, al mismo tiempo, mantienen la capacidad de diferenciación original. En 1998, James Thomson y su equipo describieron un método para el mantenimiento *in vitro* de células madre embrionarias derivadas de la masa celular interna de blastocistos humanos producidos mediante fecundación *in vitro*, donados para investigación por las clínicas de reproducción asistida. Al mismo tiempo, otro grupo, dirigido por John Gearhart, publicó experimentos similares, con la derivación de células embrionarias germinales, obtenidas de gónadas y tejido mesenquimáticos de fetos abortados de 5 a 9 semanas.

Ambos grupos desarrollaron su investigación gracias a experimentos previos que se remontan al siglo XIX; en efecto ya en 1878, se publica el primer intento de fertilización de óvulos de mamíferos fuera del organismo y en 1959, el primer artículo de ratones producidos mediante fecundación *in vitro* en los Estados Unidos. En 1968, se consigue la primera fecundación de óvulos humanos en el laboratorio y, en 1978, nace en el Reino Unido Louise Brown, el primer bebé producido mediante fecundación *in vitro*. En los años 80 se establecen las primeras condiciones de cultivo para células madre embrionarias derivadas de la masa celular interna de blastocistos de ratones. Y se desarrollan, a partir de una línea celular de teratocarcinoma testicular, células pluripotentes, denominadas *carcinoma embrionario*, que expuestas a ácido retinoico eran capaces de diferenciarse en células similares a neuronas y otros tipos celulares.

En 1994 se generan blastocistos humanos con fines reproductivos en el laboratorio y comienzan los trabajos encaminados a mantener, en cultivo, las células de la masa interna. En los años siguientes se obtienen células madres de primates, a partir de la masa celular interna de blastocistos de *mono rhesus*. Las células aisladas de la masa celular interna de blastocistos humanos se cultivaron en un estrato de fibroblastos de ratón irradiados, donde se multiplican y confluyen hasta la formación de colonias llamadas *cuerpos embrioides* con las tres capas germinales. Por cultivos repetidos de las células de las colonias obtenidas se consigue una línea con capacidad de multiplicación indefinida que conserva las características de células troncales durante meses y años.

## 6. Características de las células embrionarias

Las células humanas provenientes de la masa interna de blastocistos, aisladas y cultivadas, en 1998, por Thomson y su equipo, presentan cariotipos normales, se mantienen viables a lo largo de múltiples multiplicaciones, mantienen la telomerasa, por lo que se replican de forma indefinida, y se diferencian reguladas por los factores del medio.

Se han conseguido líneas celulares a partir de las del embrión temprano que retienen las propiedades de estas, incluida la capacidad de proliferar, generar tumores teratomas *in vivo* y diferenciarse en células que derivan de las tres capas del embrión de las que se desarrollan todos los tipos celulares.

Más aún, las células madre del embrión expresan en la membrana antígenos característicos de los primeros estados del desarrollo embrionario, tales como el SSEA-3 y SSEA-4, que mantienen las interacciones específicas entre ellas, por lo que cuando se retiran de los lechos biológicos en que crecen y se ponen en cultivo forman, entre los 7 y 14 días, embriones en estado de mórula y blastocisto y diferencian un *trofoblasto* (Itskovitz-Eldor y otros, 2000). Esas células de la masa interna, incluso después de hacerlas multiplicarse en el laboratorio son capaces de formar la capa celular que las recubre, el *trofoblasto*.

## 7. Potencial terapéutico de las células madre embrionarias

Aunque la existencia de células madre embrionarias se conoce desde los inicios de la embriología moderna, hace más de cien años, el interés científico reciente por ellas se debe, fundamentalmente, a su posible aplicabilidad en terapia celular. Existen numerosas enfermedades que cursan con muerte de células específicas, producida por causas genéticas, degenerativas o traumáticas. Por ejemplo, casi todos los síntomas de la enfermedad de Parkinson se deben a la muerte de neuronas localizadas en una zona del cerebro denominada *sustancia negra* y a la falta del producto (la *dopamina*) que ellas producen. Igualmente, algunos tipos de diabetes se deben a la ausencia de células pancreáticas productoras de insulina. En los infartos cerebrales o de miocardio, la muerte celular correspondiente se produce por falta de riego sanguíneo a regiones específicas del cerebro o el corazón, y en las lesiones medulares la destrucción tisular es consecuencia de un traumatismo.

Uno de los objetivos más ambiciosos de la medicina moderna es tratar estas enfermedades mediante la producción y/o administración de nuevas células que lleven a cabo las funciones de las células destruidas o que ayuden a la regeneración parcial o total de las células lesionadas. Aunque la terapia celular se ha ensayado con éxito en algunas patologías, como por ejemplo en pacientes parkinsonianos, su uso clínico está todavía restringido a unos pocos estudios piloto.

Para la mayoría de los enfermos potencialmente beneficiarios de la terapia celular, ésta es sólo una opción que podría materializarse en el futuro pero que en este momento ha de considerarse como en estadio de investigación preclínica. Una de las

limitaciones más importantes de la terapia celular es la disponibilidad de células que ejecuten las funciones deseadas y que puedan administrarse a los enfermos con niveles de seguridad aceptables. Por su potencialidad para producir cualquier tipo de tejidos, las células madre embrionarias proporcionan, en principio, una fuente inagotable de material para su uso en trasplantes celulares terapéuticos. Por ello, la diferenciación de células madre embrionarias a células adultas es una de las líneas de vanguardia de la investigación actual.

En algunos modelos animales de enfermedades neurológicas o cardíacas el implante de células madre embrionarias ha producido mejorías en la sintomatología muy apreciables. Igualmente se ha descrito que el trasplante de células madre embrionarias productoras de insulina mejora los síntomas de la diabetes experimental.

Junto a los prometedores avances ocurridos en la investigación con células madre embrionarias, en los ambientes científicos más serios predomina una actitud cauta, e incluso escéptica, sobre la aplicabilidad de las mismas en terapia celular humana. Es indiscutible que los éxitos de la medicina actual derivan de la labor realizada previamente en laboratorios de investigación. Sin embargo, son los científicos quienes saben mejor que nadie que la traslación de los resultados científicos a la práctica médica es un camino pavimentado de fracasos y decepciones. El agudo ensayo titulado «Lost in translation», aparecido en la revista *Nature*, debe servir de freno a la euforia prematura sobre el efecto curativo de la terapia con células madre. Indudablemente, la mejor receta para una traslación con posibilidades de éxito es la investigación de calidad. Se conoce todavía muy poco sobre los mecanismos moleculares que determinan la diferenciación temprana de las células madre embrionarias y su estabilidad a medio y largo plazo. No se puede descartar, por el momento, que las células madre embrionarias supuestamente diferenciadas *in vitro* puedan iniciar un proceso de proliferación una vez implantadas y produzcan procesos tumorales. El uso clínico rutinario de las células madre embrionarias requerirá bien la modificación de algunos caracteres genéticos de las mismas para evitar el rechazo inmunológico, o la clonación terapéutica. Independientemente de los aspectos éticos, existen numerosos interrogantes metodológicos por responder tales como las consecuencias de la eliminación de los antígenos celulares de superficie o la factibilidad y rentabilidad médica de la clonación terapéutica. Este último procedimiento implica la obtención de óvulos a los que, tras extraer su propio núcleo, se transfiere el núcleo de una célula somática conteniendo los genes del donante. Este método de reprogramación nuclear que, aunque con baja eficiencia, ha funcionado en algunos mamíferos e incluso en el hombre, proporciona blastocistos con células madre embrionarias de características genéticas casi idénticas a las del individuo donante del núcleo celular. Aunque las posibilidades que ofrecen estas células clónicas son enormes, la terapia basada en la administración de células madre embrionarias exógenas diferenciadas *in vitro* parece, en principio, indicada sólo en enfermedades con lesiones muy localizadas (como, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson o la diabetes). Es por el momento difícil imaginar cómo los implantes neuronales podrán suplir las deficiencias en enfermos como los de Alzheimer, con lesiones cerebrales muy amplias, en los que, además de reemplazar las células degene-

radas, es necesario restablecer la delicada red de conexiones interneuronales de las que depende el control motor o la memoria.

La potencialidad de las células madre del embrión parece muy amplia. Las células madre del embrión se diferencian para dar una gran variedad de tipos celulares: cardiomiocitos, progenitores hematopoyéticos, miocitos esqueléticos, células musculares, adipocitos, condriocitos, células endoteliales, melanocitos, neuronas y células de la glía y por último células de los islotes beta pancreáticos.

Por otra parte, las informaciones divulgadas han llevado a concluir erróneamente que los científicos estaban a punto de dominar la síntesis artificial de órganos para trasplantes, y curar enfermedades que como la del Parkinson, Alzheimer, la diabetes o el infarto de miocardio padecen un elevado número de personas.

Sin embargo, y además de los inconvenientes éticos, justamente por la pluripotencialidad de las células madre embrionarias, están sin resolver las técnicas que permitan dirigir las células en la dirección deseada para el trasplante terapéutico y también está por controlar su proliferación indeterminada; de hecho, provocaron tumores en los experimentos realizados en animales.

Más aún estas células provocan rechazo inmunológico por parte del receptor, por provenir de un donante diferente genéticamente. Para eliminar el rechazo no es del todo adecuado usar las terapias inmunosupresoras por el peligro de no poder hacer frente a infecciones o combatir posibles tumores en una situación de bajas defensas del organismo.

## 8. Las células madre adultas y la medicina regenerativa

En paralelo a los avances en la investigación con células madre embrionarias, el interés por la posible aplicabilidad clínica de las células madre adultas también ha aumentado en los últimos años. En el contexto de la terapia celular, las células madre adultas podrían tener algunas ventajas sobre las embrionarias por su mayor estabilidad y, al menos hasta que se desarrolle la clonación terapéutica, porque hacen factible la realización de autotrasplantes, evitando numerosos problemas técnicos, entre los que destaca el rechazo inmunitario. La existencia de células madre adultas en la sangre es lo que ha permitido realizar, desde hace décadas, los trasplantes de médula ósea a los pacientes con leucemia. Actualmente se investiga sobre la capacidad de células madre del cerebro para producir *in vitro* diferentes tipos de neuronas adultas, o de las células progenitoras en otras localizaciones para diferenciarse en tejido conectivo, óseo o pancreático. Sin embargo, el conocimiento sobre estos tipos celulares es muy fragmentario. Por ejemplo, aunque en el intestino humano disponemos de una población particularmente activa de células madre, de las que derivan diariamente decenas de millones de células epiteliales nuevas, todavía no sabemos cómo aislarlas y mantenerlas en cultivo de forma estable. Como se comentó anteriormente, un tipo celular que ha recibido atención especial por su potencial terapéutico son las células madre mesenquimales de la médula ósea.

## Bibliografía

- Germán Zuarriáin, Roberto (coord.) (2009): *Células madre: ciencia, ética y derecho*, Madrid, EIUNSA.
- Jaime Pérez, José Carlos y David Gómez Almaguer (2005): *Hematología, la sangre y sus enfermedades*, México, McGraw-Hill Interamericana, ps. 219-224.
- López Guerrero, José Antonio (2003): *Células madre: la madre de todas las células*, Madrid, Hélice.
- Nombela, César (2007): *Células madre, encrucijadas biológicas para la Medicina*, Madrid, Edaf.