

Aplicación terapéutica de las células troncales adultas y embrionarias. ¿Mito o realidad?

PEDRO CUEVAS SÁNCHEZ

Departamento de Investigación. Hospital Ramón y Cajal, Madrid

La renovación y la regeneración de tejidos y órganos es diferente en el embrión y el feto y en el individuo adulto. La morfogénesis embrionaria y fetal se produce por un doble mecanismo: a) a partir de la multiplicación de células diferenciadas y b) generando células diferenciadas originadas de células indiferenciadas (células troncales). En el individuo adulto al regeneración y renovación tisular se realiza casi exclusivamente por multiplicación de células diferenciadas. Sin embargo, en el individuo adulto también existe una población escasa de células troncales indiferenciadas en prácticamente todos los tejidos y órganos. Estas células adultas troncales intrínsecas son capaces de diferenciarse para regenerar el tejido u órgano en el que yacen, pero su eficacia reparadora es muy limitada por su escaso número. Por esta circunstancia se ha preconizado el implante de células troncales para obtener un beneficio terapéutico considerable (terapia celular). La terapia celular heteroplástica preconiza el uso de células troncales embrionarias, mientras que la terapia celular autoplástica se basa en el uso de células troncales del propio individuo. Hasta el momento se han descrito como fuente más importante de células troncales adultas la médula ósea y la grasa subcutánea.

No se puede ignorar que los estudios sobre células troncales embrionarias han permitido sentar las bases científicas sobre la importancia de la medicina reparadora utilizando células troncales. Reconocidos estos hechos, actualmente solo existen datos irrefutables sobre el beneficio terapéutico obtenido empleando en humanos la terapia celular autoplástica.

En nuestra opinión, el debate suscitado sobre el empleo de células troncales embrionarias o adultas se debe fundamentalmente a que ha sido “sacado de su contexto clínico”. Si analizamos las ventajas del uso de células troncales adultas o embrionarias, dejando a un lado las consideraciones, muy valiosas por cierto, éticas o morales, sin ninguna duda, hoy por hoy el empleo de células troncales embrionarias es una fantasía, fun-

damentalmente porque estas células, cuando se multiplican in vitro, desarrollan antígenos de superficies y, cuando se implantan in vivo, provocan tumores.

Las células troncales adultas son células pluripotenciales capaces de diferenciarse en diferentes tipos celulares, no hematológicos, cuando colonizan o son implantadas en el animal o individuo adulto. La diferenciación de estas células está directamente regulada por las señales moleculares que reciben del tejido en el que son implantadas. Hasta el momento los datos experimentales, publicados sobre la plasticidad de las células troncales adultas procedentes de la médula ósea, permiten afirmar que dichas células pueden diferenciarse en los siguientes tipos celulares:

Tabla I

Plasticidad potencial de las células troncales adultas contenidas en la médula ósea.

Músculo cardíaco

Músculo esquelético

Células endoteliales

Higado

Adipocitos

Osteocitos

Condrocitos

Neuronas

Células gliales

Experimentalmente se ha demostrado que las células troncales adultas, procedentes de la médula ósea animal y administradas sistémicamente, son capaces de salir del sistema circulatorio, invadir un órgano isquémico y diferenciarse en neuronas, células endoteliales o cardiomiocitos para reducir los déficits neurológicos y mejorar la contractilidad miocárdica en modelos de isquemia en el cerebro y el corazón, respectivamente. Esta mejoría funcional es debida en parte a la diferenciación de las células troncales en neuronas en el área de penumbra y, en cardiomiocitos y células endoteliales en el área de riesgo. Además, las células troncales implantadas pueden permanecer indiferenciadas y sintetizar factores angiogénicos y antiapoptóticos, fundamentalmente proteínas de la familia de los factores de crecimiento para fibroblastos (FGF), que impedirían la extensión de la lesión isquémica favoreciendo la angiogénesis e inhibirían, además, la muerte por apoptosis.

Estos datos experimentales apoyan el interés científico y clínico de la medicina regenerativa empleando células troncales adultas autólogas (terapia celular autoplástica). En la siguiente tabla se exponen los beneficios terapéuticos obtenidos en diferentes patologías humanas tras el uso de células troncales autólogas procedentes de la médula ósea, del músculo esquelético y de la grasa subcutánea

Tabla II

Eficacia terapéutica de células troncales adultas

Fracturas óseas (CTMO)

Osteogénesis imperfecta infantil (CTMO)

Regeneración del epitelio intestinal (CTMO)

Infarto agudo de miocardio (CTMO, CTME)

Insuficiencia cardíaca (CTMO, CTME)

Isquemia severa de miembros inferiores (CTMO)

Fístulas recto-vaginales asociadas a la enfermedad de Crohn (CTGS)

CTMO: células troncales de médula ósea

CTME: células troncales de músculo esquelético

CTGS: células troncales de grasa subcutánea

Hasta ahora, los estudios preliminares en humanos empleando células troncales adultas autólogas demuestran que esta terapia carece de efectos secundarios (edema o transformación celular). Además, el empleo de células troncales adultas como terapia regenerativa en diferentes situaciones patológicas humanas tiene las ventajas, en contra de lo que sucede con el teórico futuro uso de células troncales embrionarias humanas, de no necesitar ningún tratamiento inmunosupresor y elude, además, cualquier problema ético o religioso.

Los defensores del empleo de células troncales embrionarias se basan fundamentalmente en el éxito experimental obtenido en animales de laboratorio al implantar en el bazo células embrionarias capaces de sintetizar insulina. Aparte de los problemas prácticos, éticos y clínicos que se intuyen cuando se plantea la terapia con células troncales embrionarias para curar la diabetes, se insiste para justificar su uso que no existe otra alternativa terapéutica eficaz. Los recientes datos experimentales obtenidos en nuestro laboratorio apuntan en sentido contrario. Efectivamente, hoy sabemos que el implante de células troncales adultas puede también ser eficaz en el tratamiento de la diabetes, mediante un mecanismo que reproduce lo que normalmente ocurre durante la neogénesis insular.

El páncreas es un órgano mixto, endocrino y exocrino de origen endodérmico, formado a partir del esbozo de la porción duodenal del tubo digestivo. La porción exocrina que permanece conectada al sistema tubular excretor forma acinis que segregan enzimas en el duodeno. Por el contrario, la porción endocrina forma islotes que liberan hormonas a la sangre. El páncreas endocrino está constituido por cuatro tipos celulares: a) células β segregan insulina; b) células α , fabrican glucagén; c) célula δ , segregan somatostatina y d) células PP, sintetizan el péptido pancreático. La vida media de las células β es de 48 a 56 días y su reconstitución se realiza por multiplicación de las células β y por neogénesis de células troncales adultas de los conductos pancreáticos, participando en dicho

proceso los FGF. En la siguiente figura, aparece esquematizado el proceso de neogénesis insular.

FIGURA 1

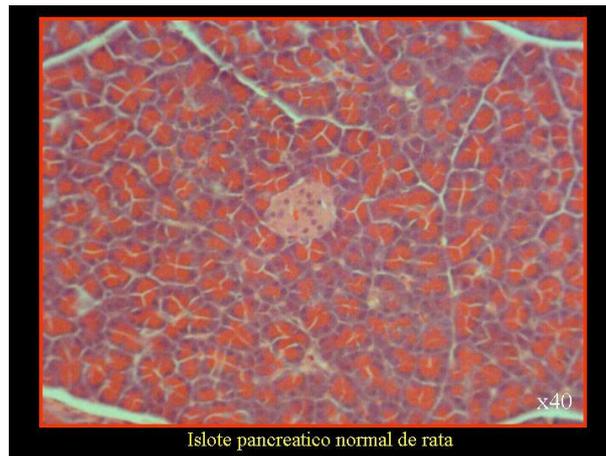
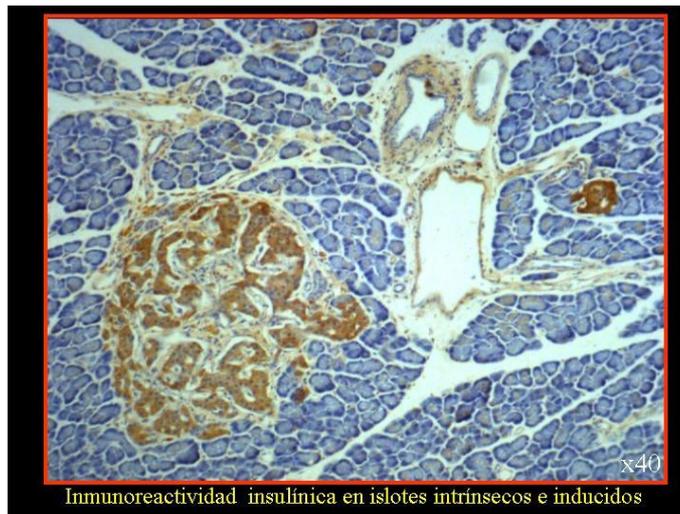
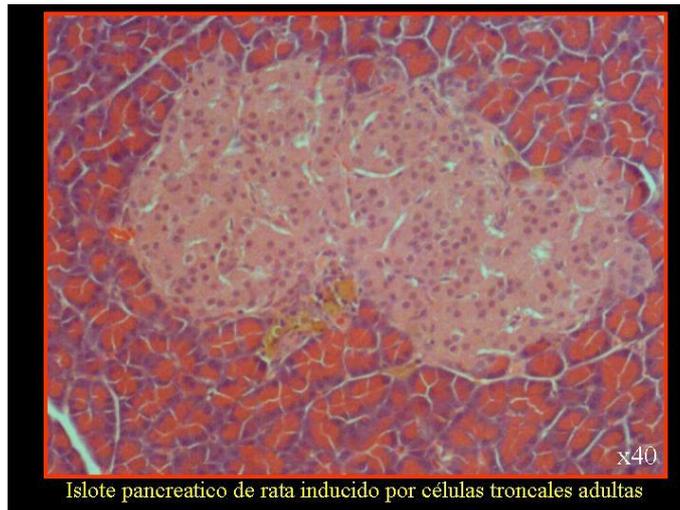


FIGURA 1.- Esquema sobre la influencia de diversos factores de crecimiento en la formación de los islotes pancreáticos. Las células mesenquimatosas (c.m) liberan FGF y EGF que inducen la diferenciación de las células troncales ductales (c.t.d.) en células insulares (c.i.); d: esbozo duodenal; s.e: sistema excretor. a.p: acinis pancreáticos

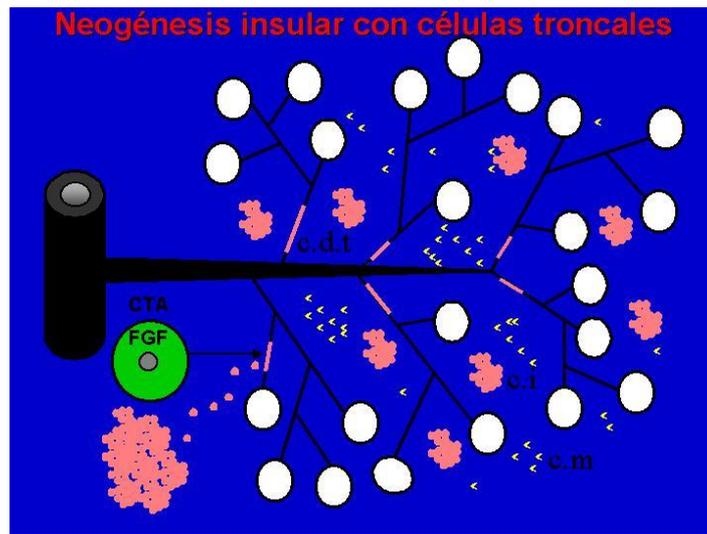
La hiperglucemia impide la replicación y la neogénesis de las células β . En estas condiciones la neogénesis de células β se realiza a partir de la transdiferenciación de células acinares. Cuando se implantan células troncales adultas procedentes de la médula ósea en un páncreas normal de rata se produce una exuberante neogénesis insular (compare el tamaño del islote de la figura 2 con el de la figura 3), fundamentalmente a partir de células troncales ductales.

FIGURAS 2 Y 3



Además los islotes neoformados tras el implante de células troncales son capaces de sintetizar insulina, como demuestra la Figura 4.

FIGURA 4



Por lo tanto, las células troncales implantadas inducen la neogénesis insular no por su transformación en células β , sino por su capacidad de inducir la multiplicación y diferenciación de las células ductales en células β . En la figura 5 se representa en forma de esquema la implicación de las células troncales adultas en la neogenesis insular.

FIGURA 5

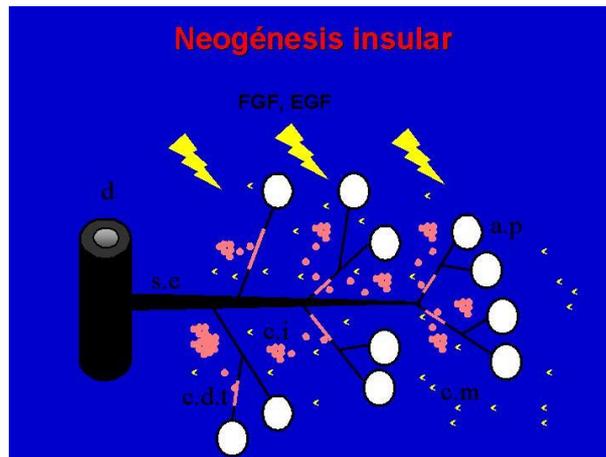


FIGURA 5.- Esquema sobre la influencia del implante de células troncales adultas procedentes de la médula ósea en la neogénesis

Son necesarios experimentos en animales diabéticos para poder demostrar si la capacidad inductora de las células troncales adultas también puede corregir o curar la diabetes. Estos experimentos se están realizando actualmente en nuestro laboratorio. De acuerdo con los datos experimentales disponibles actualmente, la terapia celular autoplástica es el procedimiento más eficaz para infundir localmente proteínas, como el FGF, con la finalidad de reparar tejidos u órganos dañados.

Como conclusión y de acuerdo con los datos experimentales y clínicos disponibles, consideramos que la terapia celular autoplástica con células troncales adultas es un procedimiento terapéutico eficaz para corregir o curar diversas enfermedades con gran impacto económico y social. Por el contrario el uso de células troncales embrionarias es hoy por hoy un procedimiento terapéutico de muy difícil aplicación clínica.