

## Células *stem*

### Plasticidad y el pacto de la maldita clonación

En un pasado editorial de Medicina (Buenos Aires), uno de nosotros auguraba que en el futuro próximo las investigaciones sobre las células *stem* acercarían posibilidades insospechadas en la medicina del presente milenio<sup>1</sup>. El tiempo ha adquirido una pasmosa velocidad, y nos encontramos actualmente como testigos de avances que hubiéramos creído cercanos a la ficción, o al menos no tan inmediatos. Sin embargo, pese a que las comunicaciones sobre investigaciones relacionadas con las células *stem* parecen adelantarse a lo esperado, la hipocrática reflexión sobre la ciencia que formulara el ayudante del Dr. Fausto permanece vigente. *El arte es largo, la vida corta*. Desde esa perspectiva el pacto con el diablo se justifica para recuperar la vitalidad que al viejo académico se le escurre irremediable como el contenido de un reloj de arena, sin haber desentrañado los misterios primordiales de la vida. La transacción maligna se origina en el drama de Goethe, al menos en una etapa inicial, en el deseo del conocimiento, equiparar en algo arte y vida, pues aún frente a estos avances vertiginosos, nos sigue pareciendo corta nuestra capacidad de entendimiento y de acción.

Las células *stem* tienen una gran cantidad de sinónimos por los cuales son conocidas. En castellano, circula uno bastante peculiar, el de célula madre, no hallado frecuentemente en la terminología anglosajona. Responde el apelativo a la capacidad de esta célula de dar múltiples líneas de descendencia, de distinto tipo. No podría ser una célula padre, pues nuestra sociedad asocia esta prolífica capacidad con los atributos femeninos, y por otro lado, culturalmente la filiación por la paternidad es una incertidumbre compartida por la descendencia. La facilidad de acceso en la sangre y en la médula ósea, ha hecho que la célula *stem* hematopoyética sea uno de los modelos más investigados en épocas recientes. Dos líneas de investigación en el territorio de las células *stem* apuntan a objetivos parecidos: por un lado la obtención de repositorios tisulares para realizar terapias celulares, y por el otro, insertar vectores genéticos, y así optimizar los tratamientos de enfermedades oncohematológicas, inmunodeficiencias, trastornos congénitos, enfermedades neurodegenerativas, hepatopatías y hasta alteraciones del corazón. Estas posibilidades se acrecentarían mediante la obtención de células *stem* que no tengan problemas de rechazo inmune, y habilitarían su empleo en regenerar tejidos enfermos o dañados.

El primero de estos caminos se basa en la llamada "plasticidad" de la célula *stem* hematopoyética, plasticidad en reprogramar su camino evolutivo y originar células hepáticas, musculares, epiteliales, nerviosas por exposición a mediadores del microambiente, diferentes de aquellos de su tejido original. Esta posibilidad genera encendidos debates<sup>2,3</sup>. Lo fundamental es determinar si verdaderamente una célula progenitora hematopoyética o de otra estirpe revierte su compromiso de linaje, o en realidad hay progenitores "infiltrados" en distintos tejidos, coexistiendo por ejemplo una célula *stem* hematopoyética con una *stem* muscular en la médula ósea o ambas en el músculo. La prueba irrefutable de la plasticidad la daría la demostración de evolución clonal de una *stem* hematopoyética a un tejido diferente. En el caso de pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas, el grupo de la Universidad de Nueva York demostró el origen en la médula ósea de células hepáticas, en una experiencia realizada en pacientes con disparidad de sexo entre donante y receptor<sup>4</sup>. Este mismo grupo pudo comprobar

posteriormente en ratones hembras irradiadas que recibían una única célula hematopoyética de ratones machos, que luego del trasplante, además de las células hematopoyéticas, las células hepáticas, pulmonares y gastrointestinales provenían del donante macho<sup>5</sup>. Esta elegante investigación confirmó que la plasticidad es atributo de la célula *stem* hematopoyética y que una sola célula podría ser capaz de revertir su compromiso evolutivo a líneas de otros tejidos embrionarios. Más aún, en otro estudio<sup>6</sup>, se pudo demostrar que los hepatocitos derivados de células hematopoyéticas resolvían la situación deficitaria en un modelo animal de tirosinemia tipo I. Pese a estos avances, la eficiencia de las células hematopoyéticas en producir una descendencia hepática se encontraría ligada a situaciones especiales, en las cuales el órgano se encuentra exigido por una presión competitiva definida por la injuria, como en el caso del modelo de tirosinemia tipo I. En este escenario, la plasticidad de la célula *stem* es un evento posible, pero infrecuente en condiciones habituales<sup>7</sup>. Es con relación a esta hipótesis que resulta inquietante la publicación del grupo de trasplante hematopoyético del Instituto MD Anderson, en la que han demostrado que mujeres trasplantadas con sus hermanos varones HLA idénticos, presentaban células hepáticas y de la piel de origen masculino hasta en un 7% del tejido analizado, y tan temprano como el día +13 luego de realizado el trasplante y hasta un período más alejado<sup>8</sup>.

Esta plasticidad también ha permitido inducir a células provenientes de la médula ósea a regenerar el tejido miocárdico dañado en un modelo experimental de infarto, en una nueva demostración de que ante situaciones de injuria las *stem* hematopoyéticas pueden adquirir esa propiedad, de modo que regeneraron el 68% del tejido dañado nueve días luego de la inyección *in situ*<sup>9</sup>. Sin embargo, en la situación reversa, las células progenitoras aisladas del tejido muscular, demostraron ser de origen hematopoyético<sup>10</sup> pero no siempre se demostró la plasticidad para generar tejido muscular, respondiendo probablemente a un elemento que ya adquirió su camino evolutivo<sup>11</sup>. Similar entusiasmo se originó con el paralelismo de células *stem* de origen nervioso y hematopoyéticas, correlato que se estableció en base a la poiesis de ambos sistemas y que estableció sin dudas la existencia de *stem* nerviosas<sup>12</sup>.

Desandemos nuestros pasos, y volvamos al sitio donde aparece el otro camino. Este no involucra la plasticidad de una célula *stem* adulta que puede recobrar su condición primitiva, sino justamente procura una nueva célula primordial para obtener células embrionarias, derivadas del blastocisto y capaces de generar todos los tejidos del organismo. Pero en este recorrido, la euforia se mezcla con el temor de internarse en terrenos supuestamente vedados para las posibilidades humanas, colocando en riesgo la propia subjetividad, pues se entromete la palabra "clonación". El sentido vulgar aceptado de la palabra en el diccionario se refiere a la producción de una estirpe celular o de individuos pluricelulares originados a partir de un elemento único, homogéneos desde el punto de vista genético<sup>13</sup>. Es esto lo que le llega al público general, y las noticias son ampliamente reproducidas por los medios de comunicación masiva. Pero en la actualidad los científicos que defienden este camino, insisten en reservar el término "clonación humana" a aquella metodología que tiene (¿siniestras?) intenciones reproductivas (clonación reproductiva humana), reservando para la "clonación terapéutica" el de "transferencia nuclear somática"<sup>14</sup>. Esta metodología resulta de la incorporación del núcleo de una célula somática a un ovocito al que se le ha quitado su núcleo, resultando de este experimento una población celular con las mismas características genéticas que el elemento celular somático del que proviene el núcleo transferido. Ello ocurriría por la habilidad del citoplasma del ovocito (por mecanismos aún no conocidos) para reprogramar el núcleo de una célula somática diferenciada a un estado pluripotencial<sup>15</sup>. Pese a este corrimiento semántico, apropiado por cierto, no parece que se pueda obviar fácilmente las implicancias éticas de esta metodología, y arrojar la palabra "clonación" al lugar sucio y controvertido de quienes quieren duplicar a un ser humano, una oveja, una vaca, o un chimpancé, especialmente desde el momento en

que, en 1998, con intenciones de "clonación terapéutica" se comenzaron a sostener líneas de células *stem* embrionarias humanas<sup>16</sup>. El Reino Unido aprobó esta metodología, y los Estados Unidos debatirán en breve el tema que no sólo tiene ribetes éticos y religiosos: monumentales intereses económicos abogan a favor de continuar con las investigaciones de la transferencia nuclear somática. Las presiones de uno y otro bando son sustanciales.

Y si la clonación reproductiva humana se sitúa dentro del ámbito de lo maligno, el tan mentado pacto mefistofélico para algunos, el debate provocado por la transferencia nuclear somática ya ha bajado al campo del trasplante hematopoyético. En un artículo de aparición *on line* inmediata, la revista *Cell* publicó la experiencia de un grupo de Harvard en el que por primera vez se obtuvo una línea celular hematopoyética trasplantable a partir de células murinas generadas por trasplante nuclear somático en un ovocito. El modelo de ratón receptor tenía una inmunodeficiencia congénita que en la línea trasplantada se corrigió con terapia génica efectuada *in vitro* por recombinación homóloga en las células del blastocisto obtenidas luego de la "transferencia nuclear" y antes de su trasplante en el receptor. Esto permitió una repoblación parcial pero sostenida del compartimiento linfóide e incompleta corrección de la inmunodeficiencia en el animal trasplantado. Si bien aún existen diversos problemas técnicos e inmunológicos para una más eficiente corrección del defecto genético y del implante de las células *stem* trasplantadas, es el comienzo de una línea de trabajo con una enorme proyección futura<sup>17</sup>.

Era obvio que el primer resultado en este campo se obtendría con células de la sangre, ya que es éste el paradigma de trasplante de células *stem* de las últimas décadas, trasplante que por otra parte genera la totalidad del órgano hematopoyético y el sistema inmunológico, pues no hay que olvidar la ausencia de una morfología tridimensional específica tanto de la médula ósea como de la sangre. Queda lejos esta experiencia de producir un Frankenstein, no es la idea, aunque debe admitirse que se transita por un desfiladero estrecho. La transferencia del núcleo de una célula somática a un ovocito, puede ser contemplada como una manipulación genética que no guarda propósito reproductivo alguno. Un embrión humano se produce normalmente por la interacción de un espermatozoide y un ovocito maduro, se podría pensar entonces que éste es un tipo distinto de experiencia, y que las ambiciones de clonación reproductiva humana son mucho más complicadas de lo que se quiere hacer creer al público lego, además de punibles. Quizás el cruzamiento de especies (utilizar un ovocito de otro mamífero y un núcleo humano) aleje estos fantasmas, pero sus resultados pueden entrañar otro tipo de riesgos.

Avances, sin duda, que generan comentarios de admiración en tiempos difíciles para entusiasmos y regocijos. Quienes nos dedicamos a las aplicaciones clínicas de las células *stem*, o quienes a la investigación básica en ese campo, no podemos contener nuestra imaginación que vuela más allá de las dificultades coyunturales en las que hemos sido acorralados. Prudencia en el análisis, sin embargo, para no caer en pactos irremediables, al mismo tiempo que desdemonizar ciertas líneas de investigación como la transferencia nuclear somática. De todos modos, no olvidemos que el pacto se firma con sangre.

Gustavo D. Kusminsky, Julio C. Sánchez Avalos  
Unidad de Trasplante de Médula Ósea,  
Departamento de Hematología,  
Instituto Médico Alexander Fleming, Buenos Aires  
e-mail: gkusminsky@fibertel.com.ar

*Nota:* luego de haberse enviado a consideración el presente artículo, similares opiniones fueron vertidas en las notas de los doctores Weissman y Evers, aparecidas en el número del 16 de mayo del *New England Journal of Medicine*<sup>18,19</sup>

1. Kusminsky G. La célula progenitora hematopoyética en el país de las maravillas. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 273-6.
2. Isscove N. Is plasticity here to stay? *Blood* 2001; 98: 1999.
3. Moore M. Turning brain into blood. Clinical applications of stem cell research in neurobiology and hematology. *N Engl J Med* 1999; 341: 605-7.
4. Theise ND, Nimmakayulu M, Gardner R, et al. Liver from Bone Marrow. *Hepatology* 2000; 32: 11-6.
5. Krause DS, Theise ND, Collector MI, et al. Multi-organ, multilineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001; 105: 369-77.
6. Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes *in vivo*. *Nature Med* 2000; 6: 1229-34.
7. Abkowitz J. Can human hematopoietic stem cells become skin, gut, or liver cells? *N Engl J Med* 2002; 346: 770-2.
8. Körbling M, Katz R, Khanna A, et al. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells. *N Engl J Med* 2002; 346: 738-46.
9. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410: 701-5.
10. Kawada H, Okawa M. Bone marrow origin of hematopoietic progenitors and stem cells in murine muscle. *Blood* 2001; 98: 2008-13.
11. McKinney-Freeman S, Jackson K, Camargo F, Ferrari G, Mavilio F, Goodell M. Muscle-derived hematopoietic stem cells are hematopoietic in origin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 1341-6.
12. Quesenberry P, Hulspas R, Joly M, et al. Correlates between hematopoiesis and neurogenesis: Neural stem cells. *J Neurotrauma* 1999; 16: 661-6.
13. Real Academia Española: Diccionario de la lengua española, XXI edición, 1992. Edit Espasa Calpe.
14. Vogelstein B, Alberts B, Shine K. Please don't call it cloning! *Science* 2002; 295: 1327.
15. Dosne Pasqualini C. Clonación. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 111-3.
16. Solter D, Gearhart J. Putting stem cells to work. *Science* 1999; 283: 1468-70.
17. Rideout W, Hochedlinger K, Kyba M, Daley G, Jaenisch R. Correction of a genetic defect by nuclear transplantation and combined cell and gene therapy. *Cell* 2002; Published *on line* March 8.
18. Weissman I. Stem cells-Scientific, medical and political issues. *N Engl J Med* 2002; 346: 1576-9.
19. Evers K. European perspectives on therapeutic cloning. *N Engl J Med* 2002; 346: 1579-82.

-----

#### INSTRUCCIONES-EJEMPLOS SOBRE LA FORMA DE TENER MIEDO

[...]

El médico termina de examinarnos y nos tranquiliza. Su voz grave y cordial precede los medicamentos cuya receta escribe ahora, sentado ante su mesa. De cuando en cuando alza la cabeza y sonríe, alentándonos. No es de cuidado, en una semana estaremos bien. Nos arrellanamos en nuestro sillón, felices y miramos distraídamente en torno. De pronto, en la penumbra debajo de la mesa vemos las piernas del médico. Se ha subido los pantalones hasta los muslos, y tiene medias de mujer.

Julio Cortázar (1914-1984)

*Historias de cronopios y de famas* (1962). Buenos Aires: Minotauro, 1966, (4ta. edición) p 17