

## Células madre. Vida más allá de la muerte

En el tercer milenio las células madre humanas parecen ofrecer tratamientos para múltiples enfermedades y ha nacido con ellas la llamada “medicina regenerativa”. Muchos tejidos tienen una gran renovación y capacidad de reparación, tales como la piel, el músculo y, por supuesto, la médula ósea.

Si bien la utilización de células de cadáveres se efectuó ya en 1986, cuando un niño con leucemia recibió médula ósea de su padre extraída 40 minutos luego de su muerte, un artículo publicado en *Nature Communication*<sup>1</sup> este año asombra. Un grupo de investigadores dirigidos por Fabrice Chrétien y Shahragim Tajbakhsh del Instituto Pasteur de Francia aislaron células madre de músculo humano y de ratones, hasta 17 días después de la muerte. Se conoce que hay marcadores en las células madre musculares, también denominadas satélites, que expresan la miogenina. Estas células tardan más tiempo en duplicarse que la de los tejidos frescos y esta capacidad está dada por adoptar un estado quiescente (*dormant cells*). Estas células consumen un 28% menos de oxígeno y tienen menores niveles de ATP. Inyectadas en ratones con músculos dañados pudieron repararlos. Hay una limitada disponibilidad de células madre, por lo que este método abre una extraordinaria posibilidad al poder usarse lo que se denominarían células madre “éticas”. El 90% de las células obtenidas por el método descrito expresaban miogenina, factor de transición específico para la diferenciación muscular. Las biopsias obtenidas de músculos psoas e intercostales eran conservadas a 4 °C. Estos fenómenos nos llevan a preguntarnos cuánto puede vivir el ADN, y otros interrogantes surgen desde la biología, la ética y el derecho. Las células troncales adultas, y estas células obtenidas de tejidos *post mortem*, no parecen violar el principio ético-jurídico de “dignidad humana” y facilitarían la obtención ética de células madre (ver resolución INCUCAI 69/2009, por ejemplo). Excluido el aspecto ético del uso de células embrionarias, un punto crítico es el de la posibilidad de su contribución a la generación de tumores, de acuerdo a trabajos publicados este año en *ScienceNow*<sup>2</sup> y *Science*<sup>3</sup>, que demostraron la existencia de células madre en modelos animales de tres cánceres humanos refractarios al tratamiento (intestino, cerebro y piel). Según algunos investigadores esto implicaría un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer. Por otro lado, se ha atribuido el fenómeno de la arterioesclerosis a células madre dormidas que, ante una injuria endotelial, se transdiferenciaron y formaron tejido óseo o cartilaginoso. Estas células que expresan marcadores Sox17, Sox 10 y S100  $\beta$ , familias de genes que codifican reguladores transcripcionales para procesos de desarrollo, son clonables y tienen actividad de telomerasa, lo que les permite diferenciarse en células neurales, mesenquimatosas o de músculo liso o condrogénicas, siendo estas últimas las que producirían remodelación vascular, hiperplasia neointimal y enfermedad vascular<sup>4</sup>.

En el año 2005 escribí un editorial en la *Revista de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria*<sup>5</sup> que titulé: *Stem cells* y reparación de lesiones pulmonares. Allí recordaba a Prometeo encadenado al Monte Cáucaso con su inmortalidad cedida por Quirón, que a su vez tenía una herida incurable. Prometeo regeneraba su hígado que era una y otra vez comido por un buitres. ¿Cómo sabían los griegos que el hígado era un órgano con capacidad de regeneración?

Las células madre pueden clasificarse en: embrionarias totipotenciales, embrionarias pluri-potenciales, multipotenciales y progenitoras unipotenciales.

La mayor parte de las células madre de un tejido sirven sólo para renovar ese tejido, pero en ocasiones pueden transformarse en pluripotenciales y renovar otros. Este fenómeno se denomina “plasticidad”, que es la capacidad de alterar el fenotipo en respuesta a cambios del medio que las rodea. La transdiferenciación implica una reprogramación genética que puede, en forma directa o a través de

múltiples pasos y con pérdida de la diferenciación (de-diferenciación) y luego re-diferenciación, ir a otro linaje celular. En editoriales de 2008 y 2011, la Dra. Pasqualini trató el tema de la reprogramación de fibroblastos de piel humana, que pudieron generar células madre pluripotenciales e inclusive generar luego tumores. Otro punto tratado por la misma autora fue el de la teoría de la "célula madre cancerogénica"<sup>6,7</sup> abriéndose una amplia perspectiva para el tratamiento de diversos tumores al conocerse este posible mecanismo.

Como podemos apreciar, esta revolución en el estudio de las células madre (más de 31 000 citas en Google Académico y más de 81 millones en Google), requiere de una información certera para los médicos no especializados y para el público en general. No por pensar en Prometeo abramos nuevamente la caja de Pandora, aun sabiendo que en ella queda la esperanza.

Guillermo Semeniuk

e-mail: gsemeniuk@intramed.net

1. Latil M, Rocheteau P, Châtre L, et al. Skeletal muscle stem cells adopt a dormant cell state postmortem and retain regenerative capacity. *Nat Commun* 2012; Jun 12; 3: 903. En: <http://www.nature.com/ncomms/journal/v3/n6/pdf/ncomms1890.pdf>; consultado 3/8/12; Press release, I. Pasteur. En: <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/en/press/press-releases/2012/postmortem-stem-cells>; consultado 20/8/12.
2. Vogel G. Cancer Stem Cells Can Fuel Tumor Growth. En: <http://www.wired.com/wiredscience/2012/08/cancer-stem-cells/>; consultado 3/8/12.
3. Schepers A G, Snippet H J, Stange D E, et al. Lineage Tracing Reveals Lgr5+ Stem Cell Activity in Mouse Intestinal Adenoma. *Science*, 2012; 337: 730-5.
4. Zhenyu Tang, Aijun Wang, Falei Yuan, et al. Differentiation of multipotent vascular stem cells contributes to vascular diseases. *Nature Communications*, June 2012. En: <http://www.nature.com/ncomms/journal/v3/n6/full/ncomms1867.html>; consultado 3/8/12.
5. Semeniuk GB. Stem cells en relación a la reparación de lesiones pulmonares. *Revista Argentina de Medicina Respiratoria* 2005; 1: 1-2.
6. Pasqualini CD. Reprogramación de fibroblastos humanos a células madre. Nuevo paradigma en medicina regenerativa. *Medicina (B Aires)* 2008; 68: 181-3.
7. Pasqualini CD. La guerra contra el cáncer. *Medicina (B Aires)* 2011; 71: 496-9.

----

*L'ingénuité même d'un regard neuf (celui de la science l'est toujours) peut parfois éclairer d'un jour nouveau d'anciens problèmes. Il reste à éviter bien entendu toute confusion entre les idées suggérées par la science et la science elle-même ; mais aussi faut-il sans hésiter pousser à leur limite les conclusions que la science autorise afin d'en révéler la pleine signification. Exercice difficile.*

La ingenuidad misma de una mirada nueva (la de la ciencia siempre lo es) puede a veces aclarar como en un nuevo día los viejos problemas. Queda por evitar, por supuesto, toda confusión entre lo que son ideas *sugeridas* por la ciencia y la ciencia misma; pero también es necesario empujar hasta su límite las conclusiones que la ciencia autoriza a fin de revelar su plena significación. Un ejercicio difícil.

Jacques Monod (1910-1976)

Premio Nobel 1965

En: *Le hasard et la nécessité*. Lonray: Éditions du Seuil 1970, p 13