

Editorial

¿Son de utilidad clínica las células embrionarias pluripotenciales?

La respuesta es: todavía no

Durante el último año la opinión pública ha estado expuesta a gran cantidad de información relativa al uso de células embrionarias pluripotenciales (stem cells en inglés), como una reserva celular que podría ser usada para regenerar órganos o tejidos que se perdieron por accidente o enfermedad: como sería el daño a la médula ósea en pacientes con leucemia o la pérdida de tejido nervioso en las secciones medulares. Esta euforia se ha acrecentado por la declaración del presidente de los Estados Unidos, en agosto de 2001, autorizando el uso de fondos federales para la investigación de las células de líneas pluripotenciales de origen fetal humano (que ya se encuentran disponibles en el mundo). Desde luego, tal afirmación generó comentarios vastos de diferentes grupos que han llamado la atención acerca de las implicaciones éticas que traería su manipulación.

Las células pluripotenciales (CPP) se distinguen por su estado de no diferenciación. Son células que, en sentido estricto, poseen todas las capacidades derivadas del programa genético humano y que no han sido programadas para transformarse en un tipo celular específico. Estas células tienen la capacidad de diferenciarse hacia cualquier estirpe celular humana y es esta propiedad en donde se sustenta su posible uso como células "de refacción". El estado de no diferenciación es típico de las células embrionarias durante los primeros estadios de desarrollo y es por esto que los embriones humanos son la fuente más accesible de CPP. La obtención de CPP no es una tecnología nueva, porque desde finales de los años setenta se viene desarrollando y en la actualidad se dispone de células pluripotenciales humanas derivadas de tres fuentes: a) de carcinomas embrionarios (como el teratocarcinoma); b) de tejidos embrionarios (postimplantación); y, c) CPP de embriones en etapa de blástula (de cuatro a seis días posfertilización). Las CPP obtenidas de cánceres son característicamente aneuploides, muestran capacidad limitada de diferenciación y, por tal razón, son poco útiles para uso clínico.

La obtención de CPP en embriones humanos implantados reviste dilemas éticos que no son fáciles de resolver y que en muchos países ha derivado en la expedición de leyes que prohíben su uso. Problemas éticos similares afectan a la obtención de CPP derivadas de la masa celular interna de embriones humanos en etapa previa a su implantación. Aunque, en países como Australia, Canadá, España, Holanda, Israel, Singapur y Suecia se ha autorizado el uso de embriones remanentes de los programas de reproducción asistida, para aislar CPP como la opción exclusiva para obtenerlas; China es el único país en que se ha autorizado la creación de embriones humanos con el único propósito de derivar CPP. En Alemania y Estados Unidos está prohibido desarrollar líneas celulares nuevas a partir de embriones humanos, pero está permitido importarlas y hacer investigación sobre ellas. En Irlanda y Dinamarca, toda manipulación de embriones humanos está estrictamente prohibida. En nuestro país existe un proyecto de ley que contempla la regulación en este campo. Lo más cercano que tenemos a esta actividad en México, es un servicio comercial que colecta y

mantiene células pluripotenciales de la médula ósea y que se obtienen de sangre del cordón umbilical al momento del nacimiento del producto. Cabe mencionar que las células que se obtienen por el procedimiento mencionado no son CPP, sino una estirpe pluripotencial hemática que podría ser usada para regenerar médula ósea dañada.

Las CPP pueden ser obtenidas de tejidos de adultos, aunque tal procedimiento reviste un problema técnico mayor, sin embargo, constituyen una fuente que no conlleva problemas éticos mayores y, por esta razón, será sin duda la opción más viable en el futuro para obtención de estas células.

El conocimiento actual que tenemos sobre uso de CPP y su posible utilización como fuente de estirpes de celulares diferenciadas, se ha derivado del ratón, en donde se ha trabajado de modo intenso dicha área. Utilizando este modelo ha sido posible diferenciar, de modo exitoso, CPP de células miocárdicas, de islotes pancreáticos, de músculo esquelético, hematopoyéticas, endoteliales, de músculo liso e incluso de neuronas. Esto significa que contamos actualmente con el conocimiento y la tecnología necesarios para inducir, *in vitro*, la diferenciación de CPP de ratón en linajes celulares claramente funcionales. Uno de los ejemplos más notables en esta área es el informe de uso de CPP para generar células β del páncreas y lograr su implantación tisular funcional en el ratón con diabetes experimental. Sin embargo, para su aplicación clínica en seres humanos, dicho procedimiento debe ser primero replicado en nuestra especie, lo que por supuesto representa una complejidad mayor y, por otro lado, y más importante aún, es necesario llenar el hueco de conocimientos que implica comprender el programa genético que controla la homeostasis y morfostasis en los niveles de organización tisular y de órganos. Es en este vacío en donde el uso clínico de las CPP se topa con su principal dificultad actual: en donde la formación de órganos *in vitro*, también llamada organogénesis, no se ha logrado hasta la fecha en ninguna especie, a partir de CPP; y, desde luego, ignoramos la inmensa mayoría del programa genético que controla este proceso en los humanos. De lo anterior surge que aunque si bien podemos contar con la posibilidad en el mediano plazo de tener células diferenciadas, aún no hemos resuelto el enorme rompecabezas que representa la organización de estas células en un tejido u órgano funcional. Dicho de otro modo, podemos contar en corto tiempo con un buen método para desarrollar, por ejemplo, hepatocitos a partir de CPP, pero ignoramos cómo construir o reconstruir un hígado. Sin embargo, y dado lo promisorio de su utilidad en el humano, la investigación en esta área está acaparando gran interés de las compañías de biotecnología que han invertido sumas considerables para su desarrollo.

Dr. Felipe Vadillo Ortega

Director de Investigación

Instituto Nacional de Perinatología

Montes Urales 800, Lomas de Virreyes

México, D.F., 11000

correo electrónico: felipe.vadillo@uia.mx

REFERENCIAS

1. Andrews P. A comparative study of eight cell lines derived from human testicular teratocarcinoma. *Int J Cancer* 1980; 26: 269-80.
2. Shamblott M. Derivation of pluripotential stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13726-31.
3. Amit M. Clonally derived human embryonic stem cell lines maintain pluripotency and proliferative potential for prolonged periods of culture. *Dev Biol* 2000; 227: 271-78.
4. Soria B. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes* 2000; 49: 157-62.
5. Bjorklund A, Lindvall O. Cell replacement therapies for central nervous system disorders. *Nat Neurosci* 2000; 3, 537-44.

