

Células troncales pluripotenciales inducidas

Dr. Rubén Lisker-Y.*

*Director de Investigación, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Las células pluripotenciales inducidas (iPSC) se describieron por primera vez en 2006¹ y la revista *Science* mencionó en su número del 19 de diciembre de 2007,² que el método para producirlas había sido el descubrimiento más importante (breakthrough) del año. Las iPSC (del inglés: induced pluripotent stem cells) son células adultas reprogramadas genéticamente para funcionar como células troncales embrionarias (CTE) capaces de convertirse, en teoría cuando menos, en cualquier célula y tejido del organismo. Esta capacidad es la que se busca utilizar en la llamada "clonación terapéutica"³ para trasplantar con fines de curación, tejidos fabricados en el laboratorio a pacientes con diversos padecimientos degenerativos que no tienen tratamiento en la actualidad como son las enfermedades de Alzheimer y Parkinson y la diabetes tipo 1 entre otras.

El problema de las CTE, está en que las fuentes más comunes para obtenerlas son:

- Embriones sobrantes de esfuerzos de fertilización asistida.
- Embriones fabricados para este propósito mediante transferencia nuclear, que consiste en introducir a un óvulo enucleado el núcleo de una célula somática y cultivarlos unos días para obtener una estructura muy similar al blastocisto (embrión de seis días, en el humano) de cuyo interior se pueden obtener alrededor de 150 CTEs.

Aun cuando también existe la posibilidad de obtener células troncales de algunos tejidos adultos, éstas son mucho más escasas y muestran menos plasticidad (posibilidad de convertirse en varios tejidos) que las embrionarias.

Habiendo acuerdo generalizado en la comunidad científica, de que las CTEs son superiores a las de tejidos adultos, para convertirlas en diversos tejidos y usarlas como trasplantes, el procedimiento tropezó con numerosas dificultades prácticas, al considerar –ciertos grupos– que era falta de ética usarlas para los fines mencionados, porque tienen la potencialidad (bajo ciertos supuestos) de convertirse en seres humanos y un complemento cromosómico humano único e irrepetible.

Independientemente de que un servidor y muchas otras personas no estamos de acuerdo con esta postura y nos parece equivocada, tal vez no sea pertinente repetir los argumentos ahora y baste decir que esta situación llevó al intento de producir células troncales éticamente correctas para todos, lo que fue difícil de lograr y ninguno de los varios procedimientos descritos en el pasado tuvo aceptación general, hasta que se describieron las células iPSC.

Las células iPSC se obtuvieron inicialmente por Yamanaka y su grupo de la Universidad de Kyoto en el Japón,¹ añadiendo cuatro genes específicos a cultivos de fibroblastos de células adultas de ratón. Cada gen se introducía por un vector viral al genoma por transformar y allí permanecía después de logrado el cambio, lo que no era deseable porque uno de los genes transformantes era un oncogén conocido y se planteaba el problema de que se desarrollara un tumor a corto o mediano plazo. La técnica se ha ido mejorando, primero se lograron quitar los vectores virales después de lograda la transformación^{4,5} y posteriormente administrando en lugar de los genes, los productos (proteínas) por ellos codificados, consiguiéndose el mismo resultado que al principio, disminuyendo significativamente el riesgo de aparición de tumores.

Tal ha sido el éxito de esta tecnología, que aun cuando nadie sabe con certeza si serán tan útiles como las CTE, muchos investigadores incluyendo a Wilmut –el creador de la oveja Dolly– han decidido dedicarse al estudio de estas nuevas células. Uno de sus atractivos adicionales, es que si se piensa en que se emplearán en medicina regenerativa para fabricar primero tejidos de repuesto, el problema de rechazo inmunológico, tan problemático en esta área, está en apariencia solucionado de entrada, porque las células adultas iniciales para producir los tejidos a trasplantar podrían ser las de los propios receptores.⁶ En el resto del escrito quisiera hacer algunas reflexiones sobre cuán realista es esta posibilidad terapéutica y para cuáles otros fines puede y está usándose esta tecnología.

En relación a la utilidad terapéutica de esta tecnología, se debe ser cauto, ya que no es la primera tecnología moderna atractiva y “lógica” para emplearse como terapia en el manejo de padecimientos humanos y que la realidad ha mostrado que el asunto es más complicado de lo esperado. Me refiero en concreto al tema de la “terapia génica”,⁷ sobre lo que se ha trabajado hace más de 15 años con muy poco éxito real. El reto era introducirle a una persona con un defecto hereditario, un gen normal para suplir la falta de actividad de uno defectuoso. Por ejemplo, una persona con hemofilia está enferma porque su organismo no produce globulina antihemofílica, indispensable para una coagulación normal. Parecería que si se pudiera introducir un gen sintético a las células encargadas normalmente de realizar esta función, el problema quedaría resuelto. La realidad muestra que después de más de 15 años de trabajo y cientos de protocolos de investigación sobre muchos temas, sólo se ha logrado “curar” de manera consistente una forma de inmunodeficiencia grave (algún caso se hizo famoso porque el niño enfermo hacía su vida dentro de una burbuja aislante), con el colmo de que dos o tres de los pacientes curados desarrollaron posteriormente un cuadro de leucemia mortal, atribuible al esfuerzo terapéutico.

En relación a las iPSC, desde 2009 se anunció que la compañía farmacéutica Geron de California EEUU⁸ había conseguido permiso de la FDA norteamericana (grupo gubernamental que regula la experimentación clínica) para realizar un ensayo clínico con estas células en un grupo de pacientes con lesiones agudas de la médula espinal. Se planeó un estudio de Fase 1 para averiguar la seguridad y tolerancia de los pacientes al producto denominado GRNOPC1, que contiene células progenitoras neurológicas, derivadas de CTE. Se planeó iniciar la investigación para la segunda mitad de 2009, pero se

tuvo que posponer por casi un año, ya que estudios adicionales en animales de laboratorio (dato obtenido en una consulta por internet), mostraron que en el sitio donde se puso el medicamento, aparecían una serie de lesiones inexistentes previamente. Tal vez sólo significa un retraso, pero además de desconocer el resultado que se va a obtener, muestra la aparición de imprevistos que ratifica mi idea de que hay que ser cauto, muy en particular, con lo que se dice a fin de no desarrollar expectativas demasiado optimistas en la población potencialmente usuaria.

Por fortuna, la investigación de las iPSC, no sólo promete adelantos espectaculares en el campo de la medicina regenerativa, sino también en la creación de modelos de laboratorio de diferentes enfermedades,⁸ que permitiría estudiarlas de maneras totalmente novedosas, incluyendo la búsqueda de nuevos tratamientos. Se pueden obtener células de un paciente con una enfermedad neurológica –por ejemplo, Enfermedad de Alzheimer– convertirlas en iPSC, diferenciarlas a células neurológicas y observar longitudinalmente en una caja de Petri lo que le sucede hasta adquirir las lesiones propias de la enfermedad. Esto daría no sólo información sobre que le va pasando a las células, sino también qué efecto tendrían diferentes medicamentos que pudieran agregarse al cultivo.

Son muchos los padecimientos que se pueden estudiar de esta manera y obtener información desconocida en la actualidad. De hecho se han formado ya en algunos países varias compañías comerciales dedicadas a estos asuntos, con la esperanza de obtener cuantiosas ganancias en un futuro próximo, si las cosas van conforme a lo planeado.

REFERENCIAS

1. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-76.
2. Vogel G. Breakthrough of the year. Reprogramming cells. *Science* 2007; 322: 1766-7.
3. Mayani H, Lisker R. México, las células troncales y la clonación. *Gac Med Mex* 2007; 143: 1-4.
4. Kaji K, Norrby K, Paca A, Mileikovsky P, Waltjen K. Virus free induction of pluripotency and excision of reprogramming factors. *Nature* 2009; 548: 771-5.
5. Pera M. Low risk reprogramming. *Nature* 2009; 458: 715-6.
6. Baker M. Fast and furious. *Nature* 2009; 458: 962-3.
7. Wilson JM. A history lesson for stem cells. *Science* 2009; 324: 727-8.
8. Gravitiz L. Medicine's new tool box. An alternative way to make stem cells could open a window on human disease. *Tech Rev* 2009; 40-3.

Recibido el 20 de julio de 2010.
Aceptado el 20 de julio de 2010.