

## ¿Por qué un libro sobre las células madre?

Recibimos noticias sobre las *células madre* casi a diario, pero pocas veces se nos proporciona la información necesaria para ponerlas en un contexto comprensible. Si hay alguna novedad relacionada con este tema, los medios de comunicación suelen mostrarnos doctores con sus batas blancas, congeladores con nieblas o tanques de nitrógeno líquido y complicados microscopios en acción. Estas imágenes forman el preludeo a la revelación del propio descubrimiento, a veces menos memorable que las fotografías que nos ofrecen del laboratorio, pero siempre acompañado de la promesa de que posiblemente se convierta en la cura de terribles enfermedades tras varias décadas más de investigación. El objetivo de este libro no es criticar la investigación con células madre ni hacer ningún reproche a los medios de comunicación, pero me gustaría preguntarle al lector si recuerda un hallazgo exacto que hubiera escuchado en una noticia de este estilo o si solo se ha quedado impresionado por las imágenes tecnológicas. Es comprensible que a los científicos les guste mostrar los avances hacia futuras aplicaciones de una manera más bien aséptica, dado que la obtención de células madre a partir de embriones ha levantado importantes recusaciones éticas difíciles de borrar de la memoria colectiva. Por la forma en que nos llegan estas

noticias, parece que las células madre son un producto de la experimentación; resulta fácil olvidar que son un hecho biológico y no provienen de un laboratorio. Sin embargo, millones de células madre hacen posible que el cuerpo humano siga funcionando, cada día y en cada persona. Su importancia para mantener un equilibrio se manifiesta en las enfermedades que se producen cuando pierden parte de su funcionalidad, como por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer. El potencial para combatir estas enfermedades degenerativas con células madre es evidente, y por esta razón han experimentado una verdadera resurrección en la última década. La posibilidad de obtener células madre de tejidos adultos, e incluso generarlas a partir de otras células, ha liberado a médicos y biólogos de los problemas éticos más graves. Sin embargo, tan solo estamos dando los primeros pasos para convertir estos conocimientos biológicos en herramientas y todavía hace falta estudiar sus posibilidades y limitaciones antes de que se puedan aplicar eficazmente en medicina. Al final, mantener un equilibrio sin restricciones o excesos —un crecimiento incontrolado también da lugar a patologías— presenta un tremendo desafío para las células madre. Tampoco los expertos saben todavía exactamente cómo se mantiene una velocidad de crecimiento adecuado durante toda la vida.

Para que podamos comprender mejor el reto al que se enfrentan los médicos y biólogos, lo mejor es que empecemos con una “simple” célula.

## **Una breve historia de la célula**

En la actualidad aceptamos con total confianza que las células son un componente esencial y básico de todos los seres vivos —por comodidad olvidamos aquí los virus—, pero no siempre ha sido así. La teoría de la vida aceptada universalmente y anterior al descubrimiento de las células era el vitalismo, que considera que los seres vivos se distinguen de los objetos inertes solo porque se les ha dotado de algún componente o

principio no físico. Aunque sabemos que esta descripción no es errónea en sí, y que todos los elementos de nuestro cuerpo se pueden encontrar en cualquier rincón del universo, el final abierto de esta teoría no ha resultado muy satisfactorio. La curiosidad y el afán de encontrar los secretos de la vida suscitaron la búsqueda de este “componente o principio” en cuanto se presentó la primera oportunidad.

La respuesta humana al hecho de no percibir con suficiente detalle algo es acercarse, y el instrumento por excelencia para realizar este acercamiento es el microscopio. Haciendo un gran esfuerzo, el ojo puede ver justo las células humanas más grandes, como, por ejemplo, los óvulos, que miden aproximadamente lo mismo que la anchura de un pelo, pero no es capaz de distinguir otros detalles dentro de ellas. Por supuesto, los nervios tienen protrusiones mucho más largas que conectan con las extremidades para transmitir señales eléctricas, pero cada protrusión es tan fina que no se distingue a simple vista. Tan solo con la construcción de los primeros microscopios compuestos por dos o más lentes —un logro a veces atribuido al holandés Zacharias Janssen— se obtuvo el número de aumentos necesarios para que las células se pudieran ver con una comodidad relativa. Por lo tanto, la invención del microscopio abrió, literalmente, el mundo interior a nuestros ojos.

El primero en dibujar con fidelidad una estructura microscópica y en emplear el nombre de *célula* fue el inglés Robert Hooke, quien usaba el microscopio para estudiar las propiedades del corcho a finales del siglo XVII. Este nombre resultó ser muy apropiado, ya que en el corcho se manifiestan en el sentido más antiguo de la palabra, como huecos o cavidades.

Varios científicos contemporáneos del doctor Hooke, por ejemplo, Antonie van Leeuwenhoek y Lazzaro Spallanzani, observaron que los microorganismos —por entonces llamados *animáculos* o *pequeños animalitos*— también estaban hechos de estas unidades discretas y delimitadas. Sin embargo, aunque las células del corcho dejan huecos convenientes y los microorganismos se mueven libremente por el agua, las células de

nuestros órganos están apiladas de una manera tan densa, que hacían falta mejores microscopios para poder distinguirlas.

Fue a comienzos del siglo XIX cuando los microscopios llegaron por fin a tener la suficiente calidad para mostrar detalles. Uno de los primeros logros obtenidos con un microscopio mejorado fue la disección de plantas vivas, que mostraba que los organismos complejos también están hechos de células. A raíz de esta observación, en 1824 el doctor francés Henri Dutrochet propuso que la célula es la unidad de organización básica de todos los seres vivos. Unos años más tarde, una colaboración entre tres doctores alemanes (Theodor Schwann, Matthias Jakob Schleiden y Rudolf Virchow) daba lugar a una de las primeras, y de las pocas, leyes biológicas: la teoría de la célula. Esta teoría hizo que por fin los biólogos se distanciaran del vitalismo, y un derivado modernizado de ella todavía se considera válido hoy en día.

Sin embargo, los aspectos más importantes de la teoría de la célula ya se habían precisado a mitad del siglo XIX: “Todos los seres vivos están hechos de células, las células se forman de otras células a través de la división, las células son las unidades fundamentales —de manera estructural y funcional— de la vida”. Más adelante veremos cómo uno de estos aspectos, la división, tiene especial importancia para el tema principal de este libro.

Aunque en la actualidad las células nos puedan parecer algo de lo más trivial, su descubrimiento cambió por completo nuestra percepción de la vida. Si un organismo contiene células discretas, con funciones diferentes, también es lógico que sus propiedades se dividan en módulos. La búsqueda de los módulos que definen las características —los genes— y la manera en que se pasan de una generación a la próxima se ha convertido en la genética. La organización del cuerpo en células también implica que pueden ser ligeramente diferentes entre ellas. Aunque Charles Darwin nunca llegara a incorporar la célula en su teoría de la evolución, probablemente haya influido mucho, ya que es el vehículo idóneo para pasar las características de una especie a la próxima generación.

## De las células a las células madre

El final del siglo XIX y el principio del siglo XX fue un periodo especialmente emocionante para muchos campos de la ciencia; muchos de los descubrimientos que hoy en día forman parte de nuestra vida cotidiana tuvieron su origen en esa época. Aplicando una mirada retrospectiva podemos decir que el principio del siglo XX propició un ambiente científico muy productivo, y no solo en física, sino que también se elaboraron gran parte de las teorías y conceptos que forman la base de nuestros conocimientos actuales en biología y biomedicina. Ciertos avances en la química orgánica que se produjeron en el siglo XIX, pensados originalmente para producir tejidos de colores más brillantes y duraderos, han hecho posible la tinción específica de células individuales en órganos e, incluso, en estructuras más pequeñas como núcleos y mitocondrias. Para los biólogos que consiguieron aprender estas técnicas de tinción, una simple célula resultó contener un mundo completo lleno de textura. Estas técnicas dieron lugar al nacimiento de una nueva disciplina que actualmente conocemos como histología.

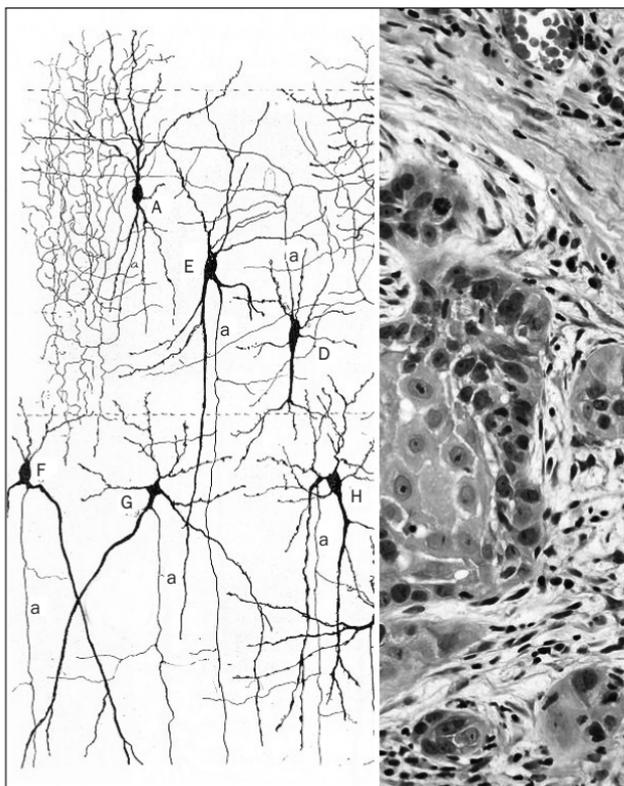
Uno de los primeros científicos que aplicó estos nuevos métodos de tinción fue Santiago Ramón y Cajal, quien realizó unos detallados dibujos del sistema nervioso central y descubrió cómo se interconectaban las neuronas. El doctor Ramón y Cajal recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1906, junto con el italiano Camillo Golgi, quien desarrolló el método de la tinción aplicada en el descubrimiento.

Pero, aunque los nuevos métodos de tinción revelaban la estructura global de los tejidos, todavía no servían para identificar las células madre. Una tinción basada en métodos químicos simplemente da una información limitada sobre su identidad, ya que muestra la forma de la célula, pero no indica qué está haciendo exactamente. La forma de las neuronas destacaba lo suficiente para permitir su identificación hace un siglo, y sus numerosas conexiones mostraban directamente su capacidad de transmitir información, pero encontrar una

relación entre la forma y la estructura de las células de la mayoría de órganos resulta mucho más difícil. Para encontrar el primer contacto con las células madre tenemos que visitar otro de los órganos favoritos de la época, el sistema hematopoyético, que es la fuente de las células de la sangre.

**FIGURA 1**

Tinción de tejidos con métodos del siglo XIX (izquierda) y del siglo XX (derecha). Mientras que las primeras técnicas de tinción coloraban el interior de las células de manera homogénea, las tinciones modernas permiten distinguir estructuras internas. En la tinción moderna, los núcleos de las células aparecen más oscuros que el citoplasma. La detección de estructuras internas da una idea global del comportamiento de las células, esencial en el diagnóstico de patologías.



La sangre es un órgano con propiedades muy curiosas que no ocupa un espacio definido en el cuerpo. Los glóbulos rojos, las plaquetas y el suero se mueven por los vasos sanguíneos hacia todos órganos. Además, los linfocitos pueden salir de los vasos sanguíneos e infiltrar en los tejidos para combatir infecciones. Una característica adicional de la sangre es su capacidad para regenerarse, la cual supera ampliamente a la de otros órganos. Así, cuando perdemos una cantidad considerable, se reconstituye en cuestión de días o semanas hasta llegar a los niveles normales. Pero quizá el aspecto más interesante sea la metamorfosis continua de las células de la sangre. Casi todos los tejidos experimentan notables cambios durante el desarrollo embrionario y el crecimiento posterior, pero la médula ósea sigue produciendo células de la sangre —tan distintas como linfocitos, mielocitos, plaquetas y glóbulos rojos— a lo largo de toda la vida. Como veremos más adelante, la médula ósea ha desempeñado un papel cardinal en el descubrimiento, la caracterización y la aplicación de las células madre.

El doctor ruso Alexander Maximow fue quien introdujo, en el año 1909, el concepto de las células madre como fuente de otros tipos celulares. Él empleó el término alemán *Stammzellen*, que significa literalmente “células troncales”; pero, aunque este término ha sido traducido a otras lenguas de manera directa, incluyendo las lenguas latinas, por razones desconocidas no ha cuajado en castellano.

Aprovechando las nuevas técnicas de tinción inventadas en las décadas anteriores, el doctor Maximow se hizo un experto en la identificación de los distintos tipos de células de la médula ósea. Científicos coetáneos ya habían propuesto que un único tipo de células en la médula ósea daba lugar a distintos tipos de células del sistema inmune. La idea de una especialización gradual, llamada *diferenciación*, ya se conocía gracias a la embriología; todos los órganos especializados del cuerpo se forman a partir de tejidos generales y todos provienen de una única célula. Aunque las ideas generales de principios del siglo XX dictaban que la diferenciación de los tejidos

se detenía en el cuerpo adulto, la médula ósea aparentemente se escapaba de esta norma. Curiosamente, aunque el doctor Maximow denominó esta teoría con el nombre de células troncales, no encontró evidencia para una diferenciación al aplicar la tinción simple disponible en ese momento, y pensó que todas las células del sistema inmune eran más o menos iguales. Por esta razón, el propio inventor de la denominación se mostraba inseguro y expresaba la posibilidad de que los leucocitos cambiaban simplemente de apariencia en vez de derivarse de las células troncales. Afortunadamente, los biólogos componen un grupo de científicos más bien tercos, y la idea de que los diversos tipos de leucocitos provienen de un solo grupo de células en la médula ósea no cayó en el olvido.

Otra doctora rusa, Vera Danchakoff, continuó la investigación de la sangre después de emigrar a Estados Unidos y fue una gran promotora de la teoría. Después de unos años, también el doctor Maximow acabó hablando libremente de las células madre.

## ¿Qué son las células madre?

Aunque la expresión “células troncales” se usó por primera vez hace más de un siglo, resulta difícil dar una definición concisa y exacta que abarque todos los tipos de estas células. Además, todavía se están discutiendo los límites de la *diferenciación* y es probable que en breve sustituyamos la actual idea de saltos entre un tipo de células y otro por un concepto de transiciones graduales. Le pido al lector un poco de paciencia y espero que la respuesta a esta pregunta elemental quede clara a lo largo de este libro. Al fin y al cabo, “células madre” es una etiqueta que le hemos puesto recientemente a un fenómeno natural con millones de años de antigüedad.

Una alternativa a la definición estricta que funciona bien en la práctica, y que por lo tanto se usa normalmente, es contrastar las observaciones con una serie de propiedades

atribuidas a este tipo de células. La primera de estas características la hemos visto anteriormente: la capacidad de las células madre para convertirse en otro tipo de células. Por ejemplo, las células madre de la médula ósea se convierten en los leucocitos migratorios de la sangre, en los glóbulos rojos y en las células productoras de plaquetas mediante el proceso de *diferenciación*.

La segunda característica, igual de importante, es la *autorrenovación*, es decir, la capacidad para dividirse durante un largo periodo y mantener una población de células madre en el órgano. Este descubrimiento, obra de los doctores canadienses Till y McCulloch, destaca sobre todo por la elegante manera en la que se realizó. De nuevo, la médula ósea mostraba ser un órgano gratificante para este tipo de estudios, ya que se dejaba trasplantar de un individuo a otro con relativa facilidad. Después de erradicar el sistema inmune de ratones por irradiación —la pérdida del sistema inmune es uno de los graves problemas al sufrir un accidente radiológico—, los doctores Till y McCulloch pudieron repoblar la médula ósea con células obtenidas de otro ratón.

Aunque el doctor Donnal Thomas ya había realizado anteriormente en Nueva York un trasplante de médula ósea en humanos, en el año 1963 ellos diseñaron una manera de distinguir las células del ratón donante y receptor. Al trasplantar la médula ósea derivada de un ratón con una aberración genética —un cromosoma alterado, reconocible con el microscopio, y las tinciones del siglo anterior—, fueron capaces de identificar las células del donante entre un exceso de células del receptor. Y, sorprendentemente, las células del donante no solo sobrevivieron en el receptor, sino que también se multiplicaron. De esta forma mostraron que las células del donante se expandían mientras reconstituían la médula ósea (mediante la autorrenovación) y los leucocitos de la sangre (mediante la diferenciación) del ratón receptor. Entonces, un número limitado de células madre podían dar lugar a una gran población en el ratón receptor, mostrando una expansión —necesariamente por crecimiento y divisiones— de estas células. Así, en

retrospectiva podemos decir que el trasplante de médula ósea fue la primera terapia con células madre.

A lo largo de las décadas siguientes se han encontrado células con estas características en casi todos los tejidos del cuerpo humano, en sitios tan diversos como las primeras fases de la embriogénesis, la piel, el intestino e, incluso, las raíces del pelo. Independientemente de su localización, las propiedades que definen una célula madre son la capacidad de dar origen a células más diferenciadas y, al mismo tiempo, mantener la propia población de células menos diferenciadas. En los próximos capítulos veremos cómo combinan las células madre la autorrenovación y la diferenciación, aunque representen tareas aparentemente opuestas, y cómo no todas las células madre consiguen realizar sus objetivos igual de bien.

## **¿Por qué tenemos células madre?**

Las dos características principales de las células madre son especialmente evidentes en el desarrollo embrionario. Durante el embarazo, una única célula —el óvulo fecundado— genera toda una variedad de órganos y tejidos, lo que significa que el óvulo tiene que dividirse para producir más células y diferenciarse para generar otros tipos de células.

Ya que la gestación tiene lugar según un programa similar en todos los vertebrados, parece obvio que estos animales complejos dependan de las células madre. Pero también en animales más simples, incluso en los insectos y lombrices, existe una distribución entre funciones básicas (crecer) y especializadas (mover, transportar, percibir, etcétera). Esencialmente, todos los seres vivos en los cuales se forman órganos especializados necesitan una manera de convertir el óvulo fecundado en una variedad de células diferenciadas. Se puede decir que la diferenciación es una estrategia de vida que da ventajas importantes; usamos, por ejemplo, una parte del cuerpo especializado para desplazarnos hacia una fuente de alimentos o para detectar un peligro a larga distancia.

El grado de especialización de los tejidos suele ser todavía más alto de lo que pensamos; solo hace falta observar cualquier parte del cuerpo, por ejemplo, una mano. A primera vista parece una sencilla herramienta que usamos todos los días, pero la variedad de células que se encuentran en ella resulta sorprendente. No solo hay hueso, piel y músculos, sino también pelos, uñas, tendones, glándulas de sudor y hasta neuronas para sensaciones como el tacto y la temperatura. Tener células madre parece que está relacionado con la especialización de las distintas partes del cuerpo, pero todavía no está completamente claro por qué la especialización se soluciona de esta manera.

Puede que la necesidad de diferenciarse se determine por la cantidad de información genética que pueden manejar las células; cada célula de un solo individuo tiene el mismo conjunto de genes, alrededor de 20.000 en los humanos. Sin embargo, 20.000 genes son demasiados para que una sola célula pueda manejarlos y lo que suele ocurrir es que algunos de ellos se activan mientras que otros se apagan. Por término medio, solo una cuarta parte de todos los genes está activada en un tipo celular, y desde el punto de vista de la evolución no ha sido posible reunir más funciones en un solo órgano. Este proceso de activar y apagar genes, asociado obligatoriamente con la diferenciación, se puede comparar con la elección de una profesión; los humanos tampoco tenemos una capacidad ilimitada para almacenar información y es fácil que cuando aprendemos un oficio especializado olvidemos otras habilidades generales. Básicamente, el oficio de cada célula se determina por los genes activos. (En el próximo capítulo volveremos a visitar los genes y su especial significado para las células madre.)

## **No todas las células madre son iguales**

Durante las primeras fases del desarrollo, los genes se encienden y apagan con rapidez —también los jóvenes aprenden con facilidad— mientras el embrión sigue creciendo. Pocos años después del descubrimiento de Till y McCulloch, varios

investigadores vieron ya que las células del embrión temprano tienen una capacidad de autorrenovación y diferenciación especialmente alta. Por su origen, las células que se pueden derivar en este momento se llaman *células madre embrionarias*. Cuando estas células se cultivan en el laboratorio, fuera del cuerpo pero con los nutrientes adecuados, siguen creciendo indefinidamente. Cuando ocurren unas condiciones específicas, en el laboratorio por la incubación con hormonas o en el embrión por los contactos entre células, se activa la diferenciación. Si se aplican las condiciones adecuadas, se puede dirigir el programa de diferenciación de las células madre embrionarias hacia casi cualquier otro tipo de célula y, por lo tanto, también las conocemos como *células madre pluripotentes*. Esto significa que tienen la plasticidad para la diferenciación a múltiples tejidos distintos.

En los mamíferos solo existe una célula con la capacidad de formar cualquier tejido, el óvulo fecundado, la cual se puede considerar una *célula madre totipotente*. Aunque esta capacidad totipotente se mantiene durante una o dos divisiones, la diferenciación empieza pronto en la embriogénesis para definir el interior y el exterior del cigoto. Mientras que la parte exterior se convertirá en la placenta, las células del interior formarán todos los tejidos del propio embrión, función por la que reciben el nombre de células madre embrionarias o células madre pluripotentes. En resumen, las mismas células han recibido dos nombres: el de *células madre embrionarias* hace referencia a su origen, y el de *células madre pluripotentes* indica qué tejidos pueden formar cuando se diferencian.

Desde el punto de vista del desarrollo y su capacidad para generar muchos tipos de tejidos, las células madre embrionarias tienen un interés especial. Sin embargo, su uso en medicina resulta complicado por las posibles implicaciones éticas, relacionadas con la manipulación de embriones u óvulos. En este libro intentaré limitarme a describir los aspectos técnicos. En los próximos capítulos trataremos con más detalle los mecanismos de la diferenciación y las contribuciones de las células madre pluripotentes a los conocimientos actuales.