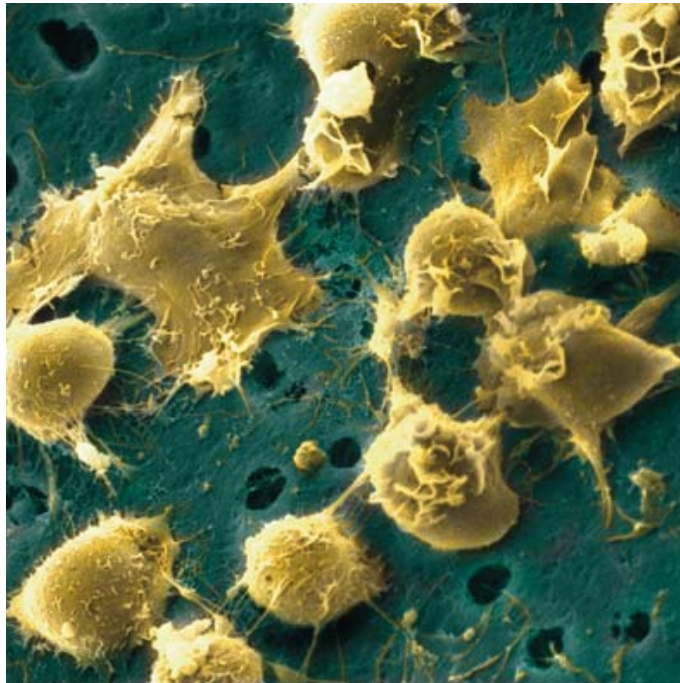


Células madre... sin embriones...sin polémica



La ciencia dio ayer uno de esos saltos que marcan historia. Dos equipos científicos diferentes, con procedimientos distintos, han logrado reprogramar células de la piel humana en células madre capaces de diferenciarse en cualquier tejido del cuerpo humano. Han conseguido darle la vuelta al reloj del desarrollo biológico y convertir una célula somática ya diferenciada, en este caso una simple célula de la piel, en una célula que se comporta y actúa como si fuera embrionaria, es decir, capaz de convertirse de nuevo en célula cardíaca, ósea, neurona o de cualquier otro tipo. Con este paso, calificado de revolucionario por la comunidad científica, la medicina regenerativa se acerca más a su objetivo final: la posibilidad de crear tejidos humanos para reparar órganos dañados a partir del material genético del propio paciente, lo que evitará cualquier tipo de rechazo.

El avance supone un giro copernicano en la investigación porque permite obtener células madre sin necesidad de recurrir a las técnicas de clonación ni utilizar embriones u ovocitos. Ello permitirá además sortear los obstáculos éticos y logísticos que han llevado de cabeza a tantos científicos y, en algunos casos, les ha privado de financiación. Con este hallazgo, toda la polémica sobre el uso de embriones se disuelve como un azucarillo en el agua y podría dejar obsoleta en poco tiempo la técnica de la clonación terapéutica.

Pero vayamos por partes. Para poder crear un tejido a partir de las células madre es preciso llegar a conocer y dominar las misteriosas reglas que llevan incorporadas las células de un embrión para que, en un momento determinado del proceso de crecimiento en el útero materno, cada una de ellas vaya al lugar que le corresponde, los cardioblastos al corazón, las neuronas al cerebro, y comiencen a cumplir sus funciones, es decir, comiencen a latir en el caso de las células cardíacas, o emitir señales en el caso de las neuronales. Reproducir ese proceso fuera del útero, en laboratorio, es lo que había logrado la medicina regenerativa utilizando embriones sobrantes de los programas de fecundación asistida. Fue maravilloso en su momento comprobar cómo una masa inerte de células cultivadas comenzaba a latir sobre una placa de Petri como si fuera un corazón. Por este procedimiento se han obtenido centenares de líneas de células madre en todo el mundo, media docena de ellas en España. Pero los científicos no conocían exactamente qué mecanismos hacían posible la diferenciación celular y, por tanto, sin conocer el mecanismo ni como iniciarlo, nunca serían capaces de controlar el proceso.

Ese es el gran salto que se ha dado ahora, y además en células humanas. Dos equipos científicos, uno japonés y otro norteamericano, han logrado revertir el proceso y convertir una célula adulta en célula embrionaria pluripotencial. Los equipos de Shinya Yamanaka, de la Universidad de Kioto, en Japón, y el de James Thomson, de la Universidad de Wisconsin, en Estados Unidos han conseguido obtener células madre, no a partir de un embrión, sino a partir de células somáticas de la piel.

El equipo de Yamanaka tomó, según publica en la revista Cell, células de la piel de una mujer de 36 años y de tejido conectivo de un hombre de 69, e introdujo en su interior cuatro genes que están implicados en el proceso de diferenciación celular. Para introducir estos genes en el interior de la célula utilizó como vector un retrovirus. La acción de estos genes puso en marcha un mecanismo de reprogramación que hizo regresar la célula a una fase equivalente a la embrionaria, por eso se les ha llamado células madre inducidas. La célula ya diferenciada de la piel se convirtió así en una célula madre pluripotencial capaz de convertirse de nuevo, no ya en piel, sino en cualquiera de los otros 220 tipos de células que tiene el organismo.

Aplicando dos de esos mismos genes y otros dos distintos, el equipo de James Thomson ha logrado el mismo proceso, según explicó ayer la investigadora Junying Yu, que figura como primera firmante del trabajo publicado en revista Science. Junying Yu ha utilizado células de piel fetal y células del prepucio de un niño recién nacido. El resultado ha sido el mismo, con genes distintos, lo cual refuerza la certeza del experimento, pero también indica que en el proceso intervienen muchos más factores que aún se desconocen. Lo que hacen estos cuatro genes, según Junying Yu, es activar el mecanismo.

El equipo de Thomson tenía identificados 14 genes presumiblemente implicados en el

proceso de diferenciación, "pero sólo cuatro fueron suficientes para iniciar el proceso", explicó ayer Yu. Yamanaka utiliza también cuatro, pero sólo dos son comunes a los usados por Yu.

Ambos equipos han conseguido pues que la célula haga el camino de ida y vuelta. Se ha encontrado una llave que abre el portal. Ahora hay que seguir subiendo la escalinata de la reprogramación para descifrar todos sus secretos.

La noticia fue unánimemente elogiada ayer en medios científicos internacionales. Todos la esperaban, pero no por ello había menos expectación. Tres de los más reputados investigadores que trabajan en células madre en España coincidieron ayer en calificar este trabajo de muy importante y un avance extraordinario. Juan Carlos Izpisua Belmonte, director del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona, se mostró "alegre y triste a la vez" desde el Instituto Salk de La Jolla, California, en que trabaja. Alegre, dijo, "porque sin duda es un avance muy importante" y triste, porque su equipo perseguía el mismo objetivo "aunque con una combinación de técnicas y aplicado a una enfermedad en concreto".

"Los trabajos que se han publicado son muy importantes porque confirma que se puede conseguir en humanos que una célula adulta se reconvierta en embrionaria, lo cual deja obsoleto el debate sobre la clonación terapéutica", afirma José López Barneo, director del Laboratorio de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Sevilla. "Desde que se publicó hace seis meses en Nature y en Cell Stem Cells que eso se había conseguido en animales, todos estábamos esperando la confirmación en humanos".

"Es lo que todos estábamos esperando", corroboró Carlos Simón, director del nodo valenciano del Banco Nacional de Células Madre e investigador del Instituto Valenciano de Infertilidad. "Cuando Yamanaka publicó lo que había logrado en ratones, nos quedamos todos perplejos. La confirmación en humanos es un avance muy, muy importante", dijo ayer.

La noticia era una de las más esperadas desde que hace algo menos de año y medio, en julio de 2006, Shinya Yamanaka comunicó que había logrado convertir en células madre las células de la piel de la cola de un ratón introduciendo en ella cuatro genes, los mismos que ahora ha utilizado para el experimento en humanos. El trabajo venía con el cartel implícito de "paren máquinas" porque aquello abría una nueva vía que permitía prescindir de la clonación y del uso de embriones, de modo que todos los focos apuntaron a partir de entonces hacia Kioto.

James Thomson, pionero de la investigación en células madre que tiene en su haber científico las primeras líneas de células madre humanas obtenidas a partir de embriones, hizo algo más que poner los focos: puso proa a la reprogramación. Hasta entonces la mayoría de los equipos se había centrado en el proceso de diferenciación a partir de embriones humanos u ovocitos fecundados mediante la técnica de transferencia nuclear. Pero el trabajo del equipo de Kioto demostraba que se podía hacer el camino de ida y vuelta por un atajo mucho más corto.

Pero tras el fiasco de la falsa clonación humana del coreano Hwang Woo-suk en 2005, la comunidad científica adoptó medidas de control más estrictas y ahora se exige, para dar credibilidad a un resultado, que haya sido obtenido al menos por dos equipos.

La confirmación de que el trabajo en ratones era válido llegó apenas hace seis meses, cuando un nuevo trabajo de Yamanaka y otro de Rudolf Jaenisch, del Instituto White Head de EEUU, confirmaron al tiempo la reprogramación. Se demostró que aquellas células de cola de ratón reconvertidas en células embrionarias, no sólo eran pluripotenciales y podían convertirse en cualquier célula humana, sino que incluso podían convertirse en células germinales. Eso significaba que si se introducía el núcleo de la célula madre inducida en un ovocito de otro ratón, daba lugar a un nuevo animal con la carga genética del que procedía la célula reconvertida. "Eso demostraba que eran realmente pluripotenciales", explica López Barneo.

El experimento era muy vistoso: se tomaron las células de la piel de un ratoncito negro y le aplicaron los cuatro genes. Una vez revertidas a la fase embrionaria, se introdujo el material genético en óvulos de ratón blanco. De estos óvulos se obtuvieron ratoncitos con la piel manchada, es decir, negra y blanca. Cruzados entre ellos, dieron lugar a nuevos ratoncitos, algunos de los cuales tenían la piel completamente negra, lo que demostraba que el material genético de aquella primera célula de la cola del ratón negro, se había transmitido por vía germinal. Este experimento sólo puede hacerse en animales y a efectos probatorios, porque en humanos está prohibido manipular las células germinales.

¿Significa todo esto que la ingeniería de tejidos está a la vuelta de la esquina? Ni mucho menos. De momento, el experimento no puede salir de la probeta porque para aplicarse a humanos deben despejarse algunas importantes incógnitas. "De entrada, averiguar qué genes exactamente intervienen en el proceso", indica Carlos Simón. "Está claro que los seis genes utilizados por los dos equipos son capaces de iniciar el proceso, pero eso indica que hay más". "Hemos de ver exactamente qué señales se activan en el proceso de reprogramación", confirmó ayer Janying Yu en una entrevista difundida por Science.

El otro gran escollo a superar es cómo introducir los genes en las células somáticas. En estos experimentos se ha utilizado un retrovirus, pero eso es impracticable en un tratamiento clínico en humanos porque las células obtenidas por este procedimiento no son seguras. En las células madre inducidas se han encontrado restos del material genético del retrovirus y uno de los genes utilizados por el equipo de Thomson es un oncogén. Usar estas células podría dar lugar a alteraciones y tumores en los tejidos obtenidos a partir de ellas.

El gran reto es ahora, según coinciden Izpisua Belmonte y López Barneo, "encontrar un mecanismo distinto de introducir los genes". Y más allá aún, según Izpisua "encontrar la forma de inducir la reprogramación de la célula adulta en el propio organismo humano", sin necesidad de manipularlas en el laboratorio. Ese sería el último peldaño de la escalinata.

Mientras tanto, la clonación terapéutica puede haber quedado obsoleta. Ian Wilmut, el creador de la ovejita Dolly, ya anunció anteayer que a la vista de los resultados de Yamanaka iba a abandonar los experimentos de clonación mediante transferencia nuclear que desarrolla en su laboratorio de la Universidad de Edimburgo, en Reino Unido. En este punto, sin embargo, hay diferencias entre los científicos. Izpisua Belmonte y López Barneo coinciden en que, si bien la reprogramación es más eficaz y hace mucho más fácil la obtención de células madre pluripotenciales, la clonación terapéutica sigue siendo una técnica útil para la investigación y de hecho, es gracias a ella que se ha llegado a este feliz punto.

Pero en el futuro, Carlos Simón tiene claro que poco a poco la clonación se irá dejando de lado para concentrar los esfuerzos en la reprogramación. Lo que sí deja obsoleta es la polémica sobre si es ético o no usar embriones humanos. "Toda la disputa que tanto ha entorpecido la ciencia, unos por tratar de frenarla y otros por acelerarla en exceso, ha sido esteril. Una vez más la ciencia ha puesto las cosas en su lugar", insistió ayer López Barneo. Hace apenas unas semanas se planteaba este grave problema en una mesa sobre

bioética en el Congreso Nacional de Epidemiología celebrado en Córdoba: "Si la medicina regenerativa logra algún día producir tejidos humanos para reparar órganos dañados ¿de dónde saldrán tantos óvulos como se van a necesitar, si se precisa al menos uno por cada paciente a tratar? ¿Acaso las mujeres tendrían que cargar la enorme responsabilidad de facilitar con sus cuerpos el tratamiento a sus congéneres?"

Otra preocupación esteril que ayer se esfumó y que muestra la vertiginosa aceleración del conocimiento científico.