

Las células madre

Los organismos multicelulares, entre ellos los seres humanos, están formados por unos 200 tipos de células especializadas (neuronas, hepatocitos, células cardíacas, células musculares, células sanguíneas, etc.) que determinan el funcionamiento de cada órgano y del organismo en su totalidad. Los diversos tipos celulares se originan a partir de células indiferenciadas o **células madre**. Además de la función que tienen las células madre embrionarias en la formación del nuevo individuo, la división y diferenciación de las células madre en el organismo adulto permite regenerar tejidos dañados. Los científicos especializados en estos temas investigan la posibilidad de desarrollar terapias basadas en células madre para tratar determinadas enfermedades. Este área se conoce como *medicina regenerativa o reparadora*. Se espera que, en un futuro, las células madre serán la base de tratamientos para enfermedades como el mal de Parkinson, la diabetes y enfermedades cardíacas, entre otras. Esta posibilidad de desarrollar “terapias celulares” aumenta a medida que se conoce más sobre las propiedades de las células madre.

Qué son las células madre

Las células madre o *stem cells* son células indiferenciadas que existen en diferentes órganos, y que se multiplican durante largos períodos de tiempo. Bajo ciertas condiciones, fisiológicas o experimentales, estas células pueden convertirse en células especializadas, como células cardíacas o células pancreáticas (Figura 1).

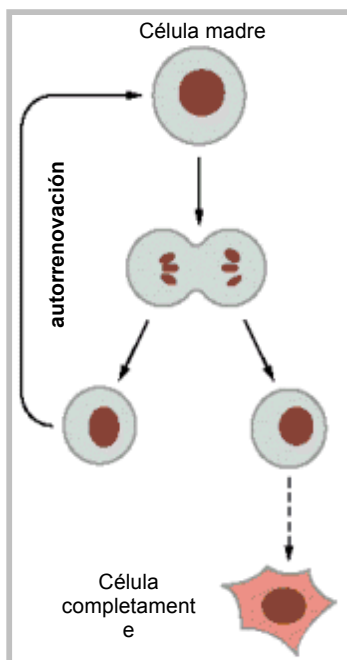


Figura 1. Cada célula generada por división de una célula madre puede permanecer como célula madre, o convertirse en un tipo celular especializado (diferenciado). En muchos casos, la célula hija se dividirá varias veces antes de convertirse en una célula completamente diferenciada. (Fuente. Alberts y col., Molecular Biology of the Cell, 2004)

Propiedades de las células madre

Las células madre tienen dos propiedades generales:

1. son capaces de autoreplicarse por largos períodos de tiempo y permanecer como células no especializadas. Se está investigando cuáles son y cómo actúan los factores que mantienen la capacidad de las células madre de permanecer sin especializarse.



2. atraviesan el proceso de “diferenciación” por el cual dan lugar a células especializadas. Este proceso es el resultado de señales que aparecen tanto en el interior de la célula como en el medio que la rodea. Las señales internas son controladas por los genes de la propia célula. Las señales externas

incluyen químicos secretados por otras células, el contacto físico con las células vecinas, y ciertas moléculas presentes en el entorno celular.

Tipos de células madre y su función

Los científicos trabajan principalmente con dos tipos de células madre: **células madre embrionarias** y **células madre adultas** que tiene funciones y características diferentes.

Durante la etapa temprana del desarrollo, las células madre embrionarias dan lugar a muchos tipos celulares especializados que “construyen” el corazón, los pulmones, la piel y los demás tejidos (Figura 2). También en tejidos adultos, como la médula ósea, el músculo y el cerebro, existen pequeñas poblaciones de células madre adultas cuya función es generar nuevas células que reemplacen a otras que se perdieron por procesos normales, por daño o por enfermedad.

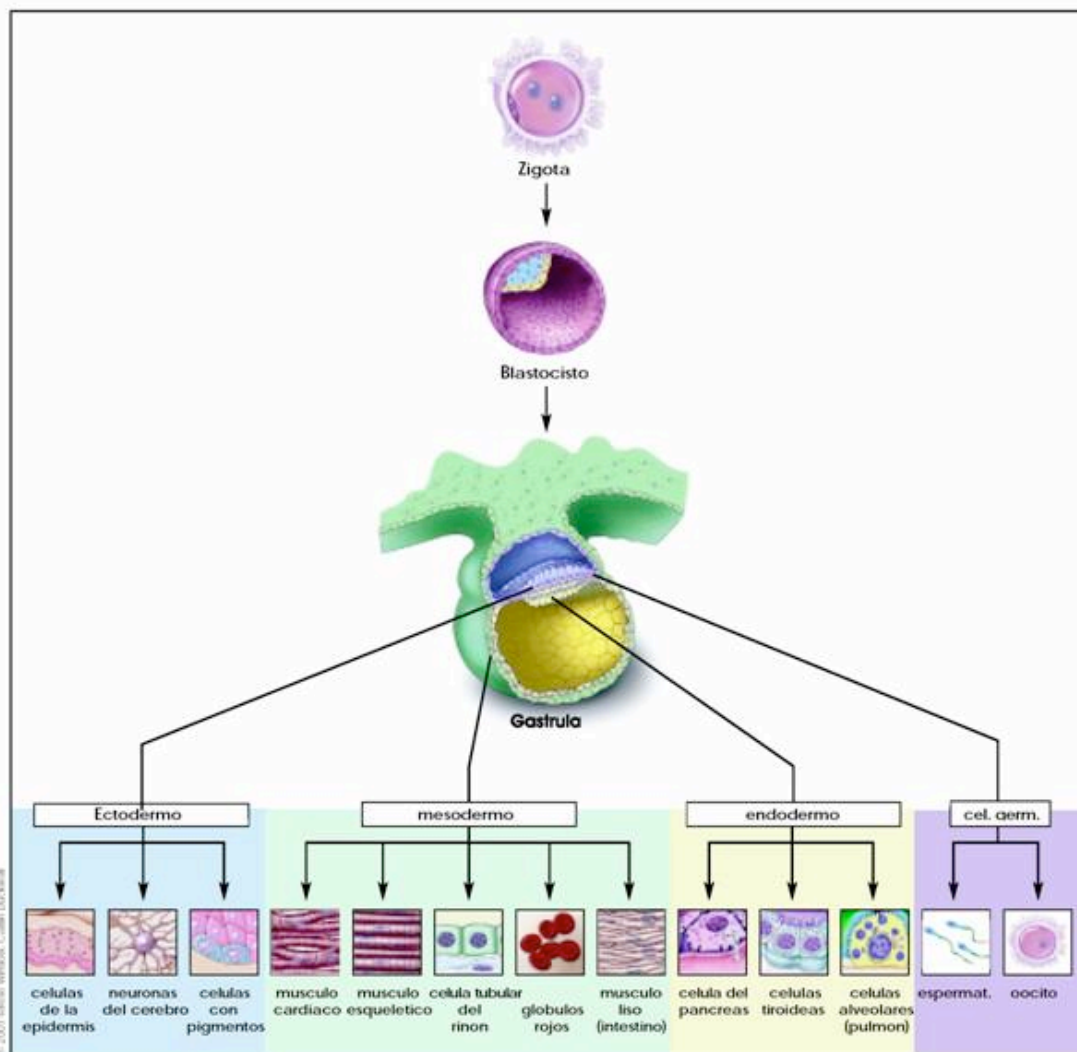


Figura 2. Diferenciación de tejidos humanos. A partir de células madre embrionarias se generan distintas capas de células (ectodermo, mesodermo y endodermo) que darán origen a distintos tipos celulares. (Adaptado de “Stem Cells: Scientific Progress and Future directions”, NIH, 2001)

Capacidad de diferenciación de las células madre

Según su capacidad de convertirse en otros tipos celulares las células madre se clasifican en:

- **Totipotentes:** pueden dar origen al organismo completo. Esta característica es propia de la cigota y de las células meristemáticas vegetales.
- **Pluripotentes:** pueden formar todos los tipos celulares, incluyendo las células germinales (que dan origen a las gametas) pero no pueden formar un organismo completo. Por ejemplo, células madre embrionarias.
- **Multipotentes:** originan múltiples tipos celulares que constituyen un mismo tejido. Ejemplo: células madre hematopoyéticas (forman las células de la sangre)

"El Cuaderno de Por Qué Biotecnología" es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico del Programa Educativo Por Qué Biotecnología. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología.



• **Oligopotentes:** dan lugar a dos o más tipos celulares en un tejido. Ejemplo: célula madre neuronal que puede crear un subgrupo de neuronas en el cerebro.

• **Unipotente:** origina un único tipo de células. Ejemplo: células madre espermatogoniales (dan lugar a espermatozoides).

Obtención de células madre embrionarias

Las **células madre embrionarias** humanas se pueden obtener (en los países cuya legislación lo permite) de embriones resultantes de procesos de fertilización *in vitro* que no han sido empleados con ese fin y son donados por los progenitores para investigación científica. Las células madre se extraen de embriones que tienen 3-5 días de formación, denominados *blastocistos*, y se cultivan en placas de Petri con medio nutritivo. Allí se multiplican hasta que, luego de seis meses, se obtienen millones de células madre embrionarias “indiferenciadas” (no especializadas) y pluripotentes. De manera controlada y a través de modificaciones en el medio de cultivo se imita lo que sucedería normalmente en el embrión y, de esta forma, se induce a las células madre a especializarse. Con este método de especialización de células madre y su trasplante a sitios dañados, se podrían tratar enfermedades tales como la enfermedad de Parkinson, la distrofia muscular de Duchenne, la degeneración de células de Purkinje, la diabetes, algunas patologías cardíacas, traumatismos de columna vertebral, y la pérdida de sentidos como la visión y la audición, entre otros.

El potencial de la células madre adultas

Las **células madre adultas** suelen originar tipos celulares propios del tejido en el cual residen. Por ejemplo, una célula madre adulta en la médula ósea suele originar glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (Figura 3). A este tipo de célula madre adulta que da origen a células de la sangre se la conoce como “célula madre hematopoyética”.

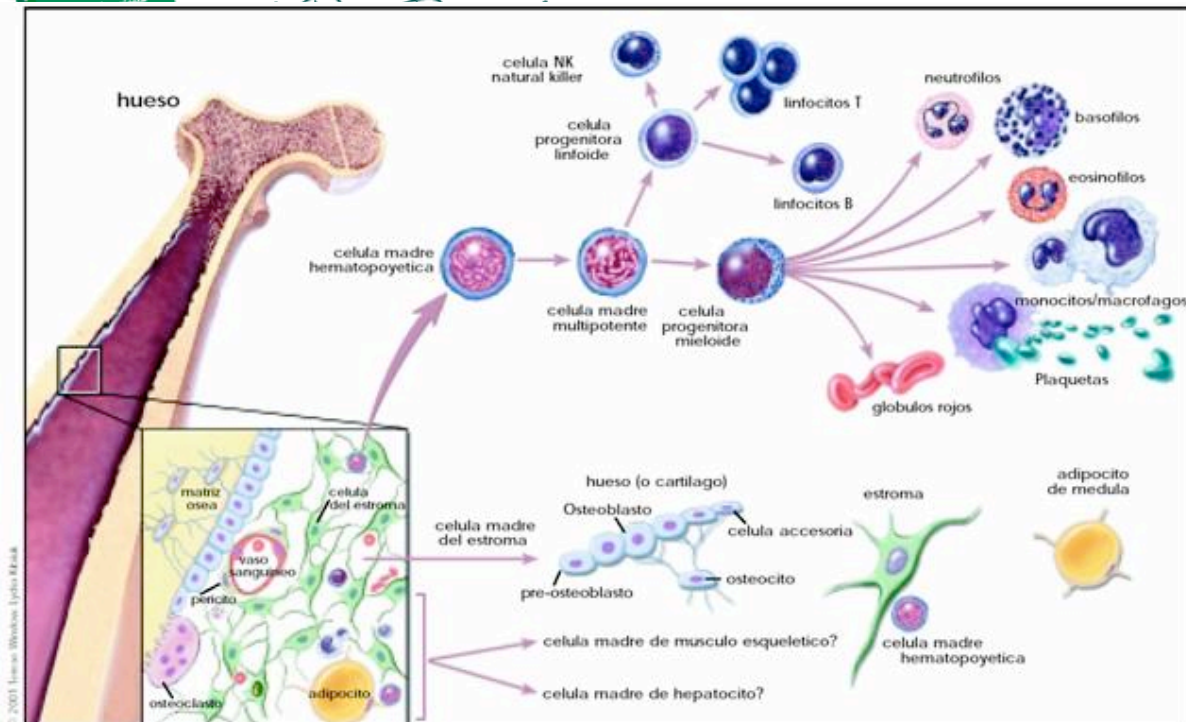


Figura 3. Diferenciación de células madre hematopoyéticas A partir de una célula madre hematopoyética se pueden obtener todos los tipos de células sanguíneas. (Adaptado del reporte “Stem Cells: Scientific Progress and Future directions”, NIH, 2001)

Hasta no hace mucho tiempo se creía que las células madre hematopoyéticas no podían dar origen a células de otros tejidos diferentes. Sin embargo, en los últimos años, varios experimentos demostraron que las células madre adultas de un tejido pueden dar lugar a células de tejidos diferentes, fenómeno conocido como “plasticidad”. Algunos ejemplos son células sanguíneas que dan origen a neuronas; células hepáticas que pueden ser redirigidas a la producción de insulina (función que le corresponde a células del páncreas), y células madre hematopoyéticas que pueden originar células del músculo cardíaco. Estos indicios han llevado a que la investigación en terapias basadas en células madre adultas sea un campo muy activo.

Terapias basadas en el uso de células madre

El gran interés que se tiene en el empleo de células madre es utilizarlas para realizar terapias celulares y trasplante de tejidos. La célula madre ideal para estos tratamientos en humanos debería cumplir con ciertos requisitos:

- 1- ser pluripotente,
- 2- autoreplicarse indefinidamente,
- 3- poseer un fenotipo estable caracterizado molecularmente,
- 4- carecer de potencial carcinogénico (que no tienda a desarrollar tumores)



5- ser susceptible de modificación genética para, si se desea, realizarle cambios como la introducción de genes terapéuticos pre-transplante.

Existen varias alternativas de tratamiento con células madre:

A) Emplear células madre embrionarias

El mayor potencial terapéutico en este caso sería emplear células del mismo paciente que necesita un tratamiento (autotransplante), evitando así problemas de rechazo. Para obtener células madre embrionarias de un paciente adulto se realiza la “clonación terapéutica”: se toman núcleos de células del cuerpo del paciente y se los transfiere a un óvulo al que se le ha quitado su núcleo. De esta forma se obtiene un embrión (con material genético del paciente) que se desarrolla *in vitro* hasta la etapa de blastocisto. En ese momento se obtienen células embrionarias que se cultivan para posteriormente diferenciarlas al tipo celular necesario para la terapia celular o injerto.

B) Emplear células madre de sangre de cordón umbilical:

La sangre de cordón umbilical está enriquecida en células madre hematopoyéticas, precursoras de los distintos tipos celulares presentes en la sangre. El transplante de células de cordón es una práctica frecuente a nivel mundial para el tratamiento de enfermedades hematológicas y oncohematológicas (como la leucemia o los linfomas) así como para otros tipos de cáncer en cuyo tratamiento sea necesario reconstruir la médula ósea dañada por la quimioterapia, y para el tratamiento de patologías menos frecuentes como algunas anemias y trastornos metabólicos. Por ahora, varias de las aplicaciones de estas células madre son similares a las de un transplante de médula ósea con algunas ventajas, como la menor complejidad quirúrgica y una mayor facilidad de hallar muestras compatibles (figura 4).

Actualmente se han creado en el mundo (también en la Argentina) **bancos de sangre de cordón umbilical**, públicos y privados, donde la madre puede depositar la sangre del cordón umbilical de su hijo para un potencial uso en beneficio de ese mismo niño o de algún receptor compatible. Para ello, a partir de la sangre del cordón y de la placenta obtenida durante el parto, se purifican células madre y se las conserva en nitrógeno líquido a una temperatura de -196°C bajo cero, pudiendo ser descongeladas en cualquier momento para su uso.

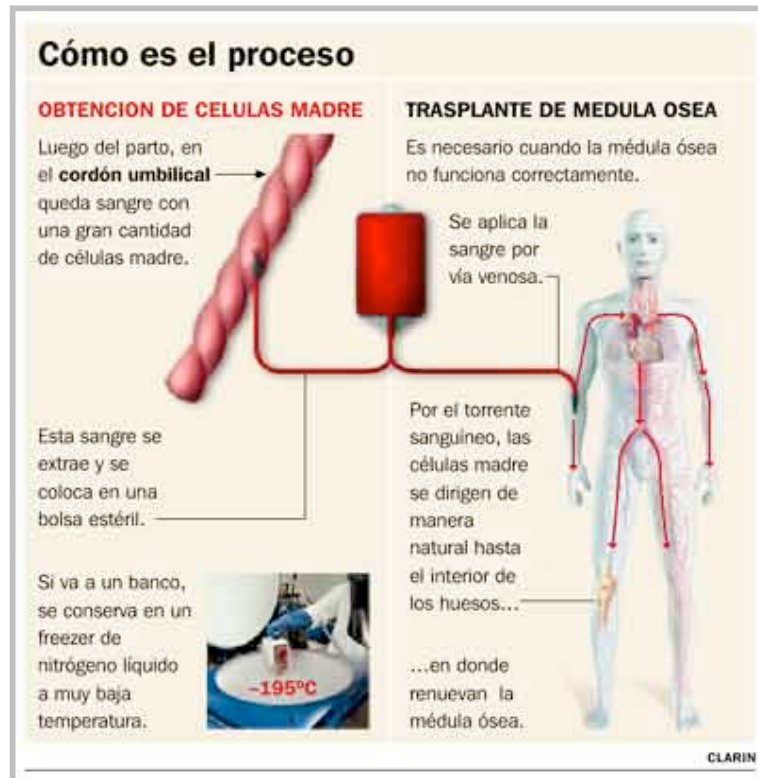


Figura 4. Trasplante de células madre de cordón umbilical para el tratamiento de enfermedades hematológicas. (Infografía del diario Clarín)

Recientemente algunas investigaciones científicas han demostrado que, a partir de las células madre presentes en la sangre de cordón, se pueden obtener otros tipos celulares (por ej. hueso y cartílago, células neuronales, etc.) que podrían emplearse para el tratamiento de otro tipo de enfermedades. Aunque estos resultados son preliminares, el porvenir de esta terapéutica es prometedor.

C) Emplear células madre de adulto

Se habría demostrado cierta flexibilidad de las células madre de adultos no solo para convertirse en tipos celulares del tejido que habitan, sino también para originar células de otros tejidos no relacionados. La investigación para profundizar los conocimientos en esta dirección brindaría una posibilidad de terapias celulares o autotransplantes.

D) Reprogramar células somáticas

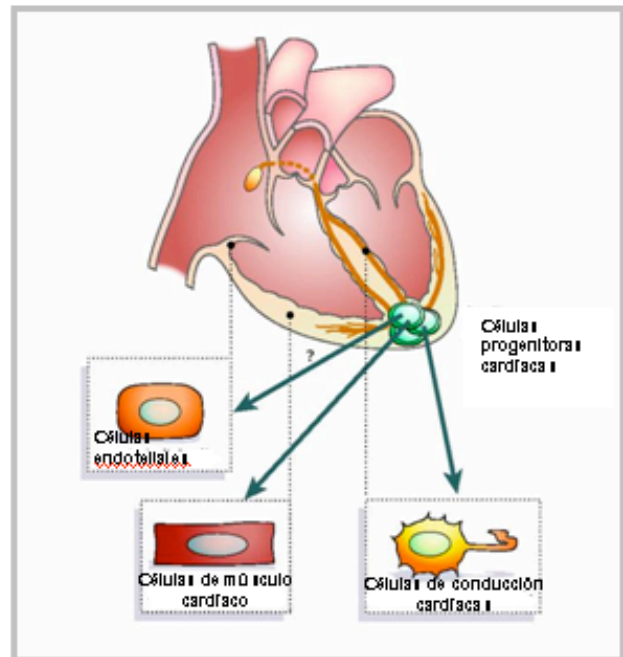
Otra alternativa, aún lejana, es aprender a partir de los estudios con células madre cómo se podría tomar una célula adulta diferenciada (por ej. un hepatocito), con su información genética "programada" y lograr convertirla en otro tipo celular (por ej., una neurona).

Algunas enfermedades que podrían mejorarse por terapia celular

A) Enfermedades cardíacas

El uso de células madre en terapias de reemplazo para tejidos dañados como el músculo cardíaco, válvulas, vasos y células de conducción eléctrica, tiene un gran potencial. Esto se vio reforzado por hechos recientes como la identificación de células multipotentes en el corazón (figura 5), así como también por una mejor comprensión de los procesos que conducen a una célula madre embrionaria a diferenciarse en una célula cardíaca.

Figura 5. Células progenitoras cardíacas post-natales podrían diferenciarse a células endoteliales para la formación de vasos sanguíneos, a células musculares cardíacas y a células de conducción que coordinan la actividad eléctrica del corazón. (Tomado de Srivastava e Ivey, Nature 2006)



El éxito de las futuras terapias en esta área depende en parte de obtener más información acerca de los procesos involucrados en la diferenciación de las células cardíacas. Se debe asegurar que las células implantadas se integren correctamente al músculo cardíaco y resolver problemas de compatibilidad en el caso que las células provengan de otro donante. Una solución sería generar células madre embrionarias a partir de células del paciente.

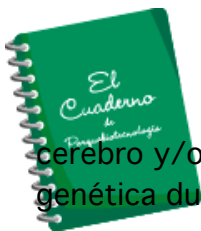
B) Enfermedades sanguíneas

Por décadas, el trasplante de células hematopoyéticas ha sido empleado para el tratamiento de enfermedades de la sangre y del sistema inmunológico. El desafío actual es disminuir el riesgo de tales trasplantes y aumentar el número de pacientes que pueden someterse a dicho tratamiento. Para lograr estos objetivos, se necesitara mejorar los protocolos clínicos y conocer mejor el funcionamiento de las células madre.

C) Enfermedades neurodegenerativas

Desórdenes neurológicos como el mal de Parkinson y la esclerosis múltiple son causados por la pérdida de neuronas y otras células del sistema nervioso llamadas "células de la glía". En los últimos años se han podido regenerar exitosamente esos tipos celulares a partir de células madre en cultivo. Las células madre aisladas son transplantadas al

"El Cuaderno de Por Qué Biotecnología" es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico del Programa Educativo Por Qué Biotecnología. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología.



cerebro y/o columna vertebral dañados, directamente o luego de una modificación genética durante la etapa de

cultivo. Más recientemente, los científicos se han esforzado por entender cómo lograr que las células madre presentes en el sistema nervioso central del adulto estimulen la formación, y prevengan la muerte, de las neuronas y las células de la glía cercanas a ellas. Los resultados obtenidos hasta el momento aspiran al desarrollo de terapias exitosas para restaurar y preservar las funciones del cerebro y de la columna vertebral.

D) Diabetes

En los diabéticos dependientes de insulina, el trasplante de células productoras de insulina en el páncreas es un gran desafío para la medicina regenerativa. Hasta el momento, se han logrado obtener *in vitro* células tipo β (productoras de insulina) a partir de células madre embrionarias y de células madre de adultos (aunque en este caso con bajo rendimiento). Aunque quedan incógnitas por resolver, es probable que en los próximos años se cuente con los elementos necesarios para convertir esta técnica en una alternativa terapéutica para los pacientes que sufren diabetes.

E) Reconstrucción de órganos y tejidos

Más allá del trasplante de células específicas, el potencial terapéutico de las células madre consiste en reconstruir tejidos complejos e incluso órganos, con plena funcionalidad. La “ingeniería de tejidos y órganos” aún está en desarrollo, pero existen resultados experimentales que la sustentan. Un ejemplo es la obtención en Estados Unidos de arterias artificiales usando como base células de musculatura lisa extraídas de vacas. Estas arterias se implantaron en cerdos (sustituyendo a porciones de arterias de las patas) y funcionaron algunas semanas sin obstruirse.

Ventajas, desventajas y perspectivas

Ambos tipos de células madre, embrionarias y adultas, ofrecen diferentes posibilidades en relación a su potencial uso en terapias celulares de regeneración de tejidos dañados. Las embrionarias pueden generar todos los tipos celulares del organismo porque son pluripotentes. En cambio, las adultas generalmente están limitadas en su diferenciación a los tipos celulares presentes en el tejido de origen, aunque algunas evidencias sugieren que han conservado la plasticidad necesaria para poder originar otros tipos celulares relacionados a otros tejidos diferentes. Sin embargo, una ventaja potencial de la utilización de células madre adultas es que las propias células del paciente pueden ser multiplicadas fuera de su organismo (*in vitro*) para ser luego reintroducidas en su organismo. Así no existiría riesgo de rechazo al implante por el sistema inmunológico, problema que sí podría existir si se implantan células madre embrionarias obtenidas de algún donante.

En todos los casos es importante recalcar que, más allá de lo prometedoras que son estas alternativas terapéuticas, aún están en etapa de investigación.

"El Cuaderno de Por Qué Biotecnología" es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico del Programa Educativo Por Qué Biotecnología. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología.



Situación en la Argentina

La Argentina, junto con México y Brasil, es pionero en América Latina en la creación de un Banco Público de Sangre de Cordón Umbilical en el Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan de Buenos Aires. Allí se recolecta sangre de cordones umbilicales de recién nacidos cuyas madres han decidido donarlos en forma anónima para ponerlos a disposición de la población infantil y adulta que necesite células madre hematopoyéticas. Además, existen emprendimientos privados que ofrecen a los futuros padres el servicio de obtención y preservación de células madre de cordón obtenidas durante el parto. Por ahora, existen algunos casos aislados de aplicación de terapias con células madre en Argentina.

Como en la Argentina no existe legislación que reglamente el uso de terapias celulares, se creó una comisión en el Ministerio de Salud de la Nación que se ocupa de estas nuevas tecnologías médicas. Esta comisión determina que toda terapia experimental como la mencionada requiere de un permiso expreso, para asegurar el bienestar del paciente y la rigurosidad científica del procedimiento. Existen en la cámara de Diputados de la Nación algunos proyectos relacionados con el uso de células madre para distintas terapias. Entre ellos, uno que plantea “beneplácito por el estudio clínico para el autotrasplante de células madre capaz de regenerar las zonas del corazón dañadas por el Mal de Chagas”, desarrollado por el doctor Jorge Trainini, jefe del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Presidente Perón, de Avellaneda, provincia de Buenos Aires y con la participación del hospital Rawson de la provincia de San Juan y el Instituto Nacional de Parasitología “Dr. Mario Fatała Chabén”.”

Consideraciones éticas relacionadas a la terapia celular

La terapia celular está rodeada de dilemas éticos y legales de distinta envergadura. El más fuerte se relaciona con la “clonación terapéutica”: el uso de células clonadas a partir del propio paciente para la obtención de células madre embrionarias para la realización de autotrasplantes sin problemas de rechazo inmunológico (ver El Cuaderno N° 9 y 47). Surgen entonces varios cuestionamientos de índole biológica, filosófica, ética y teológica. Cada país determina su propia legislación. En general, en los países de Europa continental, la situación respecto del uso de embriones humanos es más restrictiva, no siendo el caso de los países anglosajones, especialmente Estados Unidos. De todas formas, muchas de esas normativas se redactaron antes de la obtención de células madre embrionarias humanas. Por lo tanto, la percepción de los beneficios de esta terapia podría promover la modificación de algunas de ellas.



CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS

El tema de células madre podría no encuadrarse exactamente dentro de la definición estricta de biotecnología moderna, ya que no necesariamente emplea técnicas de ingeniería genética en el tratamiento de las células. Sin embargo, el tema se pueden enmarcar dentro de la biotecnología desde el momento en que se trabaja con células vivas con el fin de obtener un servicio útil para el hombre. En este caso particular, una terapia celular que permita intervenir y tratar afecciones, en muchos casos complejas o consideradas irreversibles.

Por otra parte, el tema de las células madre y sus posibles aplicaciones terapéuticas se transmite, cada vez más, a través de los medios de difusión. Esto ofrece una alternativa interesante para trabajar con los alumnos artículos o noticias que aparecen en los medios como parte de la actualidad. Es decir, incorporar la actualidad al aula. Incluso se sugiere pedir a los alumnos que ellos mismos busquen noticias del tema, las lean previamente y las traigan a la clase para trabajar a partir de la comprensión y de la interpretación que hacen los alumnos de los textos informativos. Este trabajo es posible hacerlo con alumnos de polimodal al trabajar otros conceptos que se vinculan con el tema, como la división celular, la diversidad de células, la formación del embrión, el sistema inmunológico, la reproducción, etc.

Desde el punto de vista conceptual es importante que los alumnos puedan comprender que todas las células de un organismo, independientemente de su forma y su función, tienen la misma información genética, ya que todas provienen de la división celular de la cigota, la primera célula del individuo. Pero, a pesar de tener la misma información genética las células se diferencian y adquieren formas y funciones diferentes. Esto se explica a partir de la "activación" o "inactivación" de diferentes genes presentes en las células. Es decir, en cada célula quedan "activos" aquellos genes que determinan las características específicas de esa célula, mientras que el resto de la información genética está presente, pero inactiva en esa célula. Los genes que se activan o inactivan en cada tipo de célula depende de su especialización. Es importante que los alumnos entiendan esta idea ya que es la base que sustenta el concepto de totipotencialidad y de diferenciación celular. Es decir, cómo a partir de una única célula totipotente se generan cientos de tipos celulares que, en muchos casos, son células adultas unipotentes.

Asimismo, este concepto es fundamental para comprender la importancia biológica y científica que implica lograr obtener a partir de una célula adulta, una célula madre embrionaria que podría regenerar un tejido o un órgano completo.

Otro aspecto importante para aclarar con los alumnos es la diferencia entre la **clonación reproductiva** y la **clonación terapéutica**, a la que hace referencia este texto.

Habitualmente estos conceptos se confunden y derivan en discusiones que se desvían del objetivo concreto que tiene la clonación terapéutica que es la obtención de células y tejidos para reemplazo o regeneración de partes del cuerpo dañadas, propias o de otros individuos. Esta confusión lleva a discusiones éticas que se vinculan fundamentalmente

"El Cuaderno de Por Qué Biotecnología" es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico del Programa Educativo Por Qué Biotecnología. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología.



con la clonación reproductiva, es decir, aquella destinada a la formación de individuos idénticos. Esta discusión ética ha llevado a muchos países a impedir que se realicen investigaciones con células madre embrionarias

obtenidas de humanos, no así de otros organismos. La confusión puede llevar, en ocasiones, a impedir o frenar investigaciones científicas y médicas, como la clonación terapéutica, que puede ofrecer beneficios a la salud humana. De todas formas, es importante dejar en claro que, por el momento, a nivel mundial se está frente a una terapia con potencial terapéutico y con fundamento científico, pero con escasas evidencias de su eficiencia.

CONCEPTOS RELACIONADOS

Reproducción sexual y reproducción asexual; división celular; desarrollo embrionario (crecimiento y diferenciación); salud y enfermedad; sistema inmunológico; respuesta inmune, transplantes y rechazo inmunológico; niveles de organización (particularmente células, tejidos, órganos); genes y diferenciación celular.



ACTIVIDADES

Actividad 1. Repaso de conceptos

El objetivo de esta actividad es repasar conceptos trabajados a partir del texto. Para eso se sugiere responder a las siguientes preguntas:

- ¿Qué relación hay entre las células madre y las células especializadas? Aportar un ejemplo concreto.
- ¿Qué tipos de células madre existen? ¿En qué radica su diferencia?
- ¿Cuál sería la principal ventaja de emplear células madre del propio individuo para realizar un trasplante?
- ¿A qué se denomina clonación terapéutica?
- ¿Qué son los bancos de sangre de cordón umbilical y cuál sería su utilidad?
- ¿Qué tratamiento con células madre se podría hacer a una persona adulta que requiere un trasplante de médula ósea y no conserva células madre embrionarias propias?

Respuestas:

- Las células madre son células indiferenciadas, que tienen la capacidad de autorrenovarse (producir más células madre) y de originar células especializadas, es decir que cumplen una función particular en el organismo. Un ejemplo podría ser las células hematopoyéticas y las células sanguíneas (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas).
- Células madre embrionarias y células madre de adultos. Las primeras son obtenidas a partir del embrión, y son capaces de originar todos los tipos celulares del organismo que les dio lugar (son pluripotentes). Las células madre de adultos se encuentran en los tejidos ya desarrollados del organismo, y su capacidad de diferenciación se suele limitar, en principio, a los tipos celulares del tejido del que forman parte (son a lo sumo multipotentes).
- La principal ventaja es que se evita una reacción inmunológica ante células extrañas.
- Es la técnica que permite generar embriones a partir de un óvulo enucleado al que se le inserta el núcleo de una célula madre del organismo adulto. Las células madre embrionarias generadas se cultivan y se transforman en el tipo de células requeridas para el tratamiento.
- Los bancos de sangre de cordón umbilical permiten conservar durante años sangre extraída del cordón umbilical durante el parto. La sangre del cordón es rica en células precursoras de células sanguíneas y serviría para futuros trasplantes del donante o de otra persona.
- Una alternativa sería hacer un trasplante con células de médula ósea de otra persona, o con células madre embrionarias hematopoyéticas de otra persona. En ambos casos se corre el riesgo de rechazo inmunológico. Otra alternativa sería extraer las células madre adultas de la médula ósea del propio individuo, se las transforma genéticamente si fuera necesario en el laboratorio, se multiplican *in vitro* y se reintroducen en el propio organismo. Otra alternativa sería generar células madre embrionarias transfiriendo el



material genético de células adultas dentro de un óvulo. Una vez formado el embrión se extraen células embrionarias que se cultivan y se diferencian en células sanguíneas.

Actividad 2. Cómo desarrollar una terapia basada en células madre

(La actividad está basada en el material disponible en el sitio del Centro de aprendizaje de la ciencia genética, Universidad de Utah - <http://learn.genetics.utah.edu/units/stemcells/>)

El objetivo de la actividad consiste en interpretar y discutir cada uno de los pasos en el camino hacia un tratamiento de terapia celular.

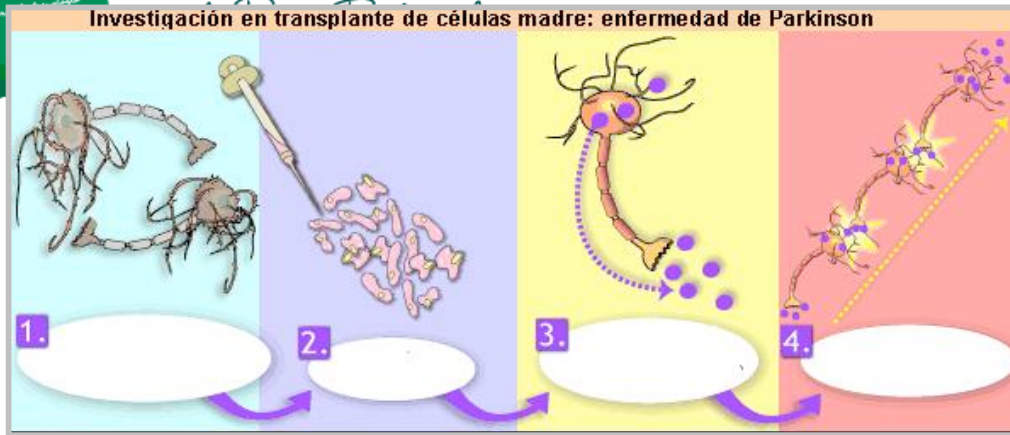
Introducción:

Una terapia exitosa implica comprender cómo funcionan las células madre, además de contar con un protocolo confiable que asegure que las células madre van a provocar sólo el efecto deseado en el cuerpo. Para entender cómo se desarrollan estas terapias, se propone examinar un ejemplo concreto: una terapia con células madre para tratar la enfermedad de Parkinson que tiene un precedente en los años 80, cuando se ensayó exitosamente en una rata modelo para esa enfermedad (es decir, que presentaba síntomas semejantes al Parkinson humano). Desde entonces, muchos grupos de investigación trabajan en los pasos para el desarrollo de una terapia exitosa para tratar personas que padezcan esta enfermedad.

Paso 1: Definir el problema

Los enfermos de Parkinson experimentan dificultades en el movimiento, el equilibrio y el habla. Estos problemas son el resultado de la muerte de células cerebrales especializadas llamadas *neuronas dopaminérgicas* que producen naturalmente dopamina (sustancia química que ayuda a controlar los movimientos musculares). El tratamiento actual consiste en disminuir los síntomas administrando drogas que aumentan la dopamina en el cerebro, pero hasta ahora no existe cura.

- a) ¿Cómo podría ayudar la terapia celular para el tratamiento del Parkinson?
- b) Ubicar en el siguiente esquema las siguientes leyendas según los pasos que seguiría un tratamiento celular: **La dopamina transmite las señales nerviosas; las células nerviosas muertas no producen dopamina; nuevas células nerviosas producen dopamina; células madre implantadas**



Respuestas:

- Se podrían reemplazar las neuronas dopaminérgicas muertas por células sanas productoras de dopamina, obtenidas a partir de células madre del sistema nervioso.
1. las células nerviosas muertas no producen dopamina; 2. células madre implantadas; 3. nuevas células nerviosas producen dopamina; 4. la dopamina transmite las señales nerviosas.

Paso 2: Hallar el tipo correcto de célula madre

Para reemplazar las células muertas, los investigadores necesitan encontrar células madre que puedan ser diferenciadas en neuronas dopaminérgicas.

¿Qué tipos de células madre podrían usar? ¿Cuáles serían las mejores candidatas?

Respuesta: se podrían usar:

- Células madre embrionarias:** son **pluripotentes** y serían las más versátiles de las células madre, porque pueden convertirse en casi cualquier tipo celular.
- Células madre de sangre de cordón umbilical:** son **multipotentes** (pueden convertirse en varios tipos de células diferentes) pero su destino natural es convertirse en células de la sangre y del sistema inmunológico. Se debe evaluar mejor si es posible derivar estas células a neuronas.
- Células madre de adultos:** existen varios tipos de células madre de adultos **multipotentes**, cada una de ellas responsable de generar células de determinados tejidos. Las ideales en este caso serían células madre que pudieran diferenciarse en neuronas dopaminérgicas. Falta investigar en este tema.

De las distintas candidatas, la mejor opción sería emplear las células madre embrionarias por la gran probabilidad de éxito gracias a su pluripotencialidad, pero se deben resolver muchos interrogantes técnicos y éticos.



Paso 3: Buscar histocompatibilidad entre las células madre y el paciente receptor del trasplante

El sistema inmunológico reacciona frente a componentes ajenos al organismo, incluso células y tejidos extraños. Por lo tanto, las células madre de un dador corren el riesgo de ser rechazadas por el sistema inmunológico del paciente receptor.

¿Cómo se podría evitar este rechazo?

Respuesta: la opción más adecuada sería obtener células madre adultas del mismo paciente, o derivadas de él (células madre embrionarias obtenidas por clonación terapéutica). Otra alternativa sería realizar un ensayo de compatibilidad usando muestras de sangre tanto del donante y del receptor. Este ensayo identifica ciertas proteínas, llamadas antígenos HLA. Si el dador y el receptor tienen antígenos HLA similares, habría compatibilidad.

Paso 4: Introducir las células madre en el lugar correcto

Colocar las células madre en el tejido dañado generalmente requerirá procedimientos quirúrgicos, de tal forma que las células madre lleguen al lugar blanco sin causar mayor daño al paciente.

¿Dónde colocarían los cirujanos las células madre para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson?

Respuesta.: Los cirujanos colocarían las células madre en el cerebro del paciente, generando pequeñas perforaciones en el cráneo del mismo a través de las cuales insertar una aguja con las células dentro. Utilizan para ello equipos de precisión para asegurar que las inyecciones lleguen al lugar adecuado del cerebro.

Paso 5: Lograr que las células madre transplantadas cumplan su función

Luego de la inyección, las células madre deben sobrevivir en su nuevo ambiente, y producir dopamina

¿Existe 100% de eficiencia en el proceso (es decir que las células madre se comportarán como es de esperar)?

Respuesta.: No, no existe garantía total al respecto (al menos por el momento). Si las células madre inyectadas no responden al nuevo ambiente correctamente, pueden funcionar mal o morir. Se debe seguir el progreso del paciente tanto a nivel de síntomas como por imágenes de la zona inyectada para ver la evolución del implante y estudiar los posibles efectos colaterales.

Actividad 3. Análisis de un artículo periodístico y debate

Diario El Mundo, 19-07-06

Bush veta la ley de investigación con células madre

§ El presidente de EEUU utiliza por primera vez su derecho de veto; el último en hacerlo fue Bill Clinton

§ La reforma ampliaba los fondos federales para la investigación con células madre embrionarias

WASHINGTON.- Como se esperaba, el presidente George W. Bush ha bloqueado la legislación que ampliaba la investigación con células madre en EE.UU., aprobada por amplia mayoría en el Congreso.

Aunque había amenazado con el veto en 141 ocasiones, esta es la primera vez que el presidente de EE.UU. utiliza su derecho de veto. "Esta ley apoyaría que se utilizase una vida humana inocente para encontrar beneficios médicos para otros. Cruza una línea moral que nuestra sociedad tiene que respetar, así que la he vetado", ha dicho Bush.



- a) ¿De qué se trata la medida adoptada por el Presidente Bush? Rta.: El presidente de EEUU vetó una medida aprobada por el congreso de dicho país, que contemplaba la ampliación de la investigación con células madre embrionarias utilizando fondos públicos.
- b) ¿Qué implicancias tiene la medida tomada? Rta.: No podrán emplearse fondos del estado para investigaciones en células madre embrionarias; en cambio, esta medida no afecta a la investigación con fondos privados, otorgando así una ventaja a las empresas que deseen investigar en el campo.

Debate en torno a la terapia celular

(Actividad basada en el material disponible en el sitio del Centro de aprendizaje de la ciencia genética, Universidad de UTA - - <http://learn.genetics.utah.edu/units/stemcells/>)

Luego de leer el artículo con los alumnos, se sugiere generar un debate sobre las implicancias éticas de la investigación con células madre embrionarias. A continuación se presentan algunas cuestiones en relación a la investigación en células madre, y una guía para profundizar el debate.

El objetivo de la actividad es el debate en sí mismo, la posibilidad de argumentar de manera informada, escuchar otros argumentos, y no necesariamente llegar a un consenso. Se propone plantear el debate de forma grupal y luego hacer una puesta en común en la clase.

Introducción: Las terapias basadas en células madre que están siendo desarrolladas hoy día, en un futuro no tan lejano serán aplicadas al tratamiento de muchas enfermedades, tomando así contacto con la vida cotidiana. Cabe preguntarse si se debe aceptar esta tecnología sin considerar previamente sus implicancias para la sociedad, sus beneficios

"El Cuaderno de Por Qué Biotecnología" es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico del Programa Educativo Por Qué Biotecnología. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología.



como base terapéutica, y los riesgos implicados. Los diferentes sectores sociales tienen la responsabilidad de explorar los efectos potenciales de la investigación con células madre, para poder tomar decisiones informadas.

Algunas preguntas y sugerencias para el debate:

1. ¿Cuáles son los beneficios de la terapia con células madre?
 2. ¿Cuáles son sus riesgos?
 3. ¿A quién ayudará esta tecnología? ¿Podría perjudicar a alguien?
 4. ¿Qué significado tiene para la sociedad?
 5. ¿Cuán lejos deberían llevar los investigadores la tecnología con células madre? ¿Solo porque es posible hacer algo se lo debe hacer? ¿Por qué sí o por qué no?
 6. ¿Deberían los gobiernos proveer recursos económicos para investigaciones con células madre embrionarias? ¿Por qué sí o por qué no?
 7. ¿Debería haber leyes que regulen la investigación con células madre? Si la respuesta es sí, ¿cómo deberían ser? ¿en qué casos?
 8. ¿Deberían usarse los embriones congelados generados por fertilización *in Vitro* con fines terapéuticos? ¿Por qué sí o por qué no?
9. Un ejercicio interesante en el debate es responder las mismas preguntas pero desde el lugar de otra persona. Por ejemplo, si fuera:
- un paciente que podría recibir este tratamiento,
 - si fuera pariente de una persona a ser tratada,
 - si trabajara en investigación científica en este tema,
 - si fuera un líder religioso,
 - si fuera un legislador.

MATERIAL DE CONSULTA

- Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter . "Molecular Biology of the Cell", 4ta. Edición (2002). Editorial Garland
- Karen K. Ballen. "Nuevas tendencias en transplantes de células madre de cordón", The American Society of Hematology, BLOOD, volumen 105, número 10 (2005). Artículo en inglés disponible en <http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/105/10/3786>
- Claudio Bordignon. "Stem-cell therapies for blood diseases" ("Terapias con células madre para enfermedades de la sangre"). Nature, Volumen 441 (2006). Artículo en inglés.
- Juan Miguel Castagnino. "Células madre embrionarias". Acta Bioquím. Clín. Latinoam. vol.39, no.3, p.277-278 (2005). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572005000300001&lng=es&nrm=iso. ISSN 0325-2957.

"El Cuaderno de Por Qué Biotecnología" es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico del Programa Educativo Por Qué Biotecnología. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología.



"Controversia en torno a la criopreservación de sangre proveniente de cordón umbilical. Información sobre aspectos científicos, éticos, evidencia clínica y repercusión social".

Artículo publicado el 24-03-05 por el Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental del Hospital Italiano de Buenos Aires. Disponible en

www.hospitalitaliano.org.ar/docencia/index.php?col_izquierda=col_izquierda.php&contenido=ver_noticia.php&id_noticia=1973

- Philippe A. Halban. **"Cellular sources of new pancreatic cells and therapeutic implications for regenerative medicine"** (Fuentes celulares de nuevas células pancreáticas y sus implicancias terapéuticas para la medicina regenerativa") Nature Cell Biology, Volumen 6 (2004). Artículo en inglés. Disponible en <http://www.nature.com/ncb/journal/v6/n11/pdf/ncb1104-1021.pdf>
- Enrique Iáñez Pareja. **"Ética del uso de embriones humanos"** Departamento de Microbiología e Instituto de Biotecnología, Universidad de Granada. Disponible en: <http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/clonetica.htm>
- Enrique Iáñez Pareja. **"Células madre y clonación terapéutica"** Departamento de Microbiología e Instituto de Biotecnología, Universidad de Granada. Disponible en: <http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/clonembrion.htm>
- Olle Lindvall & Zaal Kokaia. **"Stem cells for the treatment of neurological disorders"** (Células madre para el tratamiento de desórdenes neurológicos"). Nature, Volumen 441 (2006). Artículo en inglés
- Deepak Srivastava & Kathryn Ivey. **"Potencial of stem-cell based therapies for Heart disease"** ("Potencial de las terapias basadas en células madre para la enfermedad cardíaca") Nature, Volumen 441 (2006). Artículo en inglés
- Ruth Kirschstein. **"Células Madre: Progresos científicos y direcciones futuras de investigación"**, Junio 2001. Reporte preparado por el Nacional Institutes of Health (NIH) de EEUU. Material en inglés. Disponible en <http://stemcells.nih.gov/info/scireport>
- <http://learn.genetics.utah.edu/units/stemcells/> Sitio de internet **"Learn.Genetics – Genetic Science Learning Center"** – Material en inglés. Posee una animación de cómo una célula madre se diferencia en distintos tipos celulares
- <http://stemcells.nih.gov/> **Información en células madre** - Recurso oficial del Instituto Nacional de Salud de EEUU (NIH) para la investigación con células madre. Material en inglés
- <http://cuadernos.bioetica.org/dec200.htm>. Legislación nacional referida a la clonación reproductiva.

"El Cuaderno de Por Qué Biotecnología" es una herramienta didáctica creada y desarrollada por el equipo pedagógico del Programa Educativo Por Qué Biotecnología. Su reproducción está autorizada bajo la condición de que se aclare la autoría y propiedad de este recurso pedagógico por parte del Programa Educativo Por Qué Biotecnología.