

## Nuevos logros obtenidos con células troncales

Fabio Salamanca-Gómez<sup>a\*</sup><sup>a</sup>Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, CMN Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

**P**ocos desarrollos en los últimos años permiten vislumbrar un potencial terapéutico tan impresionante como el alcanzado con la manipulación de las células troncales embrionarias. Estas células pueden obtenerse de sangre de cordón umbilical, de embriones logrados mediante técnicas de fertilización *in vitro*, por procedimientos de clonación (trasplante nuclear) o mediante partenogénesis. Si bien células precursoras habían sido encontradas en el cerebro de animales adultos de distintas especies, tales como ratas, ratones, monos e incluso en humanos, no fue hasta el hallazgo de Roy y Cols.<sup>1</sup> que pudieron aislarse células troncales neuronales, activas mitóticamente, del hipocampo de sujetos humanos adultos. Las células fueron adecuadamente identificadas mediante un gen reportero unido a elementos regulatorios de genes expresados muy temprano en el desarrollo neuronal, tales como los que codifican para la nestina y la alfa-1 tubulina.

Las células troncales obtenidas de organismos adultos, sin embargo, no son tan moldeables como las troncales embrionarias, y tienen, por otra parte, notable susceptibilidad a cambiar su número cromosómico, fenómeno asociado con el de la transformación neoplásica, por lo que se limita notoriamente su potencial terapéutico.

Las aplicaciones terapéuticas de las células troncales obtenidas mediante trasplante nuclear, cubren un amplio espectro que va desde enfermedades genéticamente determinadas, para las cuales no existe actualmente tratamiento, hasta lesiones gravemente limitantes secundarias a traumatismos.

Algunos de los ejemplos más relevantes son los siguientes:

La enfermedad de Alzheimer tiene devastadoras manifestaciones clínicas ya que se caracteriza por pérdida irreversible de la memoria, demencia y depósito de la proteína beta/amiloide en las células neuronales. La mayoría de los casos son esporádicos, pero cuando hay componente genético la enfermedad aparece a edades más tempranas y se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante, lo que implica que un afectado tiene riesgo de cincuenta por ciento de transmitir el gen anormal a cada uno de sus descendientes. No existe actualmente tratamiento para esta enfermedad, pero la utilización de las células troncales embrionarias ha permitido el reemplazo de las neuronas dañadas.<sup>2</sup>

En la enfermedad de Parkinson el tratamiento consiste en administrar levodopa, pero el efecto de esta sustancia disminuye después de tres a cinco años de tratamiento. Se ha intentado también trasplante autólogo de células de la médula suprarrenal o trasplante de células de esta glándula obtenida en etapas fetales, pero las respuestas exitosas han sido muy limitadas. Mediante la utilización de células troncales se ha mostrado la producción de dopamina *in vivo* e *in vitro*.<sup>3</sup>

En la hemorragia cerebral el tratamiento consiste en utilizar antagonistas del calcio para reducir la formación de radicales libres y prevenir así la muerte neuronal, y llevar a cabo rehabilitación en las funciones motoras, en el lenguaje, y en las graves secuelas cognoscitivas y conductuales que afectan a estos pacientes.

En la lesión espinal la consecuencia más grave es la sección transversal completa que indica pérdida de actividad funcional distalmente a la lesión con ausencia de la sensibilidad, pérdida de la actividad motora, ausencia de reflejos, retención vesical y trastornos vegetativos.

Hasta no hace mucho tiempo se supuso que las lesiones medulares eran incurables. Ahora la terapia génica combinada con el empleo de las células troncales abren nuevas esperanzas en este campo.<sup>4</sup>

La diabetes tipo 2, o diabetes no insulino dependiente, es un padecimiento poligénico que se presenta con una frecuencia cercana al cinco por ciento en la población adulta. Es más común en algunas poblaciones, como las de micronesia o la de los grupos Pima de Arizona, donde su frecuencia es mayor al treinta por ciento. Las drogas existentes, las dietas rigurosas y el ejercicio, no siempre son exitosos, para prevenir las graves complicaciones, especialmente oculares, renales y cardiovasculares, que suelen presentarse, por lo que en esta entidad resulta de gran importancia el poder desarrollar nuevos procedimientos terapéuticos. En este sentido resulta muy alentador el reciente trabajo de Assady y cols.,<sup>5</sup> quienes emplearon células troncales humanas en condiciones de cultivo y demostraron diferenciación espontánea de células beta productoras de insulina. La presencia de insulina fue demostrada por técnicas de inmunohistoquímica y mediante metodologías de genética molecular (RT-PCR) que evidenció la presencia de mRNA correspondiente a insulina en las células troncales después de veinte días de iniciada la diferenciación.

\* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Apartado postal 12-951, México, D.F. C.P.03020.

La estrategia combinada de terapia génica y el empleo de células troncales también permitió a Rideout y cols.<sup>6</sup> corregir la inmunodeficiencia grave combinada, un defecto genético en ratones mutantes.

Pero el hallazgo más extraordinario y sorprendente es el alcanzado muy recientemente por Laugwitz y cols.<sup>7</sup> quienes identificaron células cardíacas progenitoras (Cardiomioblastos) en el miocardio posnatal de ratas, ratones y humanos. Estas células se identifican porque expresan el gen *islet-1* y se designan como *isl1+*. Son diferentes de las células troncales porque, si bien, ambos tipos de células se dividen mitóticamente y se auto-renuevan, las troncales son totipotenciales y forman muchos tipos diferentes de células y no expresan la proteína *isl1*, mientras que las progenitoras sólo están comprometidas con el origen de las células cardíacas (cardiomiocitos). Laugwitz y cols.<sup>7</sup> informaron que las células progenitoras se encuentran principalmente en la aurícula izquierda, por lo que podrían aislarse mediante una simple biopsia, estimular su crecimiento en el cultivo y aplicarse como terapia en el propio paciente.

Esta nueva línea de investigación no sólo constituye una promisoria ventana terapéutica sino que permite estudiar

íntimamente la diferenciación de las células cardíacas y desentrañar los mecanismos que originan las malformaciones congénitas cardíacas.

## Referencias

1. Roy NS, Wang S, Jiang L, Kang J, Benraiss A. *In vitro* neurogenesis by progenitor cells isolated from the adult human hippocampus. *Nature Med* 2000;6:271-277.
2. Shambot MJ, Axelman I, Wang S, Bugg EM, Littlefield JW. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998;95:13726-13731.
3. Lee SH, Lumelsky N, Studer L, Auerbach JM, McKay RDG. Efficient generation of midbrain and hindbrain neurons from mouse embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2000;18:675-679.
4. Murray M, Fisher I. Transplantation and gene therapy: combined approaches for repair of spinal cord injury. *Neuroscientist* 2001;7:28-41.
5. Assady S, Maor G, Amit M, Itskovitz E, Skorecki K. Insulin production by human embryonic stem cells. *Diabetes* 2001;50:1691-1697.
6. Rideout WM, Hochdlinger K, Kyba M, Daley GQ, Jaenisch R. Correction of a genetic defect by nuclear transplantation and combined cell and gene therapy. *Cell* 2002;109:17-27.
7. Laugwitz KL, Moretti A, Lam J, Gruber P, Chen Y. Postnatal *isl1+* cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. *Nature* 2005;433:647-653.