

## Actualidad Médica. Terapia Regenerativa.

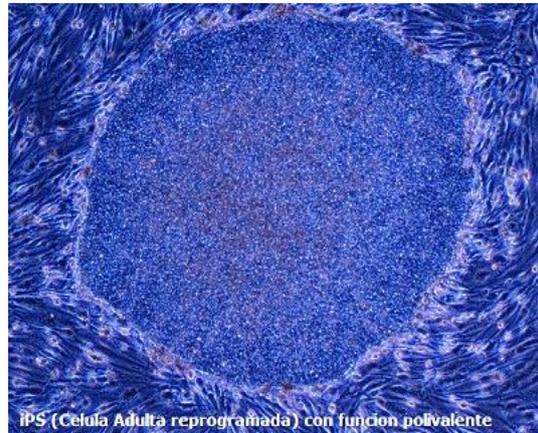
### Células Madre Embrionarias VS Células Madre IPS (Induced Pluripotent Stem cells)

Dr. José Hidalgo \*, Dr. Alberto Hernández Cañero\*\*, Dr. JC Chachques\*\*\*,  
Dr. Jesús Herreros \*\*\*\*

El último descubrimiento de la medicina Regenerativa no hay dudas que son las células madre IPS (Induced Pluripotent Stem cells, células madre adultas reprogramables, “células de la tercera vía” o células madre de pluripotencia inducida)

Eso les valió al Británico John Gurdon y al Japonés Shinya Yamanaka de la Universidad de Kioto en Japón el premio Nobel de Medicina por sus investigaciones sobre células madre.

Gurdon logró reprogramar células de una rana adulta. El núcleo fue extraído de un huevo de una rana viva y este fue reemplazado por una célula de renacuajo. Dicho huevo modificado se convirtió en un renacuajo normal. No hay dudas de que reprogramó una célula.



Por su parte Yamanaka fue más lejos y descubrió que las células adultas podían ser reprogramadas para crear células polivalentes o sea pluripotentes como las células madre embrionarias.



John Gurdon



Shinya Yamanaka

El utilizando cuatro genes de un embrión de ratón las transfirió a células extraídas de la piel de otro ratón. Una vez reprogramadas estas células se convirtieron en células “Polivalentes” que podían seguir su camino de desarrollo hacia la adultes sin riesgo de rechazo.

Estas células “polivalentes” (células madre IPS (Induced Pluripotent Stem cells, células madre adultas reprogramables, “células de la tercera vía” o células madre de pluripotencia inducida) que son en definitiva pluripotenciales pueden ser utilizadas en humanos para procrear células cardíacas, nerviosas y de hígado entre otras líneas celulares. Por tanto es una realidad y no una ficción que células somáticas de humanos puedan ser reprogramadas y utilizadas en modelos patológicos humanos.

Las células madre IPS tienen también sus problemas ya que cuando se usa la piel para extraer las células que después se reprograman preservan en su genoma “cierta memoria” de su origen adulto y esa “marca” persiste en cualquier

órgano o tejido que hagamos procrear de ellas. Esto hay que resolverlo antes de usarla a gran escala en el tratamiento de enfermedades tales como la neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer, la diabetes, las enfermedades isquémicas cardiacas y otras.

Pero las células madre IPS se obtienen “retrasando el reloj biológico o sea reprogramando simples células de piel o el pelo de un paciente pero son tan versátiles y tienen tal poder de transdiferenciación que es mínima su diferencia con las células madre embrionarias.

Ya no será necesario utilizar células madre extraídas de la médula ósea ya sean las mononucleares o las mesenquimales ni se emplearán técnicas como el Ficoll y la aféresis u otras tan controvertidas como el uso de sangre periférica movilizadas por “Factores movilizadores” de las células presentes en esta sangre periférica.

Mucho menos a ningún “pseudocientífico” se le ocurrirá aplicar en humanos células madre de animales como las de ovejas que aplican en clínicas del tercer mundo utilizando de conejillos de india a los habitantes de esos pueblos como ocurre en Centro América específicamente en Nicaragua.

Joseph Ecker, Director de Terapia Regenerativa del Instituto SALK de California, USA, ha descubierto un problema inesperado. Como dijimos anteriormente la reprogramación celular de las células de piel que las transforma en IPS no borra por completo su historial genético que las hizo adultas. Los “Hot spots” o puntos calientes del genoma persisten en su estado adulto y sorprendentemente siguen así después que son reprogramadas a IPS y estas a su vez convertidas en células de otros tipos de tejido aptos para ser trasplantados. El disco duro no borra completamente su historial” El hombre es un genio lento y la máquina una idiota rápida” pero en eso nos parecemos, tenemos similitud y no borramos jamás toda la memoria.

James Thomson, el famoso embriólogo de la universidad de Wisconsin que fue mundialmente reconocido por haber obtenido las primeras células madre de embriones humanos ha descubierto también este pequeño escorpión de la persistencia en las células IPS de un pequeño segmento del historial genético de las células precedentes que las crearon. Esto también se investigó y comprobó en el Instituto de Medicina Regenerativa de Barcelona en Europa.

Pese a la gran promesa de las células IPS las líneas de investigación más cercanas a una aplicación definitiva en la terapia Regenerativa sitúan a las células madre embrionarias como una opción de contrapartida de importancia estratégica.

Es conocido el grave problema ético, religioso, político e incluso judicial que implica el uso en la Terapia regenerativa con fines de procreación humana pero también su uso terapéutico de estas células madre embrionarias ya que implica la destrucción de embriones humanos de dos semanas que están congelados en los centros de fertilidad de USA, Europa Occidental y países asiáticos altamente desarrollados en tecnologías de terapia regenerativa.

Las células madre IPS no tienen ese problema pero sí la dificultad ya descrita a la hora de la reprogramación para crearlas. Este problema está relacionado con el área de investigación más importante de la Biomedicina, la epigenética.

Todas las células durante su desarrollo embrionario son asignadas a un destino según su posición. Ellas deben memorizarlo mientras se mueven y proliferan, pero esa memoria no está en su secuencia de ADN si no en otras moléculas que se adhieren por encima de ellas (Por eso se llama a esta investigación biomédica “Epigenética” que quiere decir por encima de los Genes).

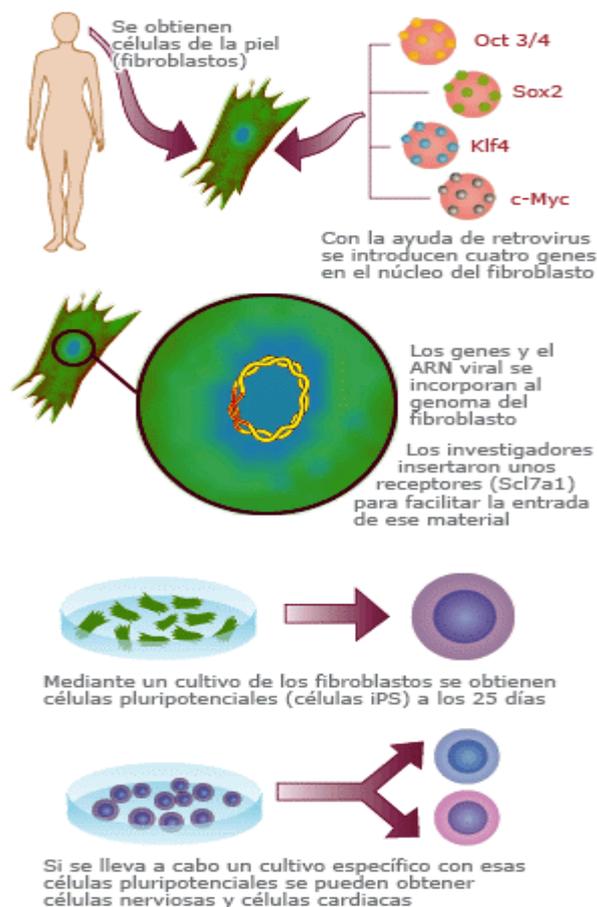
Las moléculas epigenéticas encontradas son las Histonas que es una proteína y el radical metilo –CH<sub>3</sub> que se pega tanto a las histonas como al ADN.

Cuando se le realiza un proceso de metilación a un gen de una célula este provoca su inactivación y de todas las células que descienden de ella pues recordemos que ellas conservan la memoria también.

En el Instituto SALK de California, USA, Ecker y su equipo examinaron por primera vez los metilomas que son los perfiles de metilación del genoma de cinco líneas celulares IPS humanas mantenidas en cultivo y compararon a estas con las células madre embrionarias (telómeros) y de otras zonas (centrómeros) que son fundamentales para repartir a partes iguales el material genético entre dos células hijas.

### Método de Reprogramación de la Universidad de Kioto para crear las células madre IPS (Induced Pluripotent Stem cells o células madre de pluripotencia inducida).

#### Obtención de células iPS



Técnicamente se añaden solo cuatro genes a las células de piel o bien las cinco proteínas que producen esos genes. Esto es muy simple para un equipo bien entrenado y muy deseable que sea así si se quiere usar a gran escala esta técnica de terapia regenerativa en la práctica clínica humana respetando lo estipulado por la convención de HELSINKI para tratamientos aplicados a seres humanos.

Pero todavía faltan detalles pues la ciencia avanza y hay que resolver los problemas de las células IPS en sus perfiles de metilación o el estado epigenético del genoma humano.

Es evidente que el proceso de reprogramación es imperfecto y

algunas zonas del genoma humano que están metilados en las células originales de la piel lo siguen estando en la células IPS reprogramadas a partir de ellas.

Esto no ocurre en las células madre embrionarias y es la diferencia más importante encontrada entre estos dos tipos de células por lo que hay que seguir investigando ya que los sectores conservadores de la sociedad presionan constantemente contra el uso de embriones y por tanto contra el uso de células madre embrionarias.

Se están utilizando retrovirus para generar células IPS en el propio instituto SALK de California, USA y en el Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona. Pero estas células todavía están mucho tiempo en cultivo y se stresan.

En relación al uso de estas células en Cardiocirugía se pueden emplear las vías epicárdica o la intracoronaria pero también la trasventricular e incluso se puede emplear tejido o matriz de colágena tipo I utilizada anteriormente para la creación de un miocardio bioartificial en el estudio clínico “Magnus” pues las células IPS se pudieran sembrar en la matriz antes mencionada previo a su implante definitivo en la superficie del ventrículo infartado como mismo se hace con las células autólogas de médula ósea. Finalmente podemos decir que las células madre embrionarias también tienen sus problemas:

- 1- Acumulan mutaciones al ser manipuladas y cultivadas.
- 2- Son inmunologicamente incompatibles con el paciente al que se les implanta cuestión que no ocurre con las células madre IPS.
- 3- Como explicamos hay serias controversias éticas para su uso e innumerables problemas judiciales en el control de las investigaciones.

Desde que se comenzó a utilizar la Terapia regenerativa en órganos extramedulares por primera vez en el año 2000 en Paris, Francia, con el primer trasplante cardíaco de células madre no hay dudas de que el problema de las enfermedades hay que resolverlo a nivel celular pues es en la células donde se producen las enfermedades.

Cuba fue uno de los pioneros en el mundo que comenzaron con la terapia regenerativa utilizando células madre para el tratamiento de enfermedades extramedulares en humanos.



Dr. Jose Hidalgo, Transplanta Celulas Madre a un corazon infartado el 24 de Febrero del 2004 el la Habana. Cuba. ICCCV.

Un equipo de científicos encabezados por el Dr. José Hidalgo Díaz transplanta células madre obtenidas por el método de Ficoll en un corazón infartado en 27 de Febrero del año 2004 en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la Habana, Cuba lo que constituyó la primera vez que este proceder se utilizaba en dicho país, en Centro America y el Caribe. Los integrantes de ese colectivo fueron además del Dr. Hidalgo que dirigía el grupo, el Dr. Ángel Paredes Cordero, la Dra. Consuelo Macias, la Dra. Elvira Dorticos, el Dr.

Ballester, el Dr. Alberto Hernández Cañero entre otros, todos miembros del Grupo de Terapia Regenerativa del ICCV y el Instituto de Hematología de Cuba.

Previamente se habían realizado los ensayos experimentales en animales en el Hospital Broussais de Paris, Francia bajo la dirección del Profesor J.C. Chachques quien dirigió el proyecto más importante de Terapia Regenerativa de la Comunidad Económica Europea (Contrat Comisión Europeenne ERB 4001GT957737) en relación al empleo de células madre en humanos.

Los resultados preliminares de esos estudios en animales de experimentación fueron expuestos en la Revista "INTERCONTINENTAL CARDIOLOGY" de enero-abril del 2001 (Volumen 10. No. 1) y sus autores fueron JC Chachques, José Hidalgo Díaz, y cols. del Departamento de Cirugía Cardiovascular del Hospital Broussais de Paris, Francia. Fue la primera vez en America que se hablaba de una investigación sobre células madre.

**\* Especialista de Segundo Grado en Cirugía Cardíaca, Profesor Auxiliar del ISCM-H, Hospital Militar "ADB", Managua. Nicaragua. Miembro de la Asociación Internacional de Bioasistencia Cardíaca. Paris. Francia.**

**\*\* Doctor en Ciencias Médicas. Director Fundador. Instituto de Cardiología y Cirugía CV. (ICCCV) Habana. Cuba.**

**\*\*\* Investigador Principal de la Universidad "Pierre et Marie Curie" y Jefe de Investigaciones del Hospital Europeo "Georges Pompidou", Paris. Francia. Miembro de la Legión de Honor Francesa.**

**\*\*\*\* Catedrático de Cirugía Cardiovascular y Torácica, Jefe de la Unidad de Cirugía Cardiovascular del Hospital "Nisa Pardo de Aravaca". Madrid. España. Director de la Cátedra de Ingeniería Biomédica de la Universidad Católica de Murcia, Director General de la Fundación de Ingeniería Biomédica y Tecnologías Sanitarias. España.**

**Se hace un homenaje especial con este artículo al Dr. Abelardo Ramírez Márquez (qepd) quien no escatimo energías en estimular el progreso de esta novedosa y futurista terapéutica en Cuba desde sus comienzos.**

**Para más información contactar:**

**Dr. José Hidalgo Díaz, Cirujano Cardiovascular IIº**

**Celular: 83860655 (m) y 89211862 (c)**

**Fijo: (53) 7-8303076-Habana. Cuba**

**Email: [angelaelvira@matcom.uh.cu](mailto:angelaelvira@matcom.uh.cu)**