

Degeneración y regeneración tisular: de la embriogénesis a la medicina regenerativa

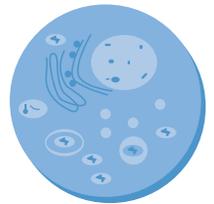
Luis Covarrubias y Susana Castro-Obregón

El desarrollo embrionario involucra una serie de procesos coordinados entre sí que llevan a la formación de un individuo con órganos y estructuras que realizan funciones muy especializadas y que son necesarias para su vida. La proliferación, la diferenciación, la migración y la muerte de las células son procesos esenciales cuya regulación es el resultado del plan de desarrollo que permite la formación del organismo en forma ordenada (**figura 1**). La activación de estos procesos en forma inapropiada en el tiempo (*i.e.* en distintas etapas del desarrollo) o en el espacio (*i.e.* en distintas regiones del organismo) tiene consecuencias graves en la formación del nuevo individuo causando malformaciones, por ejemplo, y en el organismo adulto puede resultar en enfermedades tan graves como el cáncer o las enfermedades degenerativas.

Desarrollo temprano del embrión y origen de los tejidos en los mamíferos

Después de la fertilización, el *cigoto* (el ovocito fertilizado) se divide hasta formar un agregado de varias células (*mórula*). Posteriormente estas células se compactan y se inicia un proceso de diferenciación que da lugar al blastocisto, consistente en

una cavidad o *blastocèle*, una capa celular externa o trofotodermo, una masa celular interna, y una capa celular que separa el blastocèle de la masa celular interna conocida como *endodermo primitivo*. En este momento es evidente la diferenciación celular y el compromiso de cada compartimiento: el trofotodermo da lugar a tejido extra embrionario (*e.g.* la placenta) y la masa celular interna a todos los tejidos que componen al embrión y, en consecuencia, al organismo adulto. Vale la pena mencionar que el desarrollo del embrión, desde el cigoto hasta el blastocisto, puede llevarse a cabo en un plato de cultivo con alta eficiencia, como ocurre en los procedimientos rutinarios de fertilización artificial *in vitro*. Más adelante, el embrión en etapa de blastocisto se implanta y el desarrollo continúa hasta llegar a una etapa crítica donde, a través del proceso conocido como *gastrulación*, se forman los llamados tejidos o *capas germinales*: *mesodermo*, *endodermo* y *ectodermo*. Del ectodermo derivan las células que constituyen la epidermis y el sistema nervioso, mientras que del mesodermo las que forman el músculo y las células de la sangre. Del endodermo derivan las células del sistema digestivo en general y las células del pulmón. Las células germinales que dan lugar a los gametos surgen independientemente de las capas germinales.



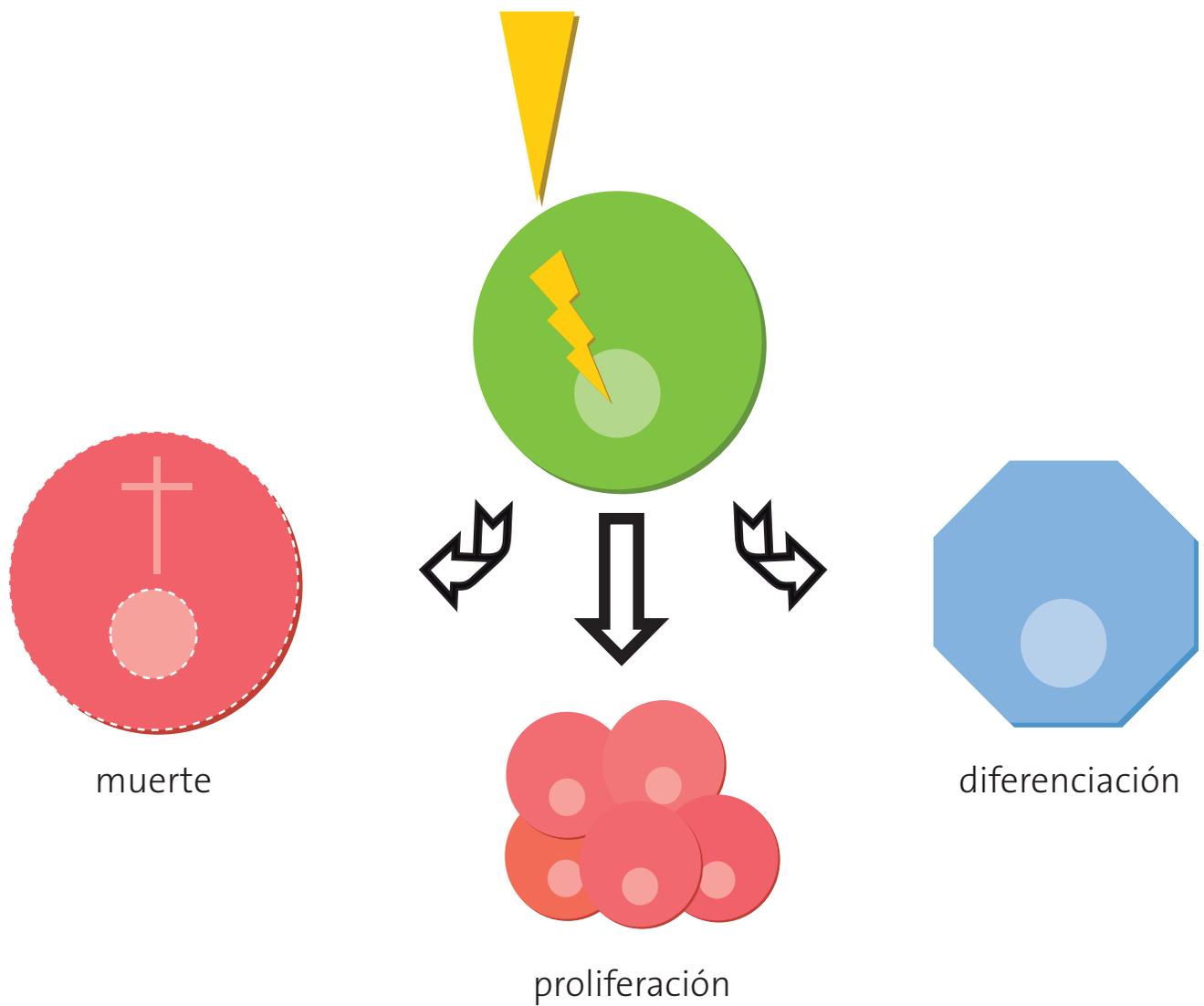


Figura 1.

Tres destinos comunes de una célula en desarrollo. En respuesta a señales que rodean a una célula en desarrollo en un momento dado, ésta puede responder muriendo, proliferando o diferenciando. Cada respuesta se define por una combinación de vías de transducción (rayo dentro de la célula) activadas por factores de crecimiento, interacciones célula-célula, e interacciones con la matriz extracelular (triángulo invertido), entre otras.

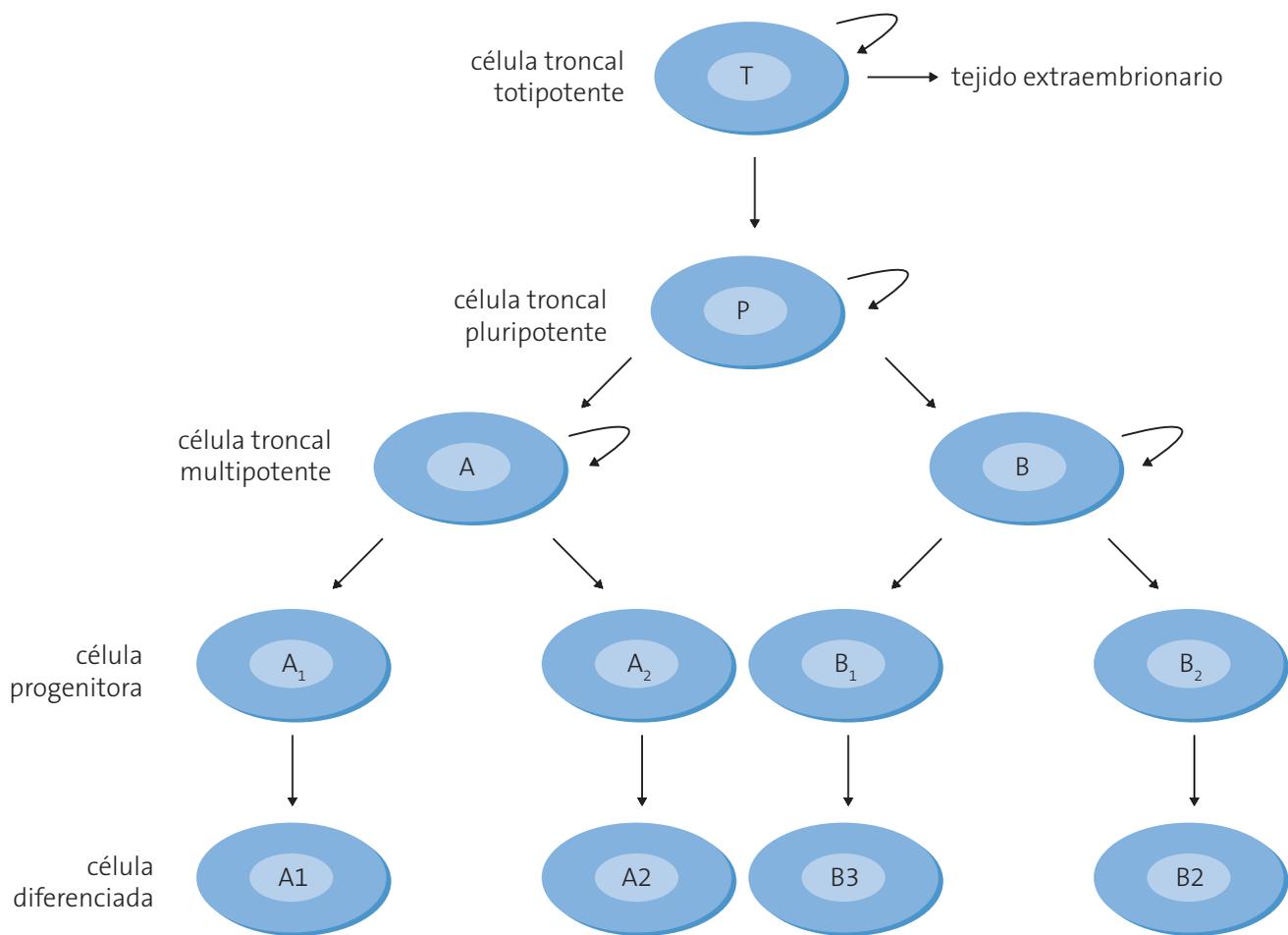


Figura 2.

Tipos de células troncales. El desarrollo inicia con una célula troncal totipotente capaz de generar tejido embrionario y extraembrionario. Más adelante en el desarrollo, células troncales pluripotentes generan las tres capas germinales y, por tanto, todos los tipos celulares embrionarios. Las células troncales multipotentes (A y B en el esquema) sólo pueden dar tipos celulares de un linaje particular (A1 y A2 o B1 y B2), por ejemplo, los tipos celulares que constituyen el sistema hematopoyético o el sistema nervioso; la generación de estas células diferenciadas ocurre a través de células progenitoras (A₁, A₂, B₁, B₂). Las células troncales totipotentes, pluripotentes y multipotentes tienen una capacidad de renovación indefinida, mientras que las células progenitoras tienen una limitada capacidad de proliferación.

Las células troncales

Durante la embriogénesis, conforme el desarrollo avanza, algunas células (*células troncales del embrión/fetales*) definen su destino, se dividen, y sirven de fuente de los tipos celulares que conforman a un tejido u órgano. También se conservan en el organismo adulto células comprometidas a seguir rutas de diferenciación particulares (*células troncales adultas*) y son utilizadas para la renovación y regeneración de ciertos tejidos.

Las células troncales son *células indiferenciadas*, es decir, no tienen una especialización similar a las células responsables del funcionamiento de los tejidos u órganos, que además tienen la capacidad de renovarse a sí mismas. Estas células, a través de un proceso denominado *diferenciación*, se pueden convertir en células especializadas como las neuronas, los hepatocitos o las células musculares. Las células troncales existen tanto en el embrión como en el adulto, pero particularmente en este último se encuentran en muy baja proporción.

Dependiendo de su capacidad de diferenciación, las células troncales pueden dividirse en (a) *células troncales totipotentes* (capaces de diferenciarse a todos los tipos celulares de un organismo), (b) *células troncales pluripotentes* (capaces de diferenciarse a tipos celulares de órganos o tejidos diversos), (c) *células troncales multipotentes* (capaces de diferenciarse a los tipos celulares de un solo tejido u órgano) y (d) *células progenitoras* (con una limitada capacidad de división) (**figura 2**). Estas últimas, de manera estricta, no deben considerarse células troncales, pero comúnmente se confunden con ellas. A las células troncales públicamente es frecuente que se les denomine *células madre*, y no es raro que de esta denominación se infiera una alta capacidad de diferenciación. Es importante recalcar que sólo las células troncales totipotentes o pluripotentes tienen esta capacidad amplia de diferenciación.

A lo largo del desarrollo van surgiendo diferentes tipos de células troncales. Inicialmente el embrión consiste de células troncales totipotentes y/o pluripotentes. Es a partir de células

de este tipo, las que abundan en el embrión de los mamíferos antes de la implantación en el útero), que se derivan las *células troncales embrionarias*, que son células pluripotentes que se pueden mantener y crecer fácilmente en cultivo (ver adelante). Posteriormente surgen células troncales comprometidas, las que participan en la formación de tejidos y órganos específicos durante la etapa embrionaria y fetal, y se requieren en la renovación y reparación de tejidos en la etapa adulta. Estas células son multipotentes, pues están comprometidas a formar sólo cierto tipo de células.

Células troncales de tejidos adultos: reparación, renovación y regeneración

Las células troncales adultas se encuentran especialmente en tejidos que requieren una renovación continua. Por ejemplo: las células troncales epidermales se encargan de renovar la piel y el folículo piloso, estructura a partir de la cual crece el pelo; las células troncales de la cripta intestinal, se encargan de renovar las células epiteliales de las vellosidades del intestino cuya función es fundamental para la absorción de los alimentos; las espermatogonias son las células troncales a partir de las cuales se producen los espermatozoides; las células troncales de los hepatocitos, cuya ubicación no está bien definida, son las responsables de la particular capacidad regenerativa del hígado, etc.

Las células troncales mejor conocidas en el adulto son sin duda las *células troncales hematopoyéticas*, a partir de las cuales derivan la mayor parte de las células que componen la sangre. En el adulto estas células multipotentes se encuentran en la médula ósea. Se conocen dos estirpes hematopoyéticas: la *linfoide* y la *mieloide*. De la primera surgen células como los *linfocitos* (comúnmente conocidos como glóbulos blancos), fundamentales para el funcionamiento de nuestro sistema inmunológico; mientras que de la segunda emergen, por ejemplo, los *eritrocitos* (comúnmente conocidos como glóbulos rojos) necesarios para la distribución del oxígeno a todo el cuerpo.

Aunque por décadas se consideró que el cerebro es incapaz de regenerarse, estudios recientes indican que pudiera no ser así. Actualmente sabemos de la existencia de *células troncales neurales* en el cerebro adulto. A partir de las células troncales neurales derivan, por supuesto, las *neuronas*, pero también otros tipos celulares como los *astrocitos* y los *oligodendrocitos*, necesarios para el buen funcionamiento del sistema nervioso. Las células troncales neurales presentes en el adulto que mejor se han caracterizado se encuentran en el *hipocampo*, región del cerebro importante en el aprendizaje y la memoria, y en la *región subventricular*, de donde, especialmente en roedores, se ha mostrado que generan neuronas del *bulbo olfatorio*.

Fuera de las células troncales del adulto descritas anteriormente, las cuales muestran claramente un compromiso a formar tipos celulares de un tejido particular, en la médula ósea existen también células troncales con una capacidad de diferenciación más amplia. Estas células troncales, denominadas *células troncales mesenquimales*, pueden dar lugar a células que componen el hueso, el músculo, el cartílago, el estroma de la médula, y quizá a otros tipos celulares como los adipocitos y las neuronas. Puesto que estas células se pueden cultivar, pudieran considerarse como útiles en procedimientos terapéuticos; no obstante, es necesaria más investigación para establecer su verdadero potencial de diferenciación, así como la eficiencia y los requerimientos para la diferenciación específica.

¿Plasticidad de la célula troncal adulta?

Estudios recientes han desafiado la idea de que todas las células troncales adultas están irreversiblemente comprometidas a dar lugar a tipos celulares específicos de un tejido u órgano. Experimentos que muestran que células troncales hematopoyéticas pueden dar lugar a neuronas, o que células troncales neurales pueden dar lugar a células sanguíneas, han perturbado conceptos básicos de la biología. Entre los pro-

cesos que pudieran estar involucrados en este fenómeno se incluye la *transdiferenciación* (un tipo celular se convierte en otro) y la *desdiferenciación* (la célula pierde características asociadas a su función especializada), pero también podría explicarse por la presencia de varios tipos de células troncales o de células troncales pluripotentes en la población celular examinada. En algunos casos se ha demostrado que el fenómeno se explica por la fusión de las células troncales con células diferenciadas. Cabe resaltar que las evidencias experimentales que indican una capacidad amplia de diferenciación de células troncales adultas comprometidas son muy controvertidas, y en algunos casos son claramente irreproducibles. En todo caso, la eficiencia tan baja con la que ocurre este proceso no apoya su posible utilidad terapéutica.

Las células troncales embrionicas

Las células troncales embrionicas son sin duda las que han mostrado mayor y mejor capacidad para diferenciar hacia diversos tipos celulares. Una evidencia inequívoca de su amplio potencial de diferenciación es el hecho de que, cuando se integran a un embrión de ratón en la etapa de preimplantación, son capaces de contribuir en forma abundante a todos los tejidos del organismo, incluyendo los de la línea germinal (los que van a dar lugar a los espermatozoides y óvulos). Estas células son fáciles de cultivar y mantener en estado indiferenciado, y se han establecido protocolos rutinarios para manejar su material genético de manera muy específica y sin perder su capacidad de diferenciación. Por otro lado, ya se han establecido varios protocolos de diferenciación específica de las células troncales embrionicas, y aunque éstos siguen perfeccionándose, la expectativa de encontrar uno adecuado para cada tipo celular del organismo es muy positiva. Se han derivado células troncales embrionicas estables de embriones humanos y muestran características, si no idénticas, muy semejantes a las derivadas de embriones de ratón. Entre estas características se encuentra su capacidad amplia de diferen-

ciación y la posibilidad de cultivarlas y mantenerlas en estado indiferenciado. Debe notarse que las células troncales embrionarias son un tipo celular que se obtiene experimentalmente y crece en platos de cultivo, y son distintas a las células troncales del embrión, las cuales son diversas y con una capacidad de diferenciación restringida.

Morfogénesis y muerte celular en el desarrollo

La muerte celular se ha reconocido, desde hace muchos años, como una característica constante del embrión en desarrollo. Dado que en muchos organismos ocurre siempre en las mismas regiones del embrión y en etapas de desarrollo determinadas, surgió el concepto de *muerte celular programada* (MCP), que define el proceso natural de eliminación de células que ocurre durante el desarrollo. Se han propuesto distintas funciones para la MCP, considerando su distribución en relación con procesos relevantes del desarrollo. Estas funciones pueden clasificarse en:

1. *Morfogenética*. Cuando se asocia a la definición de la forma de las estructuras. Es abundante, por ejemplo, en la zona interdigital durante la separación de los dedos. Otro ejemplo interesante por paradójico, es la fusión de las placas que forman el paladar que separa la cavidad nasal de la cavidad bucal, pues también requiere de muerte celular; si experimentalmente se inhibe la muerte celular, se interrumpe la fusión del paladar y no se forma correctamente.

2. *Histogenética*. Cuando influye en la cantidad y tipo de células dentro de un tejido. Por ejemplo, es esencial para definir y mantener el tamaño de los órganos y los tejidos en coordinación con la proliferación celular que se inicia a partir de células troncales. También en el adulto la renovación de los tejidos siempre va acompañada por un proceso de muerte celular.

3. *Filogenética*. Cuando se encarga de la eliminación de estructuras que son transitorias durante el desarrollo, por ejemplo para la elimi-

nación de la cola en el ajolote, o de estructuras larvarias en organismos que pasan por un proceso de metamorfosis.

A partir de estudios morfológicos detallados se observó que las células que mueren presentan siempre una de tres morfologías:

Tipo 1. Mejor conocida como *apoptosis*, presenta la condensación de la cromatina y el encogimiento celular; el núcleo se fragmenta, la membrana plasmática presenta invaginaciones que culminan en la fragmentación de la célula en pequeñas bolsas conteniendo fragmentos de citoplasma, organelos, etc., conocidos como cuerpos apoptóticos. Estos restos celulares son eliminados del tejido mediante la heterofagocitosis del cadáver celular, es decir, células vecinas o bien células especializadas en “comer” otras células las engullen y destruyen. Miembros de las familias génicas *Bcl2* y *Caspasas* son reguladores fundamentales de este tipo de muerte celular. El mecanismo molecular de su ejecución está bien caracterizado, lo que ha permitido diseñar fármacos para modularla, ya sea induciendo o inhibiendo esta forma de muerte celular.

Tipo 2. También se denomina muerte *autofágica* ya que utiliza el catabolismo asociado a la autofagia para “comerse a sí misma”. Este tipo de muerte se caracteriza por la presencia de vacuolas en el citoplasma que contienen fragmentos de citoplasma, incluyendo organelos como mitocondria, retículo endoplásmico, etc., sin cambios aparentes en el núcleo. Los restos celulares son eliminados por heterofagia. Se comienza a elucidar el mecanismo molecular de su ejecución, aunque está menos detallado que la apoptosis. Entre las proteínas reguladoras de la formación de las vesículas autofágicas, se encuentran el complejo Beclina-*PI3K* tipo III y una serie denominada *Atg* (e.g., *Atg5*, *Atg7*, *Atg12*).

Tipo 3, o muerte *citoplásmica*, es la menos estudiada. También es una degeneración vesiculada, y aunque aparentemente no está relacionada con la autofagia, podría ser una variante de la muerte tipo 2.

Independientemente del tipo de MCP, una característica esencial es que ocurre sin que se

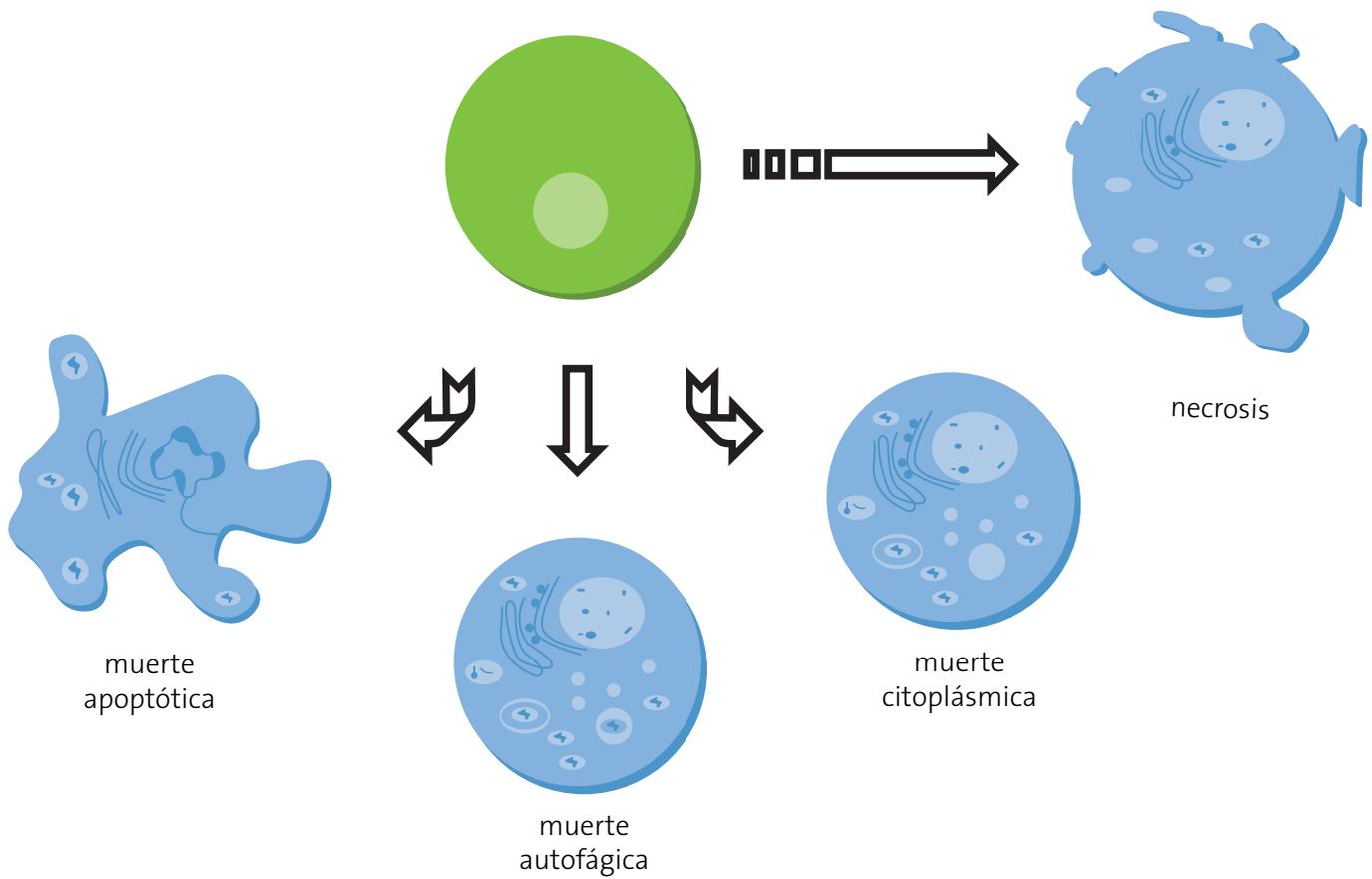


Figura 3.

Tipos de muerte celular programada. Tienen en común que no se rompe la membrana plasmática, característica que sí sucede cuando la célula se muere por daño (necrosis). Esta diferencia evita que la muerte celular programada cause inflamación en el tejido.

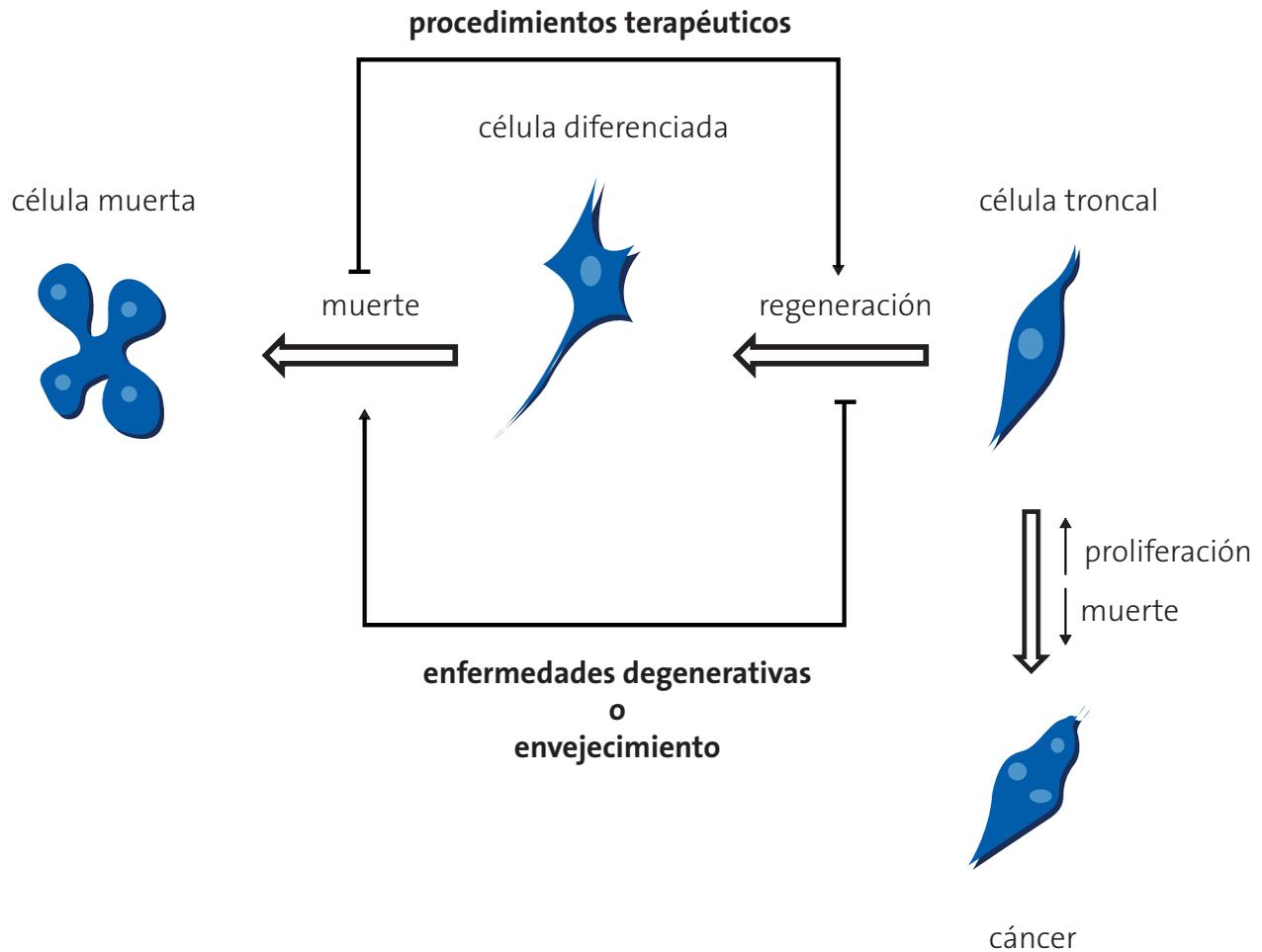


Figura 4.

El origen y tratamiento de algunas enfermedades.

Las enfermedades degenerativas suelen surgir por un incremento anormal de la muerte de un tipo celular específico, aunque también debe considerarse la reducción (o incapacidad) para regenerar a partir de células troncales como otro proceso que puede contribuir a la pérdida de tipos celulares específicos. Por otro lado, la proliferación desmedida, probablemente de células troncales, acompañada por una disminución en la muerte celular, son factores que desencadenan distintos tipos de cáncer. Los procedimientos terapéuticos intentan interferir los procesos celulares alterados. En las enfermedades degenerativas es necesario prevenir la muerte y/o incrementar la capacidad regenerativa del tejido en cuestión. En el cáncer es necesario evitar la proliferación de las células cancerosas o encontrar los medios para provocar su muerte.

rompa la membrana plasmática, con lo cual se previene que se derrame el contenido citoplásmico al tejido adyacente. Esto es muy importante, porque cuando hay ruptura celular se genera inflamación, lo cual no debe suceder en el desarrollo embrionario o en el mantenimiento de los tejidos en el adulto. La muerte celular que sucede por ciertos daños, generalmente muy agresivos, resulta en lisis celular y se denomina *necrosis* (figura 3). En este caso las células mueren de forma pasiva.

La activación de la muerte celular es regulada por una enorme variedad de señales. Algunas son comunes a las que regulan la proliferación y la diferenciación, mientras que otras son más específicas. En ciertas situaciones la activación de la muerte celular es consecuencia de la interrupción en las señales de sobrevivencia. Así entonces, la vida de la célula depende del balance entre señales que activan la muerte y señales que promueven sobrevivencia.

Enfermedades asociadas a la muerte celular

Enfermedades neurodegenerativas. Hay una decena de enfermedades con síntomas muy diferentes (como la enfermedad de Alzheimer, donde los pacientes olvidan los eventos recientes, o la enfermedad de Parkinson y de Huntington, donde los pacientes pierden el control de los movimientos voluntarios) que se caracterizan por la muerte de un tipo neuronal específico. La diferencia en la etiología de cada enfermedad se debe al tipo particular de neuronas que degeneran en cada caso. Por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer se mueren, entre otras, neuronas *colinérgicas* de la corteza del cerebro; en la enfermedad de Parkinson se mueren neuronas *dopaminérgicas* de una región conocida como *substantia nigra*; en la enfermedad de Huntington se mueren neuronas localizadas en el *ganglio basal*; en la *esclerosis amiotrófica lateral* se mueren preferencialmente las *motoneuronas* de la médula espinal. Es de actual relevancia estudiar las bases moleculares que expliquen la vulnerabilidad de pobla-

ciones selectas de neuronas en cada enfermedad. Este tipo de enfermedades son crónicas, es decir, que las células se mueren lentamente, y se conoce muy poco sobre la causa, así como sobre el mecanismo de la muerte neuronal. En algunos casos la enfermedad se hereda, pero en la mayoría de los pacientes la enfermedad es esporádica, es decir, no se debe a componentes genéticos sino ambientales (aún poco conocidos).

Con la caracterización molecular de la MCP de tipo 1 o apoptosis descrita, se planteó la hipótesis de que este proceso celular se estaría activando de manera aberrante en la neurodegeneración. No obstante, la utilización de fármacos que inhiben específicamente la apoptosis no ha funcionado como medicina para tratar estas enfermedades. Estudios más detallados de la morfología y de características moleculares de la muerte neuronal en diversos modelos de neurodegeneración, indican que la mayoría de las neuronas se mueren de una manera diferente a la apoptosis. Las características morfológicas de estas neuronas indican que pudieran morir por los mecanismos de muerte tipo 2 o tipo 3.

La muerte neuronal también puede ocurrir de manera aguda (*i.e.*, las células se mueren muy rápido) a consecuencia de un golpe en la cabeza, cuando falta irrigación sanguínea al cerebro, o en la epilepsia. Interesantemente, la morfología es semejante a la observada en la neurodegeneración crónica (*i.e.* las neuronas presentan vesículas citoplásmicas), por lo que el mecanismo de muerte celular podría ser el mismo, y el entendimiento de estos casos de muerte podría ser útil para tratar varias enfermedades.

Miopatías. De manera similar a las enfermedades neurodegenerativas, hay varias causas que pueden dar lugar a degeneración del músculo esquelético. Sin embargo, las mutaciones en el gen que codifica para *distrofina* (proteína estructural del músculo), que se relacionan a la *distrofia muscular de Duchenne*, son las causantes de las distrofias más devastadoras y comunes en los humanos alrededor del mundo.

Es interesante que en ratones que sufren esta enfermedad, después de la etapa degenerativa hay una etapa regenerativa que compensa la pérdida del músculo. Este fenómeno puede dar claves para el tratamiento de esta enfermedad en humanos. En la *distrofia muscular congénita* se observa apoptosis, mientras que en otros padecimientos, como las *miopatías miofibrilares*, la degeneración se asocia a autofagia. En el caso particular de la distrofia de Duchenne la degeneración del músculo parece ocurrir por necrosis.

Los infartos al corazón producen la muerte aguda de los cardiomiocitos. Mientras mayor es la cantidad de células muertas, la posibilidad de recuperación disminuye. Aunque hay muchas causas que pueden llevar a fallas en el funcionamiento del corazón, es frecuente que la interrupción en la irrigación (*e.g.*, por bloqueo de las arterias) y/o re-irrigación sanguínea a este órgano sea causa de la muerte de los cardiomiocitos. Los cardiomiocitos pueden morir por apoptosis pero, como en las neuronas, se ha mostrado una especial sensibilidad de ellos a iniciar autofagia ante ciertos estímulos. También pudiera ocurrir necrosis si el estímulo es muy severo. Las células musculares se parecen a las neuronas en que ya no son capaces de dividirse (*i.e.*, son *células postmitóticas*). Posiblemente por eso es que frecuentemente su degeneración muestra la morfología vesicular observada en enfermedades neurodegenerativas.

Enfermedades asociadas al sistema inmune. Muchas afecciones en el sistema inmunológico están relacionadas a la muerte celular. En la *inmunodeficiencia severa combinada*, donde el individuo se vuelve susceptible a infectarse por distintos microorganismos, diversas causas provocan una marcada reducción en el número de linfocitos; esto se debe a que los linfocitos mueren por apoptosis, pero también una disminución en su proliferación puede contribuir al desarrollo de la enfermedad. En el *síndrome de inmunodeficiencia adquirida* (SIDA) mueren también linfocitos, proceso desencadenado por un virus (el VIH, virus de la inmunodeficiencia humana). A diferencia de las células post-mitóticas, los linfocitos proliferan muy

activamente, y mueren de manera apoptótica predominantemente.

La *autoinmunidad* se caracteriza por la destrucción de células de ciertos órganos por el propio sistema inmunológico del paciente que la sufre. Diversas enfermedades pueden ser debidas a autoinmunidad. La autoinmunidad es el resultado de una falla en la tolerancia natural del sistema inmunológico a antígenos propios del individuo; normalmente, los linfocitos que atacan antígenos propios se mueren por apoptosis evitando así una reacción inmunológica contra el mismo organismo. Esto no sucede en las enfermedades autoinmunes. Los síntomas de la enfermedad dependen del órgano o tejido donde se encuentra el antígeno contra el cual reacciona erróneamente el sistema inmunológico. La *diabetes tipo I*, caracterizada por una reducción en la producción de insulina, puede deberse en muchos casos a una reacción autoinmune contra las células productoras de insulina en los islotes del páncreas. En la *esclerosis múltiple*, por otro lado, el sistema inmune ataca al sistema nervioso destruyendo la *mielina*, proteína que forma una capa protectora en las neuronas y que es necesaria para la comunicación eficiente entre ellas. La *artritis reumatoide* comúnmente se diagnostica por dificultad para moverse debido a la destrucción de las articulaciones; también es una enfermedad autoinmune pero, a diferencia de las anteriores, se considera una enfermedad sistémica, pues el sistema inmune no sólo ataca las articulaciones sino también piel, vasos sanguíneos y pulmón, entre otros órganos.

El origen del cáncer

Es necesario un balance controlado entre los procesos de proliferación, diferenciación, muerte y migración celular para mantener la integridad de los tejidos y consecuentemente su funcionamiento óptimo. Un desbalance causa alteraciones en los tejidos y es frecuente causa de multitud de enfermedades. En particular el *cáncer*, que de manera sencilla se puede definir como un crecimiento desordenado de los tejidos, se

asocia a un incremento en la proliferación, pero también a una disminución en la muerte celular. Este crecimiento comúnmente va acompañado por diferenciación celular que discrepa mucho de la que ocurre normalmente. La *metástasis* es una característica de los tumores malignos que significa que las células cancerosas migran, escapan del tumor original y de esta manera se diseminan y pueden “sembrarse” en diferentes sitios del cuerpo originando nuevos tumores.

Como se mencionó anteriormente, las células troncales son necesarias para el mantenimiento de los tejidos. Sin embargo, estas células son también el blanco ideal para acumular mutaciones que pudieran derivar en cáncer, pues tienen una elevada capacidad proliferativa y son autorrenovables, lo que difiere marcadamente de células progenitoras o diferenciadas, que tienen una menor capacidad proliferativa y sólo son transitorias. Es decir, si una mutación ocurriera en una célula progenitora o diferenciada, las oportunidades de que se propague la célula mutada son bajas, ya que se dividen pocas veces; por esta misma razón es más difícil que acumulen mutaciones. En contraste, células que se renuevan constantemente, como lo hacen las células troncales, en cada multiplicación pueden generar mutaciones que al acumularse incrementan el riesgo de que se genere una célula cancerosa. Tomando en cuenta lo anterior, no debe sorprender que los tejidos más propensos a desarrollar cáncer son aquellos que se recambian constantemente.

Por otro lado, el crecimiento de un tumor puede depender de una *célula troncal cancerosa* de la cual derivarían los otros componentes celulares del tumor. Por tanto, para atacar un tumor pudiera ser necesario destruir a la célula troncal, pues de otra forma el tumor mantendría el potencial de volver a crecer.

La medicina regenerativa

Sin lugar a dudas el cáncer y las enfermedades degenerativas y cardiovasculares son una preocupación actual. Con más población en edad avanzada, estas enfermedades son cada vez

más frecuentes. Ante esta situación, encontrar la cura para cada una de estas enfermedades son retos que los científicos y los médicos buscan cumplir con urgencia en los próximos años. Los conocimientos sobre el control de la proliferación y la muerte celular han permitido diseñar drogas cada vez más específicas, pero su efectividad aún deja mucho que desear. En particular, mientras mejor entendamos los mecanismos por los cuales se mueren las células, y en especial en padecimientos degenerativos, mejor se estará en la posibilidad de diseñar drogas específicas y efectivas. Como se mencionó, la muerte celular en ciertos procesos degenerativos no siempre ocurre por apoptosis, el mecanismo mejor descrito de muerte celular. Por tanto, es necesario caracterizar en detalle tipos de muerte, como el mediado por autofagia, tal que se identifiquen los puntos críticos que pudieran atacarse para evitar el proceso degenerativo. Desde este punto de vista, otro aspecto que resulta interesante estudiar es el relacionado con las señales regulatorias que activan el proceso degenerativo. Por ejemplo, en diversos padecimientos, como la neurodegeneración y la muerte de los cardiomiocitos, el estrés oxidativo es una señal común que influye en la activación de la muerte celular; esto adquiere especial relevancia conociendo que la activación de la muerte celular que ocurre en el embrión en desarrollo también es regulada por el estrés oxidativo. Por tanto, no sólo los mecanismos de muerte utilizados durante el desarrollo se comparten con los que ejecutan la muerte celular en las enfermedades sino que, por lo menos en algunos casos, las señales activadoras son las mismas.

En años recientes se ha considerado una terapia alternativa o complementaria, la cual se basa en la regeneración de tejido y órganos dañados en estas enfermedades. Imagine una época en que el órgano, tejido o célula afectados puedan reponerse por nuevos. Este objetivo es el que busca lograrse por la hoy llamada *medicina regenerativa*. Los conocimientos que se han adquirido en el campo de las células troncales hacen pensar que la reconstrucción de órganos

y tejidos, antes vista como parte de la ciencia-ficción, ahora podemos mirarla como una posibilidad real. Para lograr este objetivo una de las metas esenciales es determinar el potencial de diferenciación de las células troncales. En la actualidad se desconoce la capacidad real de diferenciación de las células troncales. Esto se debe a que no se han identificado todas las moléculas y condiciones requeridas para la diferenciación específica. Por tanto, será necesario determinar el potencial de diferenciación de cada célula troncal, y determinar las condiciones de diferenciación que aseguren la obtención del tipo celular requerido por el paciente.

La medicina regenerativa, de manera muy restringida, ya se está aplicando en la actualidad. Enfermedades como la leucemia, un tipo de cáncer caracterizado por un incremento desmedido de linfocitos, puede ser tratada a través de drogas que matan las células cancerosas; sin embargo, estas drogas también matan a las células troncales a partir de las cuales deriva todo el sistema hematopoyético. Entonces, este procedimiento terapéutico debe acompañarse por la regeneración del sistema hematopoyético mediante el trasplante de células troncales hematopoyéticas. Frecuentemente éstas se obtienen de la médula ósea de un donador compatible, que es una de las limitantes para la aplicación de este procedimiento. Otra limitante es el hecho de que las células troncales con capacidad para regenerar todo el sistema hematopoyético están en número muy reducido, por lo que es necesario desarrollar tecnologías que permitan su purificación y multiplicación.

Recientemente se ha encontrado que existen abundantes células troncales hemoatopoyéticas en el cordón umbilical, también conocidas como *células madre del cordón umbilical*. Es importante enfatizar que estas células están esencialmente comprometidas a formar tipos celulares sanguíneos, por lo que su utilidad médica se limita al tratamiento de enfermedades asociadas a funciones de la sangre.

La medicina regenerativa idealmente podría tomar ventaja de la existencia de células tron-

cales en ciertos tejidos del organismo adulto tal que un trasplante fuera innecesario. No obstante, para lograr estimular a las células troncales endógenas de los tejidos adultos, es necesario conocer más sobre su biología para lograr estimular su proliferación y diferenciación específica. Por ejemplo, las células troncales neurales de la región subventricular del cerebro adulto pudieran ser la fuente para producir las neuronas necesarias para tratar enfermedades neurodegenerativas como los síndromes de Parkinson y de Alzheimer.

Células troncales embriónicas vs. células troncales adultas crecidas en cultivo

Uno de los puntos en discusión respecto a la aplicación terapéutica de las células troncales es si los esfuerzos deben dirigirse hacia el uso de células troncales adultas o al uso de células troncales embriónicas. La respuesta a esta disyuntiva sólo podrá obtenerse a través de la investigación que se haga con ambos tipos de células, tanto de animales como de humanos. Sin embargo, la evidencia existente hasta ahora muestra de forma patente que las células troncales embriónicas son más fáciles de cultivar y manipular que las células troncales adultas; además de que en diversas oportunidades se ha documentado su capacidad para diferenciarse en forma específica y, de manera relevante, en algunos casos se ha observado que es mejor que la de las células troncales adultas cultivadas. Por ejemplo, se ha visto que la diferenciación de las células troncales embriónicas a *neuronas dopaminérgicas* puede llevarse a cabo en un ambiente donde estas neuronas emergen naturalmente; en contraste y de forma sorprendente, las células troncales neurales adultas cultivadas no lo pueden hacer. Deben realizarse más estudios en este sentido, especialmente con células troncales humanas, por lo que definitivamente no es el momento para descartar ninguna de las poblaciones de células troncales consideradas útiles para el tratamiento de enfermedades.

Reprogramación

La terapia basada en células troncales embriónicas pudiera requerir del procedimiento conocido como *clonación terapéutica* (una denominación más correcta es *transferencia nuclear terapéutica*). Este procedimiento utiliza ovocitos no fertilizados a los cuales se les elimina su material genético y se les transfiere el núcleo de una célula diferenciada proveniente del paciente. A nivel experimental se ha mostrado que algunos de los embriones de ratón resultantes de este procedimiento logran alcanzar la etapa de blastocisto. Lo anterior significa que el genoma en el núcleo transferido se *reprograma*; es decir, adquiere las propiedades del genoma de una célula indiferenciada totipotente o pluripotente. A partir de estos blastocistos “clonados” (embrión clonado) puede lograrse la derivación de células troncales embriónicas. En un procedimiento terapéutico, estas células se harían diferenciar hacia el tipo celular que requiera el paciente.

En animales se ha mostrado que muy pocos blastocistos clonados pueden desarrollarse hasta un organismo adulto cuando éstos se implantan en madres pseudopreñadas; además, muchos de estos *animales clonados* que nacen tienen deficiencias, algunas tan graves que causan su muerte prematura. Es por esto último que, fuera de las razones éticas, en este momento sería absurda cualquier intención dirigida a la clonación de seres humanos (clonación reproductiva), ya que las evidencias científicas indican una pobre viabilidad (o salud) del embrión y del individuo postnatal. Así entonces, el riesgo potencial de las técnicas de clonación para generar individuos clonados no debe ser una razón que impida el uso de esta tecnología para estudiar aspectos básicos del desarrollo, así como para derivar estrategias terapéuticas.

No obstante lo anterior, especialmente por razones prácticas (e.g. el número de ovocitos requeridos), es difícil imaginar que en el largo plazo la clonación terapéutica resulte ser un procedimiento rutinario para curar enfermedades. Actualmente se están haciendo muchos esfuerzos para lograr reprogramar células adultas sin la necesidad de producir embriones. Algunas

estrategias se basan en la utilización de células troncales embriónicas como fuente de los “factores reprogramadores”. La identificación de los factores que mantienen a las células troncales embriónicas pluripotentes puede ser la clave para reprogramar células adultas diferenciadas.

Notas finales

La especificidad de la multitud de respuestas celulares durante el desarrollo no es parte de un programa genético; más bien resulta de las características propias de la célula en desarrollo, las cuales se definen según su historial durante la embriogénesis, y de las señales que la rodean en un momento dado y en un sitio particular del embrión en desarrollo. De manera similar, las células afectadas en las enfermedades responden de acuerdo a sus propiedades y al ambiente que las rodea; sin embargo, la respuesta “patológica” es consecuencia de que sus propiedades internas han cambiado respecto a las normales. Esto puede ser resultado, por ejemplo, de mutaciones o infecciones virales. También de manera relevante influye el ambiente que se genera por exposición a factores extraños (o sobreexposición a factores comunes) o por condiciones fisiológicas adversas. Las respuestas “patológicas” frecuentemente se reflejan en la desregulación de la muerte y/o la proliferación celular, procesos que parecen ocurrir en la enfermedad siguiendo los mecanismos utilizados en el desarrollo embrionario. Por tanto, es esencial conocer los mecanismos que controlan estos procesos para el diseño de tratamientos razonados. Actualmente, la capacidad de reparación de las células dañadas por alguna enfermedad o por algún tratamiento es muy limitada. Las células troncales y su diferenciación específica pueden ser la base para el diseño de terapias efectivas con el fin de regenerar o reparar los tejidos dañados. Para esto es necesario conocer con precisión las propiedades de las células troncales y las condiciones necesarias para su diferenciación específica, lo cual sólo será posible entendiendo los procesos de diferenciación que suceden en el embrión en desarrollo. ●

