

Adrián Villalba Felipe

MADRE NO HAY MÁS QUE UNA

¿Qué son las células
madre?



Ediciones Corona Borealis

MADRE NO HAY MÁS QUE UNA. La eterna promesa de las células madre
- Adrián Villalba Felipe

© Adrián Villalba Felipe
© 2018, Ediciones Corona Borealis
Pasaje Esperanto, 1
29007 - Málaga
Tel. 951 088 874
www.coronaborealis.es

Maquetación editorial: Georgia Delena
Diseño de cubierta: Sara García

ISBN: 978-84-948152-7-0
Depósito Legal: MA 489-2018

Primera edición: mayo 2018

Distribuidores: <http://www.coronaborealis.es/?url=librerias.php>

Todos los derechos reservados. No está permitida la reimpresión de parte alguna de este libro, ni tampoco su reproducción, ni utilización, en cualquier forma o por cualquier medio, bien sea electrónico, mecánico, químico de otro tipo, tanto conocido como los que puedan inventarse, incluyendo el fotocopiado o grabación, ni se permite su almacenamiento en un sistema de información y recuperación, sin el permiso anticipado y por escrito del editor.

Printed in Spain - Impreso en España

Índice

Prólogo: La promesa de las células madre	7
Capítulo primero: El secreto de los embriones.....	9
Capítulo segundo: Un pulso ético.....	33
Capítulo tercero: La identidad reside en los cromosomas.....	47
Capítulo cuarto: El retorno de la pluripotencia.	71
Capítulo quinto: Células madre a la sombra.	95
Capítulo sexto: Algo más que curarnos.....	117
Epílogo: Pasado, presente y futuro.	135



PRÓLOGO:

La promesa de las células madre

*“Las mejores promesas son esas que no hay que cumplir.”
Joaquín Sabina.*

El siglo XXI nació convulsionando el panorama científico gracias a las células madre. Su descubrimiento y potencial terapéutico aún agitan las intranquilas aguas de la investigación. El abordaje de estas células en el terreno mediático provocó una implicación social que no se veía en la atmósfera experimental desde los tiempos de Darwin.

El término de célula madre ha sido dotado de una polise-mia social que trasciende la realidad científica. Seguramente el ascenso meteórico de su popularidad haya sido, en parte, el

causante de la tergiversación casi barroca de su significado. Los medios de masas han prestado más atención a la polémica generada que al origen del conflicto ético que se esgrime en los distintos sectores. Las células madre han actuado a modo de revulsivo en una batalla ficticia entre sensibilidades. Antes de saltar al contexto moral, aquellos que sostenían el estandarte de la controversia hubieran hecho bien en entender las bases científicas en las que radica el supuesto problema.

De forma simultánea, en el eslabón científico se planteó un esquema teórico que permitía proclamar a viva voz una promesa ya desdibujada en el devenir del progreso experimental. Al principio las células madre servían para curarlo casi todo, una receta sencilla y magistral desharía los entuertos de las cuantiosas enfermedades que atemorizaban al mundo. Tiempo después sigue en pie el reclamo de una promesa que parece no llegar mientras sigue siendo encumbrada por la comunidad científica, donde tratan de pomenorizar sus tesis.

El basto campo de la incertidumbre merece ser arado en pos del raciocinio científico. Una baza que permite escrutar y revisar las vertientes más influyentes de este tema en sociedad: la promesa y el conflicto. Podemos adelantar que en la naturaleza no existen las tendencias absolutas. La promesa de las células madre no puede ser de facto universal pero ello no indica que en consecuencia deba ser quebrantable. De la misma manera podremos entender como el conflicto ético tan sólo existe a ojos de lo moral, dado que las leyes de la biología rigen en la propia jurisdicción de la naturaleza.



CAPÍTULO PRIMERO:

El secreto de los embriones.

“En el origen de las fortunas hay cosas que hacen temblar.”
L. Bourdaloue

El concepto de célula madre - o célula troncal - saltó a la palestra con el descubrimiento de las células embrionarias, conocidas como ESC de su acrónimo en inglés. Si bien existen muchos más tipos, las de origen embrionario fueron las primeras tanto en descubrirse como en proyectar el potencial terapéutico que hoy en día seguimos explorando. Independientemente del interés científico, las células madre embrionarias levantaron un gran revuelo que aún hoy ocupa un lugar preponderante en la discusión ética.

En nuestra sociedad actual, que confía en la ciencia para solucionar sus problemas a la par que desconoce las bases y el método, las voces a favor y en contra se suceden desde hace varios años. La peculiaridad de este escenario mediático ha sido la generación de una opinión *al uso*, sin base científica alguna, para juzgar un tema tan crucial en el futuro de la medicina.

Antes de opinar, cualquier persona que se disponga a hacerlo con criterio debería preguntarse ¿Sé realmente lo que son las células madre? Esto es lo que vamos a tratar de resolver en este capítulo. Hablaremos de las células madre embrionarias y su interés clínico desde una vertiente puramente científica. Con ello, nos aseguramos de abolir los prejuicios y contestar a la siguiente pregunta: ¿Qué son las células madre? Si somos capaces de dar una respuesta de consenso sobre una base sólida, garantizamos argumentar con suficiente conocimiento como para generar una opinión válida.

Los orígenes de la fecundación

Las células madre embrionarias, como su nombre indica, son originarias del embrión. Un embrión no es más que la unión de una célula germinal masculina – el espermatozoide – y femenina – el óvulo –. Tanto óvulo como espermatozoide son células altamente especializadas de un organismo adulto que darán lugar a células madre con el material genético fruto de su asociación.

La biología de las células madre se fundamenta en la versatilidad genética de las mismas. Para entenderla vamos a introducir a

continuación unos conceptos muy básicos que desarrollaremos en capítulos posteriores.

El embrión resultante de la unión de óvulo-espermatozoide es la forma que constituirá finalmente el organismo adulto. Genéticamente se compone de 23 pares de cromosomas que contienen la información que ha heredado de cada uno de sus progenitores.

Los cromosomas son una estructura que contiene el ADN, facilitando su transporte durante la fecundación y mediante la división celular en el organismo. El ADN contenido en los cromosomas es la fuente de información genética, producirá las proteínas necesarias en cada momento y cada tipo celular del embrión y del individuo adulto. La parte del ADN que contiene la información es lo que llamamos genes y cada gen puede producir una o más proteínas distintas que desempeñarán su función en la célula. Además el ADN cromosómico contiene muchas otras secuencias que no codifican por proteínas pero tienen otras funciones. Poco sabemos de ellas hasta el momento y no entraremos en el tema puesto que no son relevantes para explicar la teoría actual de las células madre.

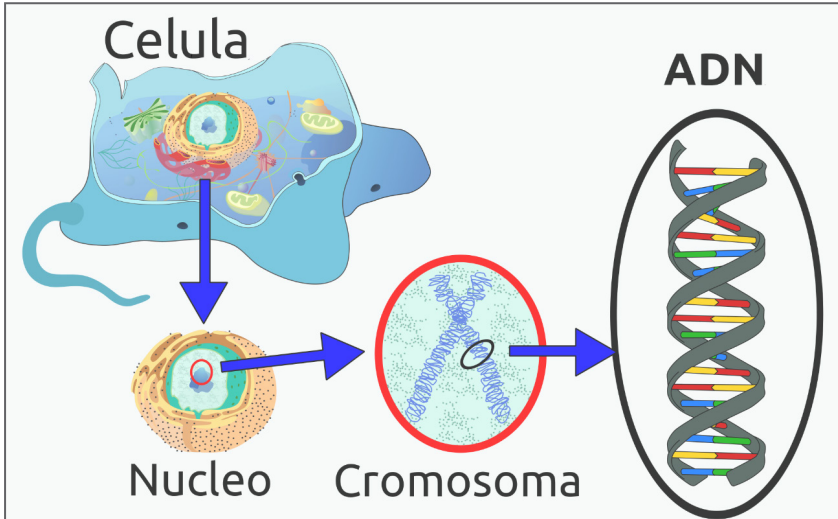


Figura 1. Los cromosomas se encuentran protegidos en el núcleo celular. Estas macromoléculas se componen de hebras de ADN en forma de doble hélice altamente compactas.

Cuando el espermatozoide se dispone a penetrar en el óvulo, este se encuentra *arrestado*. Se trata de una etapa del desarrollo celular que conduce a un callejón sin salida. El óvulo no madurará más y tan sólo admite dos alternativas: degradarse - si ningún espermatozoide llega a fecundarlo - o por el contrario formar el embrión - si lo fertiliza el espermatozoide cediéndole su contenido genético -.

En el segundo caso, con la instauración del embrión pasamos de dos células que contenían la mitad de los cromosomas de cada progenitor a formar una sola compuesta por el sumatorio de ambas.

Las células germinales que forman el embrión provienen de otras células del organismo adulto que han dividido para dotarlas de la mitad de su contenido cromosómico. Este proceso de división celular se conoce como meiosis y se caracteriza por una expresión controlada de unos genes concretos. La combinatoria de estos a lo largo del tiempo es lo que confiere identidad a las células. Pensemos en un organismo adulto, por ejemplo. El comportamiento de una célula del corazón que transmite el impulso eléctrico durante el latido no es el mismo que el de una célula del pulmón que capta oxígeno para enviarlo a la sangre. Estas dos células son por tanto muy diferentes entre sí y esto se debe a la expresión de diferentes genes.

Por consiguiente nos encontramos con dos células germinales que han expresado a lo largo de su maduración distintos genes y ahora deben confluir en el embrión. O lo que es lo mismo, dos células con una identidad muy diferente que convergen en una tercera. El embrión se distingue por un patrón de expresión génica radicalmente distinto al de óvulos y espermatozoides. La función principal del espermatozoide es el tráfico de ADN – establecido en cromosomas- hasta el óvulo. Este, a su vez contiene la misma cantidad de material genético que su homólogo masculino pero también proporciona la infraestructura celular para el embrión.

La célula masculina – con un tamaño 100 veces menor que el óvulo – fusiona con la membrana de este y libera los cromosomas a su interior. Estos cromosomas junto a los que ya se encontraban en la célula femenina conformarán la dotación genética definitiva del futuro individuo. Pero el espermatozoide no sólo libera su ADN, también envía las señales pertinentes al óvulo para que inicie el programa de desarrollo embrionario.

Este programa de desarrollo embrionario consiste en controlar de una forma extremadamente precisa el tráfico y expresión de genes para regular la identidad del embrión. A la unión óvulo – espermatozoide, la forma más primordial del desarrollo humano, lo llamamos embrión de una célula o cigoto. La denominación es tal debido a que este estadio embrionario contiene el mismo número de cromosomas que cualquier célula individual de un humano adulto.

El embrión de una célula es la célula madre por excelencia. En argot científico decimos que es totipotente, ya que no sólo puede diferenciarse en todos los tipos celulares de un humano adulto sino que además también puede hacerlo en tejidos extraembrionarios. Así, una célula totipotente puede originar de la misma manera una neurona que una célula placentaria.

El uso de células totipotentes está muy restringido a investigación básica en embriología. El principal inconveniente para uso clínico es la obtención: el embrión de una célula es la única célula madre totipotente a lo largo del desarrollo por lo que su potencial terapéutico es nulo. En enfermedades como el Parkinson, Alzheimer o Diabetes, la degeneración causa una pérdida del orden de millones de células. Necesitaríamos millones de embriones de una célula que pudieran diferenciarse en células beta del páncreas como para producir suficiente insulina para cualquier individuo diabético. A todo ello debemos sumar que estas células totipotentes serían tan sumamente distintas entre ellas a nivel genético que cualquier trasplante sería impracticable, debido al evidente rechazo inmunológico.



Figura 2. Cigoto humano. Podemos distinguir dos pronúcleos en el centro de la imagen que corresponden a los cromosomas de óvulo y espermatozoide. La circunferencia externa es delimitada por la zona pelúcida.

El embrión de una célula, aunque totipotente, tan sólo es el primer estadio de todo el desarrollo embrionario que precede a la formación del individuo adulto. Este embrión divide por mitosis originando dos células embrionarias clónicas – con la misma información genética -entre ellas. Anteriormente hemos señalado que las células germinales provenían de la meiosis de otras células adultas. La diferencia yace en que durante la meiosis, las células resultantes contendrán la mitad de los cromosomas respecto a la célula original mientras que en la mitosis las células mantienen la misma cantidad de información genética que las originales. La función de la meiosis era formar células germinales para la fecundación. La labor de la mitosis en embriones es aumentar el número de células contribuyendo a su crecimiento físico.

Así pasamos de una célula embrionaria a dos células con el mismo contenido genético, de ahí que digamos que son clones entre ellas. El embrión contenía también las señales que el espermatozoide había depositado en el óvulo para establecer el programa de desarrollo. Estas señales que no son más que moléculas provocaron la respuesta del óvulo que activó la fabricación de nuevas señales y que aún se encontraban en el cigoto. La mitosis permite duplicar el ADN para que cada célula hija resultante de la división contenga los mismos genes que la original pero este proceso sirve únicamente para material genético. En cuanto al resto de moléculas, como son las señales de las células germinales, la división es asimétrica y cada célula recibe una proporción distinta. De esta manera cada célula clónica puede diferenciarse de su homóloga gracias a estos matices moleculares, que como veremos a continuación, juegan un papel interesante en el establecimiento de las células madre.

Si volvemos al óvulo, cabe destacar que este se encontraba envuelto por una membrana gruesa e impermeable llamada zona pelúcida. Esta membrana actúa como barrera para evitar que patógenos propios del tracto genital u otras sustancias puedan afectar a su viabilidad, así como a la del mismo embrión que heredará esta capa. Durante la división por mitosis del embrión de una célula esta zona pelúcida adquiere un rol crucial. Actúa como un cinturón constrictor que delimita el tamaño máximo que el embrión podrá ocupar. Mismamente, el cigoto ocupa todo el espacio que le permite la membrana pelúcida pero se divide en dos células que ocuparán el mismo entre ambas.

Posteriormente las células del embrión de dos células se dividirán en otras dos cada una, originando el embrión de cuatro células. Cuando el mismo esté listo para dividir de nuevo se convertirá en embrión de ocho células y así sucesivamente. Cada célula resultante de la división del cigoto se llama blastómero. El conjunto de blastómeros forma el embrión en crecimiento y cada uno establecerá una estirpe de células distinta. Estos blastómeros son células madre embrionarias y al igual que los embriones de una célula también son totipotentes. La habilidad para diferenciarse tanto en células adultas como extraembrionarias no es la misma que la del embrión de una célula ni tampoco la misma entre todos los blastómeros del embrión. Los blastómeros son distintos entre sí y distintos del cigoto debido a las moléculas señal que se han heredado asimétricamente en las sucesivas divisiones, a pesar de que todas las células contengan la misma información genética.

La capacidad de una célula madre de diferenciarse en uno o más tipos depende la expresión de sus genes. Si una célula es capaz de expresar una o varias combinaciones de genes de una forma más eficaz que otra, diremos que tiene más potencia. Esta capacidad de modificar los patrones de expresión viene determinada por moléculas señales que se heredan del cigoto completamente al azar. La naturaleza no suele disponer de cuestiones absolutas, sino que en mayor parte estas son relativas. En consecuencia, una célula no será totalmente totipotente o diferenciada.

Concluimos que existe cierto grado de potencia y por lo tanto los blastómeros serán más o menos totipotentes en función de la combinatoria de su expresión génica. Uno de los