



CÉLULAS MADRE: LA REVOLUCIÓN CELULAR

¿Estamos frente a un nuevo hito médico?

El crecimiento celular es el secreto de la vida

Sin duda, el mayor descubrimiento del siglo pasado fue la electricidad. ¿Podríamos imaginarnos en la actualidad una vida sin energía eléctrica, cuando nos encontramos viviendo en la era de lo electrónico y tecnológico? Seguramente que no. Sin embargo, ese tipo de vida fue posible durante siglos, dado que los tiempos y las actividades estaban adaptados a la luz del día y dependían vitalmente de lo diurno.

Si repasamos la historia de la medicina, los grandes descubrimientos y los avances médicos (como la anestesia, los antibióticos, las vacunas, los neurolépticos, los rayos X, la técnica de diagnóstico por imágenes, el trasplante de órganos, entre otros) fueron hechos que marcaron un gran progreso en la ciencia y en la humanidad, tanto para diagnosticar, curar y tratar, como para mitigar el dolor. Cada uno de estos hitos signó un antes y un después en la historia de la medicina, y hoy en día se encuentran tan internalizados en la sociedad que parecieran existir por *default*. Pero ¿cómo operaríamos sin anestesia?, ¿cómo curaríamos una infección sin antibióticos? o ¿cómo veríamos un tórax sin radiografía?, por sólo mencionar algunos ejemplos. Hoy no se concibe una vida sin ellos, como tampoco sin electricidad ni luz.

Ahora bien, imaginemos la medicina en el año 2025 o 2030 ¿podríamos figurarnos un mundo basado en la medicina personalizada y en las terapias celulares? ¿Será que en el año 2030 no concebiremos una vida sin terapias celulares? ¿Dónde estamos? ¿Y hacia dónde vamos? ¿Nos encontramos frente a un nuevo *hito médico*? En este sentido, la investigación con células madre (*stem cells*) abrió un abanico de posibilidades para que los científicos exploren los campos menos desarrollados

de la medicina, como las enfermedades huérfanas, necesidades médicas insatisfechas (como el cáncer) y miles de patologías sin cura que aún persisten a pesar de que existen diversos tratamientos médicos.

La revolución

Todo comenzó hace más de una década, cuando en 1998 el Dr. James Thompson cultivó por primera vez células embrionarias humanas. Unos años después, el Dr. Shinya Yamanaka obtuvo y cultivó *induced pluripotent cells* humanas (iPS-cells) mediante la creación de su técnica de reprogramación celular y el descubrimiento de los cuatro genes protagónicos de esta era: *Oct4*, *Sox-2*, *C-Myc* y *Klf4*. En 2007, el propio Dr. Yamanaka fue uno de los responsables principales de este nuevo hito en la historia de la medicina.

La técnica de reprogramación celular ha cambiado la manera de pensar de los científicos, incluso la de aquéllos que están fuera del campo de la investigación con células madre, debido a que este descubrimiento permitió observar aspectos fundamentales de la biología médica desde otra arista. Hoy podemos saber que las células se pueden modificar o mover de atrás hacia adelante entre sus diferentes estadios de especificidad y potencialidad. Por ejemplo, en una célula de la piel puede modificarse su potencialidad para obtener una célula madre indiferenciada-pluripotente y utilizarla como punto de partida hacia el linaje celular requerido. Y esto es muy diferente de lo que todos pensábamos, creíamos y estudiamos sobre cómo funciona el cuerpo humano.

Tanto la reprogramación celular como el estudio *in vitro* de las células madre permiten descifrar señales necesarias para los investigadores, que pueden de esta manera observar su comportamiento y saber exactamente qué población celular dará origen a poblaciones

celulares cancerígenas y a subpoblaciones no cancerígenas. Mediante la expresión de diferentes genes en las células se puede determinar la firma (o el sello) de su malignidad. También es posible identificar nuevas vías de diferenciación, lo que ayuda a comprender momentos clave en la activación e inactivación de genes, para poder seleccionar el precursor celular a ser inducido y aproximarse al blanco específico. Así, se consigue un efecto terapéutico con resultados eficientes, al contrario de lo que sucede hoy en día con ciertas moléculas que no logran los efectos terapéuticos deseados por dirigirse al “blanco inadecuado”.

Aplicación de células madre en la lucha contra el cáncer

Cada tumor, sin importar su tamaño o su histología, se origina por una única célula que se ha transformado. Esta célula es llamada la “célula de origen” y es el “gran blanco” por descubrir, ya que quizás sea el lugar donde se encuentre el secreto de la vida.

La “primera célula” es algo tan diminuto que resulta invisible al ojo humano y a los cientos de estudios, análisis, marcadores, equipos de diagnósticos por imágenes y demás artefactos que puedan existir para detectar una enfermedad. Una sola célula que cambia su ciclo y su codificación de genes da lugar, de esta manera, a las miles y miles de células que forman un tumor y que luego se dispersan por todo el organismo como siguiendo una orquesta en la que sus sonidos serán las metástasis. En la actualidad, no existen estudios para poder identificarla; hasta las más avanzadas tecnologías de diagnóstico pueden detectarlas cuando la orquesta ya comenzó a sonar.

Por otro lado, en el año 2006, los doctores Michael Clarke y John Dick descubrieron las llamadas *cancer stem cells* (células madre iniciadoras del cáncer) y luego se dieron a conocer las *metastatic cancer stem cells* (células madre iniciadoras del cáncer metastásico), lo cual ha producido una revolución en el concepto del tratamiento oncológico.

Durante décadas, los científicos se preguntaron si los esfuerzos realizados para tratar ciertos tipos de cánceres estaban estancados, puesto que no se podía encontrar el tipo de droga adecuada. Pero pareciera que la naturaleza se las ingenió para camuflar sus objetivos principales, haciendo más complejo el camino y obstaculizando el recorrido, ya que hoy en día es sabido que existen tantos tipos diferentes de *cancer stem cells* como la extensa clasificación de cánceres existentes. En este sentido, investigaciones recientes confirman que el cán-

cer es mucho más complejo de lo que se creía. La variedad de las *cancer stem cells* halladas es inmensa y pareciera que en la lucha contra la investigación científica ellas van mucho más adelantadas que la mente humana, ganando terreno y millones de vidas al año.

Entonces, ¿será que la búsqueda para el tratamiento del cáncer también se encuentra estancada, porque ni siquiera se ha encontrado aún el tipo adecuado de célula a tratar? Si bien se ha descubierto la resistencia de las células madre iniciadoras del cáncer a los tratamientos de quimioterapia, debemos tener presente el siguiente concepto: así como los antibióticos pueden dar lugar a cepas resistentes de las bacterias, medicamentos contra el cáncer pueden producir células resistentes. En el caso de las *cancer stem cells*, tal resistencia produciría su autorreplicación, repoblando el tumor y causando recaída en el paciente. Si no fuera así, ¿cuál sería la explicación de la recurrencia del cáncer luego de un tratamiento? Por el momento, la respuesta más aproximada es que las drogas anticancerígenas disponibles en el mercado no se dirigen a estas células, debido a que la inmensa mayoría de las drogas utilizadas en la quimioterapia son derivados químicos de compuestos sintetizados en la década de 1970, antes del nacimiento y conocimiento de estas células.

Uno de los grandes desafíos de la ciencia será desarrollar terapias dirigidas a estas células para poder prevenir la recurrencia, así como también disminuir la toxicidad del tratamiento del cáncer. Indudablemente, la existencia de estas células tendría un impacto transformador sobre el cáncer. El reto es doble; la industria farmacéutica deberá desarrollar una nueva generación de drogas quimioterapéuticas que deberá atacar a estas raras *stem cells*, ya que la quimioterapia actual no hace ninguna distinción entre las *cancer stem cells* y el resto de las células de un tumor, tratando a todas las células por igual. ¿Será esta la oportunidad para mejorar dichos tratamientos? ¿Será la señal para descubrir la potencial cura?

From bench to business

Cuando se está frente a un gran descubrimiento, que a su vez significa un notable avance, los medios de comunicación generan muchas expectativas en la sociedad. Pero ¿será cierto que las terapias celulares servirán, tratarán y curarán todo? ¿Será cierto que estas terapias representarán los “seguros biológicos” de la década del 2030? Todo esto genera una presión desmedida e innecesaria que perjudica, en última instancia, a la sociedad, puesto que se crean falsas esperanzas en la población

(con, por ejemplo, publicaciones mediáticas no verídicas).

¿Cuál es el mensaje que queremos darles a la comunidad médica y al público en general sobre las células madre? Sin duda, la Nueva Era de las Terapias Celulares ha comenzado. Por lo tanto, ya hay un pasado en este nuevo modelo, hay un presente desarrollándose, investigándose y, seguramente, hay un futuro promisorio. Pero este progreso será trascendente sólo si se pueden demostrar y comprobar las reales aplicaciones clínicas del descubrimiento de estas células y de estas nuevas tecnologías terapéuticas. De esta manera, el proceso por el cual el conocimiento científico se transforma en un verdadero tratamiento médico de alcance mundial se denomina traslación clínica, y hacia ella apunta la investigación. El concepto de *translational medicine* acapara en la actualidad la atención de las grandes farmacéuticas, las *biotech* y los científicos.

Así, es crucial la importancia del concepto utilizado mundialmente *from bench to business* (de la mesada del laboratorio al negocio), debido a que el objetivo es focalizar en el *gap* (intervalo entre dos objetos para seguir la continuidad de un proyecto) existente entre la investigación básica, la clínica y el negocio. Cubriendo esos *gaps*, se encontrarán resultados exitosos, no sólo para la terapéutica clínica sino también para el mercado farmacéutico.

El desafío

El entusiasmo prematuro debe ser moderado con paciencia y con un cuidadoso análisis. Actualmente, el terreno de lo desconocido gana por una amplia ventaja y es, lamentablemente, un terreno fértil para darles lugar a los inescrupulosos de siempre para que realicen afirmaciones falsas, ofreciendo promesas de curaciones

y comercializando tratamientos no probados ni aprobados. Las víctimas son los que sufren, que están vulnerables y sólo esperan una respuesta, aquellos que día a día rezan por una esperanza y por que se encuentre la fórmula para prolongar la vida.

Los importantes avances en el conocimiento de la naturaleza y biología del cáncer y la posterior comprensión de la enfermedad crean grandes ilusiones y serán vitales para la elección de un tratamiento adecuado, pero no pueden buscarse atajos para llegar al éxito temprano ni a una respuesta terapéutica certera al momento. Al menos hoy sabemos que hay un nuevo blanco por cubrir: las *cancer stem cells*. Se necesitará tiempo de adaptación, comprensión y asimilación del nuevo modelo, que ha abierto una puerta hacia nuevos horizontes médicos.

La noche y su oscuridad nos enfrentan a nuestros fantasmas y conflictos, al miedo a tomar contacto con nuestras propias enfermedades, y nos hacen sentir más vulnerables. En la vida cotidiana, la electricidad hace que esos momentos sean más llevaderos al encender la televisión, la radio, la computadora o, simplemente, teniendo luz en medio de la penumbra.

No pretende este artículo cerrar una conclusión clarificadora ni mucho menos. Sí abrir el debate, no sólo a lo ético-moral, sino también a lo científico-industrial, que se plantea ante el dilema de la salud como valor esencial de lo humano.

MARÍA JIMENA FERNÁNDEZ BARTOLOMÉ
Supervisora de Estudios Clínicos,
Laboratorios Roche

Correo electrónico:
 maria_jimena.fernandez_bartolome@roche.com