

# Tendencias

## El potencial de la medicina regenerativa

# Descubierta una nueva célula en el cuerpo humano

## Las células madre pulmonares abren una vía para tratar enfermedades respiratorias

**JOSEP CORBELLA**  
Barcelona

Investigadores de la Escuela de Medicina de Harvard (EE.UU.) han descubierto un tipo de célula hasta ahora desconocido en el cuerpo humano. Se trata de células madre de los pulmones que, según han demostrado en una serie de experimentos, tienen la capacidad de regenerar pulmones dañados. A partir de estas células madre pueden formarse no sólo los distintos tipos de células que componen un pulmón, sino también las de los vasos sanguíneos que irrigan el aparato respiratorio.

La investigación es un avance de cara a comprender cómo se originan algunas enfermedades pulmonares. De todas ellas, el cáncer de pulmón es la principal candidata a estar relacionada con alteraciones de las células madre.

Por otro lado, la investigación

### COMPRENDER EL CÁNCER

La investigación puede ayudar a comprender cómo se origina el cáncer de pulmón

### POSIBLES TRATAMIENTOS

El equipo de Harvard espera poder tratar el enfisema y la hipertensión pulmonar

abre la vía a desarrollar nuevos tratamientos para enfermedades respiratorias aprovechando la capacidad que han mostrado las células madre para regenerar el tejido pulmonar.

“Creemos que estas células tienen el potencial de utilizarse frente a un amplio abanico de enfermedades pulmonares, incluidos el enfisema (que causa una grave insuficiencia respiratoria) y la hipertensión pulmonar”, ha declarado Joseph Loscalzo, coautor de la investigación por correo electrónico. El tratamiento consistiría en extraer una mues-

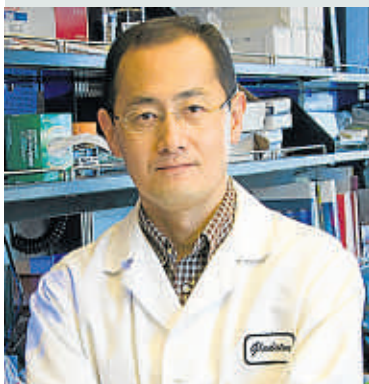
## Los diferentes tipos de células madre

### ADULTAS

Tienen capacidad de formar células o tejidos específicos, como las células madre pulmonares identificadas ahora. Su uso médico se remonta a 1959, cuando se hizo el primer trasplante de médula ósea. Los avances de la última década han renovado el interés por ellas.

### EMBRIONARIAS

Tienen capacidad para convertirse en cualquier célula del organismo. Científicos de EE.UU. descubrieron en 1998 cómo cultivar células madre embrionarias en el laboratorio, lo que estimuló esta área de investigación y suscitó un fuerte debate ético.



Shinya Yamanaka

### iPS

Las células iPS se obtienen a partir de células adultas pero se comportan como células embrionarias gracias a una técnica de reprogramación genética presentada en el 2006 por el investigador japonés Shinya Yamanaka. Esta técnica evita el debate ético de las células embrionarias.

tra de tejido pulmonar de los pacientes, aislar las células madre, multiplicarlas en el laboratorio y volverlas a introducir en los pulmones dañados para regenerarlos. Dado que estas células se habrían obtenido a partir de tejido del propio paciente, no causarían rechazo inmunitario.

Una prueba del potencial de las células madre pulmonares es que el descubrimiento se presenta hoy en *The New England Journal of Medicine*, revista especializada en publicar investigaciones que cambian la manera de practicar la medicina. Por ahora, sin embargo, estas células sólo han regenerado pulmones en ratones, por lo que no están a punto para utilizarse en personas.

Para los investigadores de Harvard, identificar las células madre pulmonares ha sido como hallar la aguja en el pajar. A partir de tejido de pulmones que habían sido donados para trasplantes y no habían sido utilizados, y de pulmones de fetos que habían muerto, los investigadores buscaron células que tuvieran una proteína llamada c-kit. Se centraron en esta proteína porque, en el corazón, permite identificar las células madre cardíacas.

En los pulmones, según descubrieron, sólo una de cada 6.000 células de los bronquiolos, y una de cada 30.000 de los alveolos, tienen la proteína c-kit (véase gráfico). Aislaron estas pocas células y las cultivaron en el laboratorio. Observaron que tenían la capacidad de dividirse como lo hacen las células madre, produciendo por un lado una nueva célula madre y, por otro, una célula diferenciada característica del pulmón.

Tras producir cientos de miles de estas células, las inocularon a ratones que tenían lesiones pulmonares. Cada ratón recibió alrededor de 20.000 células humanas. Al cabo de dos días, un 25% de estas células se habían implantado en los pulmones de los ratones y se estaban dividiendo. Al cabo de dos semanas, las células habían restaurado bronquiolos, alveolos y vasos sanguíneos. Un análisis del tejido regenerado confirmó que estaba formado

## LA INVESTIGACIÓN PASO A PASO

1 Los investigadores han obtenido muestras de tejido pulmonar de doce pulmones sobrantes de donaciones de personas adultas, así como de nueve fetos, en busca de células madre

2 En el tejido pulmonar se han aislado células que tienen la **proteína c-kit**, que en el corazón permite identificar a las células madre

PULMÓN SANO

**BRONQUIOS**  
Conductos principales por los que circula el aire entre los pulmones y el exterior

Si el aparato respiratorio se equipara a un árbol al revés...

... los bronquios equivalen a la parte superior del tronco y a las primeras ramas

**BRONQUIOLOS**  
Pequeños conductos por los que el aire llega a las profundidades de los pulmones

En el árbol respiratorio, los bronquiolos equivalen a las ramas pequeñas



**ALVEOLOS**  
Pequeños sacos situados al final del árbol respiratorio en los que se produce el intercambio de gases entre la sangre y el aire

En el árbol respiratorio, los alveolos equivalen a las hojas



3 Las células pulmonares con la proteína c-kit se han cultivado en el laboratorio

Estas células son muy escasas...

En el tejido de los bronquiolos, **1 de cada 6.000 células es una célula madre**

En el tejido de los alveolos, **1 de cada 30.000 es una célula madre**

FUENTE: 'The New England Journal of Medicine' y elaboración propia

por células humanas, que se habían integrado con el tejido sano de los ratones.

Investigaciones anteriores habían identificado células progenitoras que pueden dar lugar a células más especializadas en diferentes regiones de los pulmones. Pero esta es la primera que identifica una célula madre capaz de formar cualquier tipo de célula pulmonar.

“Es una investigación espectacular”, afirma Thomas Graf, investigador Icrea que lidera el grupo de investigación sobre células madre en el Centre de Regulació Genòmica (CRG). “Si estos resul-

## INVESTIGACIÓN EN CURSO

### El tratamiento aún no está a punto para ensayarlo en personas

tados se reproducen en otros laboratorios, abren la vía a proponer trasplantes autólogos (con células propias) para pacientes con algunas enfermedades respiratorias”.

Ángel Raya, investigador Icrea y especialista en células madre del Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), coincide en

## POCAS CÉLULAS MADRE BASTAN PARA REGENERAR EL CUERPO

Fuente: Escuela de Medicina de Harvard

### En la médula ósea

Se estima que entre 1 de 10.000 y 1 de cada 20.000 células de la médula ósea es una célula madre

### En el corazón

Se ha identificado una célula madre por cada 30.000 células en muestras de tejido cardíaco

### En los pulmones

Los investigadores de Harvard han encontrado una célula madre por cada 6.000 células en los bronquiolos y una por cada 30.000 en los alveolos

Las investigaciones sobre células madre cambian la visión de cómo funciona y cómo enferma el cuerpo humano

# Renovarse es vivir

## PULMÓN ENFERMO

Los investigadores esperan que las células madre pulmonares permitan tratar en el futuro a pacientes con insuficiencias respiratorias graves

6 Han producido tanto células del aparato respiratorio en alveolos y bronquiolos...

... como del aparato circulatorio (vasos sanguíneos), lo que confirma que son células madre con potencial para originar distintos tejidos

5 Las células se han implantado en los pulmones y los han regenerado

4 Se han inyectado las células con la proteína c-kit en ratones con lesiones pulmonares

En un pulmón adulto:

El 79% de las células madre están en los bronquiolos...

... y el 21% restante en los alveolos

J. CORBELLA Barcelona

Trece años después de que científicos de Estados Unidos anunciaran el hito que revolucionó la investigación sobre células madre —la obtención de células embrionarias humanas en laboratorio—, los estudios sobre estas células van camino de transformar el mundo de la medicina. “Están cambiando nuestra visión de cómo funciona el cuerpo humano, están ayudando a comprender el origen de algunas enfermedades, especialmente de algunos cánceres, y en el futuro nos permitirán desarrollar nuevos tratamientos”, resume Eduard Batlle, investigador Icrea que dirige el programa de oncología en el Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona.

### Una nueva visión del cuerpo humano.

Vivir es renovarse: la mayoría de tejidos del cuerpo humano están formados por células que viven poco tiempo y al morir son sustituidas por otras. Por lo tanto, debe haber algunas células capaces de regenerar los tejidos. Esta idea teórica no es nueva. Pero las investigaciones realizadas en la última década han permitido identificar las células madre que regeneran órganos como el corazón, el páncreas, el hígado o, ahora, los pulmones. “La idea de que nuestro cuerpo está formado sobre todo por células transitorias y que las que se perpetúan son las células madre ha madurado en la última década”, explica Eduard Batlle.

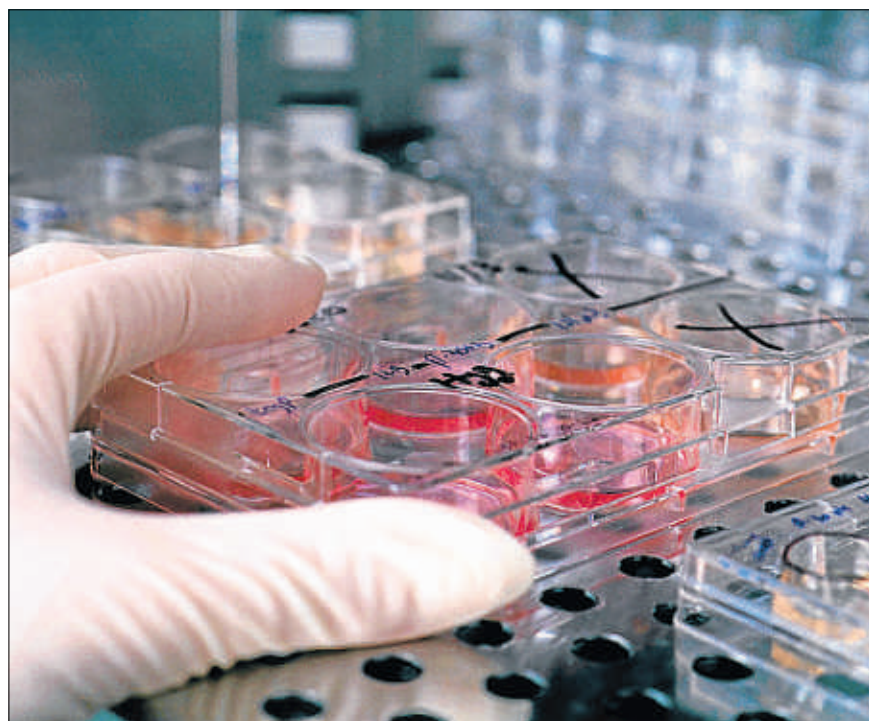
“El estudio de las células madre adultas a partir de las que regeneran los tejidos ha cobrado un interés renovado en estos últimos años”, corrobora Ángel Raya, investigador Icrea del Institut de Bioenginyeria de Catalunya. “Hasta que no hemos identificado estas células, no hemos podido empezar a trabajar con ellas. Pero es un campo de investigación que ahora está avanzando con gran rapidez”.

### Cómo se originan las enfermedades.

Si la mayoría de nuestras células son efímeras, argumenta Batlle, difícilmente podrán acumular las mutaciones genéticas necesarias para originar un cáncer: aunque estas células efímeras adquieran alguna mutación, pronto serán eliminadas y sustituidas por otras células libres de mutaciones. Sin embargo, si las mutaciones se producen en las células madre de los tejidos, podrán perpetuarse y acabar originando un cáncer. Hasta aquí la teoría.

las madre. No hay nada demostrado, es algo que habrá que estudiar”, advierte el investigador del IRB. Pero “no podemos excluir que las enfermedades neurodegenerativas, o bien la arteriosclerosis, entre otras, estén relacionadas con las células madre”.

**Nuevas terapias.** “La investigación sobre células madre está revolucionando la medicina moderna”, coincide Thomas Graf, del Centre de Regulació Genòmica. Pero los tratamien-



JEFF MILLER / AP / ARCHIVO

Investigación con células madre en la Universidad de Wisconsin (EE.UU.)

### Los científicos han visto que algunos cánceres sólo pueden originarse a partir de células madre

En la práctica, “se ha observado que algunos cánceres de colon sólo pueden generarse a partir de células madre; también se ha observado que lo mismo ocurre en algunas leucemias, y hay indicios de que distintos tipos de cánceres de piel, de mama y algunos tumores cerebrales tienen su origen en células madre”, explica Batlle, que investiga el papel de estas células en el cáncer de colon.

Más allá del cáncer, “cualquier enfermedad ligada al envejecimiento podría estar relacionada con defectos en la capacidad regenerativa de las célu-

tos de medicina regenerativa para curar enfermedades como la diabetes, el parkinson o la insuficiencia cardíaca, pese a las expectativas creadas, “no serán un resultado inmediato”, explica Graf.

“Nos encontramos con dificultades técnicas importantes que hay que resolver”, explica Batlle. Por ejemplo, cómo hacer llegar las células al lugar apropiado para que regeneren un tejido dañado. O cómo conseguir que formen una estructura tridimensional igual que la del órgano original. Y después está el problema de la seguridad: ya que las células madre tienen el potencial de dividirse indefinidamente, habrá que asegurarse de que no generarán cánceres en lugar de curar enfermedades. “Las dificultades técnicas son enormes, pero resolverlas es cuestión de tiempo —sostiene Batlle—. La hoja de ruta está trazada”.

que “lo primero que hay que hacer es reproducir los datos en otros laboratorios” para que estas células madre puedan emplearse con fines médicos.

El equipo de Harvard tiene previsto repetir la investigación en animales distintos de ratones antes de ensayar en personas un tratamiento basado en células madre pulmonares. “Lo probaremos en un modelo animal grande en un futuro próximo. Es un paso necesario antes de plantearse un ensayo clínico en personas”, ha declarado Piero Anversa, director de la investigación, por correo electrónico.

Otra cuestión que habrá que estudiar, añade Anversa, es cuál es la mejor manera de obtener las células madre de los pacientes y de volver a administrárselas tras haberlas multiplicado en el laboratorio. La inyección directa de las células en los pulmones que se ha empleado en la investigación con ratones podría resultar poco práctica en personas. Como alternativas, el equipo de Harvard contempla la posibilidad de administrar las células mediante una broncoscopia —que permite acceder con un tubo delgado al interior de los pulmones— o por inhalación con un spray nasal.