

12 DE OCTUBRE DE 2003

## Duda sobre estudios de plasticidad de células troncales adultas

En un estudio que cuestiona la plasticidad de las células troncales adultas, investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) y sus colegas de la Universidad de California, en San Francisco, han demostrado que las células adultas de la médula ósea pueden fusionarse en el cuerpo con células cerebrales, cardíacas y hepáticas.

Debido al fenómeno de fusión parecería que las células troncales de la médula ósea se alterarían a sí mismas para convertirse en células maduras de otros tejidos, cuando de hecho no lo están haciendo, según dice uno de los autores senior del estudio, el investigador del HHMI, Sean J. Morrison, de la Universidad de Michigan.

---

**"Los científicos deben ser precavidos al utilizar células adultas de la médula ósea en ensayos clínicos diseñados para generar células nuevas en otros tejidos."**

— Sean J. Morrison

---

Los investigadores publicaron sus resultados el 12 de octubre de 2003, en la versión electrónica de la revista *Nature*. Los estudios fueron realizados en colaboración con los científicos, Manuel Alvarez-Dolado y Ricardo Pardo, en los laboratorios de Arturo Alvarez-Buylla, en la Universidad de California, en San Francisco, y de Morrison, en la Universidad de Michigan. Otros coautores se encuentran en la Universidad de Valencia, en España, en la Universidad de Dusseldorf, en Alemania, y en el MIT.

La habilidad de las células de la médula ósea para contribuir en niveles muy bajos a otros tejidos había sido interpretada anteriormente como una indicación de que estas células tenían la plasticidad de hacer células nuevas en otros tejidos. Como resultado, se han iniciado ensayos clínicos en los cuales se han inyectado células de la médula ósea en el músculo cardíaco con el intento de estimular la formación de células nuevas en el músculo del corazón después de un ataque cardíaco.

Los nuevos resultados indican que la médula ósea contribuye a otros tejidos fusionándose con células preexistentes en lugar de formar células nuevas. Este resultado sugiere que los científicos deben ser precavidos al utilizar células de la médula ósea adultas en ensayos clínicos diseñados para generar células nuevas en otros tejidos. Sigue siendo incierto si la fusión de células sanguíneas con células de otros tejidos puede contribuir a la supervivencia o a la regeneración de células en esos tejidos. Los investigadores enfatizan que sus resultados resaltan la importancia de continuar la investigación con células troncales embrionarias y adultas.

Las células troncales son células progenitoras inmaduras que tienen el potencial teórico de diferenciarse originando células adultas de muchos tipos. Los científicos creen que podría ser posible introducir células troncales para regenerar daños en el cerebro, la médula espinal, el corazón, el hígado y otros tejidos. Hay muchos tipos distintos de células troncales adultas que se pensaba generaban células de distintos tejidos -por ejemplo, se pensaba que las células troncales que forman la sangre sólo hacían células sanguíneas. Sin embargo, se ha observado, mediante estudios realizados durante los últimos cuatro años, que las células de la médula ósea contribuyen a tejidos que no están relacionados, como el corazón, haciendo que algunos científicos creen que las células troncales adultas pueden madurar en células especializadas de tipos de tejidos sin relación, mediante un proceso conocido como “transdiferenciación”. De este modo, por ejemplo, las células hematopoiéticas, o células troncales sanguíneas, podrían dar lugar a neuronas maduras, o viceversa, si fueran puestas en el ambiente apropiado.

“El concepto de transdiferenciación ha sido importante porque artículos en importantes revistas, publicados durante los últimos años, han sugerido que existe un amplio potencial para la transdiferenciación de las células troncales en varios tejidos distintos”, dijo Morrison.

“Y estos resultados fueron la base de las discusiones políticas contra el uso de las células troncales embrionarias. Algunos críticos de esta investigación sostenían que si las células troncales adultas realmente tuvieran plasticidad de desarrollo, no habría necesidad de trabajar con células troncales embrionarias”, dijo.

Otros estudios plantearon la posibilidad de que la fusión celular podría explicar la aparente “plasticidad” que se observa en las células troncales. Morrison, Alvarez-Buylla y sus colegas se propusieron desarrollar una técnica que podría determinar directamente y de forma inequívoca si la fusión celular realmente ocurría *in vivo*.

Su metodología consistía en instalar en las células sanguíneas un tipo de interruptor genético, llamado Cre, que tenía la capacidad de activar otro gen “reportero” cuya actividad se podía detectar por mediante una característica tinción azul de los tejidos. Este gen reportero está normalmente desactivado en las células de distintos tejidos. De este modo, sólo cuando las células se juntan y se fusionan, la proteína Cre puede acceder al interruptor y activar la expresión del gen reportero azul indicador.

En experimentos iniciales *in vitro*, Alvarez-Buylla y sus colegas mostraron evidencia clara de que el sistema funcionaba y que la señalización tenía lugar cuando ocurría la fusión celular.

Luego, los investigadores de ambos laboratorios comenzaron experimentos para determinar si la fusión celular ocurría en ratones vivos. En esos experimentos, trasplantaron células de la médula ósea que contenían la proteína Cre a ratones en los cuales las células endógenas de la médula habían sido eliminadas por medio de irradiación. Esos ratones tenían, en todo el cuerpo, células con el gen reportero que se podía activar con Cre.

“En estos ratones, encontramos de forma consistente una pequeña cantidad de neuronas azules en el cerebro, los hepatocitos del hígado y las células del músculo cardíaco del corazón”, dijo Morrison. Muchas de estas células azules tenían dos o más núcleos, lo que confirmaba aún más que habían sido formadas por medio de la fusión.

En experimentos adicionales, Morrison y sus colegas insertaron células de la médula ósea que contenían el activador genético bajo el control de un ADN que hacía que sólo se expresara en las células sanguíneas de ratones con el gen reportero. Los resultados sugirieron que la fusión celular ocurría entre células sanguíneas y células de otros tejidos.

Alvarez-Buylla y sus colegas fueron más allá y realizaron experimentos, usando el indicador, que estaban diseñados para detectar la transdiferenciación en las células de ratones. Utilizaron un segundo gen reportero en células de la médula ósea que no dependía de la fusión, y no encontraron ninguna evidencia de que las células de la médula ósea se transdiferenciaran en células cerebrales, cardíacas o hepáticas.

Según Morrison y Alvarez-Buylla, sus resultados alertan a investigadores que ya han comenzado ensayos clínicos en los cuales insertan células de la médula ósea en tejidos cardíacos dañados, para intentar regenerar el músculo sano.

“Nuestros resultados presentan una señal de advertencia sobre el rápido inicio de ensayos clínicos en base a la asunción de que la transdiferenciación es el mecanismo por el cual las células troncales dan lugar a otros tipos de células”, dijo Alvarez-Buylla. “Nuestro artículo sugiere que afirmaciones anteriores sobre la transdiferenciación se podrían explicar por fusión celular”. Los científicos dijeron que no pueden descartar que la transdiferenciación pueda tener lugar, pero que no vieron ninguna evidencia de la misma en su sistema experimental.

De cualquier modo, según Morrison, los resultados acentúan la importancia de utilizar una amplia gama de estudios para determinar las propiedades de las células troncales. “Investigadores de células troncales responsables han sostenido todo este tiempo que era importante que la investigación continuara tanto con células troncales embrionarias como con células troncales adultas”, dijo. “Y pienso que estos resultados apoyan aún más esa idea al proporcionar evidencia de que se ha sobrestimado la plasticidad de las células troncales

adultas.

“En este artículo describimos un método relativamente simple para buscar evidencia de fusiones directamente. Y espero que estudios futuros sobre transdiferenciación utilicen métodos como éste para determinar si la contribución de la médula ósea bajo otras condiciones también se podría explicar mediante fusión”, dijo Morrison.

Según Alvarez-Buylla, los resultados de ambos laboratorios también son significativos porque podrían revelar un nuevo mecanismo biológico. “Aunque esto sigue siendo bastante especulativo, la fusión celular podría ser un fenómeno fisiológico relevante”, dijo. “A pesar de que los investigadores han utilizado por mucho tiempo la fusión celular como herramienta experimental para explorar la influencia relativa del citoplasma de una células sobre el núcleo de otra, nunca sospecharon que la fusión ocurriera naturalmente”, dijo Alvarez-Buylla.

“Es posible que la naturaleza utilice la fusión celular para permitir que células tales como neuronas con núcleos dañados obtengan núcleos donados de células sanguíneas que se fusionen con ellas. Este puede ser un mecanismo de rescate para células que ya han vivido mucho y que no tienen otra alternativa para evitar la muerte”. Alvarez-Buylla y Morrison ahora utilizarán su método de detección de fusión para buscar fusiones en otros tejidos y para determinar si, en efecto, el proceso cumple una función de rescate de células dañadas.

No obstante, se requiere de investigación adicional en modelos animales para determinar si se puede obtener alguna posible ventaja terapéutica de la fusión celular. Hasta que se entiendan mejor las consecuencias de la fusión celular entre las células sanguíneas y las células de otros tejidos, Alvarez-Buylla y Morrison instan a la precaución de realizar ensayos clínicos que involucren la inyección de células de la médula ósea en otros tejidos para promover la reparación.