

CELULAS MADRES – STEM CELLS

Dr Francisco Parera Deniz
Bioquímica Natalia Prósperii
Pablo Franzetti Genis

¿ Qué Son las células madres ?

Tienen capacidad tanto para renovarse como para diferenciarse.

La auto renovación es la capacidad de dividirse y generar una nueva célula madre con las mismas cualidades que la célula de origen primitiva.

La diferenciación es la capacidad de transformarse desde su estadio inicial hacia un determinado tejido (sanguíneo, neurona, espermatozoide, hepatocito, células musculares cardíacas, endotelio etc.).

¿Cuántos son los Tipos de células madres?.

Los Criterios para su clasificación son: a) el origen o fuente de obtención b) su capacidad y potencia para diferenciarse y dar origen a un determinado tejido.

a) EL ORIGEN o FUENTES de OBTENCION permite separar a las células madres embrionarias de las células madres adultas.

Las células madre embrionarias, provienen del embrión y son capaces de generar TODOS los tejidos y tipos celulares. Se encuentran en pequeños grupos (20 y 30 células), que entre los 5 ó 6 días después de la fertilización se encuentran en el embrión en estadio de blastocisto. Este es el primer momento del desarrollo en el que se puede encontrar células con estas características.

Las células madre adultas son capaces de generar MUCHOS de los tejidos y células del organismo, como por ejemplo las células madre de la médula ósea, de la sangre, de la cornea, del tejido adiposo, mesenquimáticas, endoteliales, del sistema nervioso entre otras, pero no todos los tejidos como la anterior.

b) LA CAPACIDAD Y POTENCIA PARA DIFERENCIARSE Y DAR ORIGEN A UN DETERMINADO TIPO DE TEJIDO.

Pueden ser Totipotentes ya que son capaces de generar cualquier tipo de célula o tejido del organismo.

Pluripotentes capaces de generar células del tipo de tejido de los cuales pertenecen. Por ejemplo las células madres hematopoyéticas, son encargadas de generar los distintos tipos de células de la sangre (glóbulos rojos, blancos, plaquetas) y del sistema inmunológico. En cambio las células madres mesenquimáticas, se encargan de generar las células de los tejidos del aparato locomotor como ser, el músculo, hueso, cartílago, tendón y ligamentos.

EN Suma: *Los distintos tipos de células madre según su origen y según su potencia para diferenciarse, no son independientes. Se puede decir que cuanto más*

cercana a la célula originaria sea la célula madre, más potente será su capacidad de dar origen a mayor cantidad de distintos tipos celulares.

Células madres de la Médula Ósea

Las células madre de la médula ósea han sido utilizadas durante casi 20 años para realizar los llamados "transplante de médula", particularmente en *enfermedades de la sangre como algunas leucemias y/o ciertas enfermedades autoinmunes.*

Por ejemplo la leucemia, es debida a un descontrol de las células madres sanguíneas que producen gran cantidad de glóbulos blancos (leucocitos). El transplante de células de la médula ósea tiene entonces el objetivo de dar origen a nuevos leucocitos sanos que reemplacen a los patológicos. La médula ósea cumple esa función durante toda la vida (aún en estado de salud), ya que deben repoblar permanentemente a estas células de la sangre, que mueren en poco tiempo y deben ser reemplazadas.

En caso de que el paciente reciba el transplante de otra persona, debe ser tratado para evitar el rechazo, que es más frecuente en éstas que en el caso de células de la sangre del cordón umbilical.

Células madres de sangre del Cordón Umbilical

Desde hace aproximadamente 10 años, las células de la sangre del cordón umbilical del recién nacido, están siendo utilizadas en lugar de las de médula ósea. Ellas tienen capacidad para reemplazar a otras células dañadas y actuarían como un "seguro biológico". Poseen un número importante de células madres hematopoyéticas (CD 34), pero tienen baja posibilidad de multiplicarse y ser más efectivas. Las células madres mesenquimáticas aunque en menor cantidad son capaces de multiplicar su número rápida y eficazmente in Vitro, por lo que abren una mayor expectativa para su utilización en el futuro.

Ventajas y desventajas de las células de la sangre del cordón umbilical en relación con las de la médula ósea

Las **ventajas** de la sangre de cordón umbilical son la amplia disponibilidad, fácil recolección y menor frecuencia de rechazo. La posibilidad de congelarlas en el momento del parto y criopreservarlas es hoy una realidad positiva. De esta forma, podrán eventualmente ser utilizadas para un transplante del propio niño quien en su momento fue donante y en caso de ser receptor de sus propias células el tratamiento para evitar el rechazo, no sería necesario o sería mínimo.

Las **desventajas** más importantes de la utilización de células hematopoyéticas del cordón umbilical en relación con las de la médula ósea son la poca cantidad de células obtenidas y su baja disponibilidad al momento de realizar un tratamiento. Si bien las células hematopoyéticas pueden multiplicarse lo hacen con poca eficiencia para lograr un tratamiento óptimo. Estudios aún experimentales, hacen que la posibilidad de tratar con células de diferentes individuos (Banco de células) tiene la posibilidad de incrementar el número de células transplantadas y mejoren los resultados. En Argentina hay un desbalance entre la capacidad de recibir de recibir sangre de cordón y posibilidad de criopreservarla (1% de la oferta potencial) (1 - **MEDICINA FETAL Vol 2, Nro 1, Año 2006. Dr Lucas Otaño y Dr Pablo Argibay**), .

Usos y aplicaciones de las células madre de cordón umbilical.

La posibilidad de que un niño desarrolle y requiera el trasplante de células madres hematopoyéticas es de 1 en 2000 ((2 -Hayani et al. *Pediatrics* 2007;119:296-300). i

En 1988 se realizó el primer trasplante exitoso de células de sangre del cordón umbilical de un recién nacido a su hermano al que se le había diagnosticado Anemia de Falconi (3- *Gluckman et al. New Engl J Med* 1989;321::1174-78)

Hoy, se han realizado exitosamente miles de trasplantes y la mayoría de los cuales fueron heterólogos o sea de un dador no relacionado.

Gran parte de la literatura no científica, o sea de divulgación general, ha presentado a las células madres de cordón como una suerte de panacea que a corto plazo será capaz de curar un sinnúmero de enfermedades.

Lo cierto es que muchas de las enfermedades que se propone curar con ellas, son hipótesis teóricas, por lo que urge la necesidad de estudios experimentales controlados para ser respaldados por la evidencia científica.

Gran cantidad de estudios clínicos randomizados están en etapa experimental (incompletos) y no se puede sacar conclusiones válidas.

Otros estudios han sido realizados en animales y han generado expectativas de curar una gran cantidad de patologías cuando se usan células madres del cordón umbilical, como lo publica Copelan (4 - *Copelan Engl J Med*.2006;354:18132-26.). Dentro de ese listado se incluyen 17 tipos de cánceres y 12 otras enfermedades (la mayoría patologías de la sangre).

El futuro potencial de las Células Madres Adultas en Medicina Regenerativa es alentador para el tratamiento de las siguientes enfermedades. En la tabla las mostramos con su correspondiente cita bibliográfica.

PATOLOGÍAS	BIBLIOGRAFÍAS
5 - Accidentes cardiovascular infarto cerebral	5 - Chen J LI et al. <i>Stroke</i> 2001;32:1005-1011.
6,7 - Infartos cardíacos.	6- Bang OY, Lee JS et al. <i>Ann Neur</i> 2005;57(6):874-82. 7- Furfaro EM, et al. <i>Curr Vasc Pharmacol</i> 2007;5(1):27-44.
8,9 - Enfermedad de Parkinson	8 - Bonner Weir S, et al <i>Nat Biotechnol</i> 2005;23:857-61. 9 - Gupta A, et al.<i>Neurosurg Clin N Am</i> 2007 Jan;18(1):129-42.
10 - Diabetes y Hepatopatía Crónica	10 - Levicar N, et al. <i>Handb Exp Pharmacol</i> 2007;180:243-62.
11,12 - Alzheimer	11 - Marutle A. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 2007 jul 24;154(30):12506-1 12 - O 'Bien TA, et al. <i>Med J Aust.</i> 2006 Apr 17;184-88:407-10.
13 - Distrofia muscular.	13 - Dezawa M et al. <i>Science</i> 2005;309:314-17.
14 - Esclerosis	14 - Saccardi R et al. <i>Blood</i> 105:2601:2607.
15 - Enfermedades Hepáticas	15 - Bonner Weir S et al. <i>Nat Biotechnol</i> 2005;23:857-861.
16 - Enfermedades de la columna vertebral.	16 - Taskinen N et al. <i>Cancer</i> 2007 Jul 15;110(2):442-51.

17 - Leucemia Mieloide Aguda	17 - Schmid C, et al. Med Klin (Munich) 2007 Apr 15;102-4:317-23.
18 - Cáncer de ovario	18 - Szotek PP et al. Proc Nat Acad Sci USA 2006 Jul;103(30): 11154-59.

EN SUMA: Muchos de los estudios realizados hasta la fecha están en etapa experimental por lo que las conclusiones aún no tienen el respaldo de la evidencia comprobada, pero con las nuevas líneas de investigación que se están desarrollando aumentan las expectativas de éxito. Urge la necesidad de estudios experimentales controlados para respaldar con la evidencia, un marco aún teórico. El futuro es muy promisorio.

Publicaciones

Otra información que avala el optimismo es el haber buscado en la biblioteca electrónica de PubMed publicaciones sobre "stem cells" (buscadas en el título). Ellas se multiplicaron por 15 en los últimos 20 años. Con información recolectada el 29 de agosto del 2007, en el quinquenio 2002-2006 hubieron 7.966 publicaciones con "stem cells" en el título. Entre el 1997-2001, 2443, entre 1987-1991, 722 y entre 1982-1986, 551.

Etapas para la Crioconservación

RECOLECCION de la sangre del cordón umbilical se realiza en el momento del parto utilizando una bolsa de extracción de sangre con anticoagulante, en circuito estéril y cerrado. Un volumen entre 100 y 120 cc serían necesarios para mayor recuperación de células madres.

PROCESAMIENTO

- Su objetivo es a través de la reducción del volumen de sangre recolectada optimizar el almacenamiento.
- Durante el mismo, se efectúan estudios de control de calidad siguiendo estándares internacionales, para detectar enfermedades infectocontagiosas y/o contaminación bacteriana. El uso de sistemas cerrados automatizados minimizan esta posibilidad.
- Las determinaciones que se realizan sobre la muestra procesada es el recuento de glóbulos blancos totales (leucocitos), recuento de células nucleadas, recuento de células mononucleadas (linfocitos y monocitos), porcentajes de células hematopoyéticas (CD 34+) y viabilidad celular. Luego se almacenan.

CRIOCONSERVACION – Se realiza con equipos computarizados de descenso de temperatura programada y almacenada en nitrógeno líquido a – 196°. El control debe ser exhaustivo para evitar variaciones de temperatura que puedan alterar la viabilidad celular.

Pregunta Frecuente

Muchas preguntas se hacen los profesionales y público en general, pero una interrogante clave es ¿cuánto tiempo pueden mantener sus funciones las células madres debidamente crioconservadas?. Se estima que las células mantienen su funcionalidad por más de 15 años (**1 – Kobylica P. Transplantation. 1998;65(9):1275-1278**).

Resumen e Interrogantes

Publicadas por el Servicio de Obstetricia del Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental del Hospital Italiano de Buenos Aires (**1 - MEDICINA FETAL Vol 2, Nro 1, Año 2006. Dr Lucas Otaño y Dr Pablo Argibay**) l o que transcribimos.

- La sangre contenida en el cordón umbilical y la placenta en el momento del parto es un material biológico de gran valor médico en la prevención de la anemia infantil y como fuente de stem cells (SC).
- El destino apropiado de la misma no tiene aún una respuesta única.
- Parece probable que el desarrollo Científico y Biotecnológico permita en un futuro cercano optimizar todo el potencial de esta sangre.

Textual " Dr. Lucas Otaño, Pablo Argibay"

