

AGUAD, UN PROCESADO QUE ELIGE JUECES.
La Justicia ratificó una causa en su contra. Reclaman que sea apartado del Consejo de la Magistratura

Cuota: \$ 900 IVA. Número: 146. ISSN: 0012. Ciudad Federal: CBA, Mar del Plata, Córdoba y Santa Fe: \$ 10,70. Resto del país: \$ 13,70. Revista: \$ 10,70. Club de Members: \$ 4. C. Recargo: \$ 0,50.



vein ti tres



Investigación

BUITRES

La conexión local

La retención de la Fragata Libertad en Ghana destapó una increíble trama que cruza a megafondos rapaces con jefes de la Armada, abogados influyentes, el gobierno británico, economistas de la City y políticos argentinos. Cómo se urdió la insólita conspiración y el fallido apriete al Gobierno.



Células madre. Cómo se aplica en el país la revolucionaria tecnología del Nobel de Medicina

Veintitrés en Santiago. La historia de quienes se resisten a abandonar sus tierras



CÓMO SE APLICA EN EL PAÍS LA TECNOLOGÍA DEL NOBEL DE MEDICINA

LA REVOLUCIÓN QUE VIENE

La reprogramación permite lograr células madre a partir de una pequeña porción de piel. El método y las posibilidades en investigación. El proyecto PLACEMA y los obstáculos.

Por Raquel Roberti

roberti@veletres.com

Tres milímetros de piel, un pequeño rasguño, una nádería, es lo que se necesita para "reprogramar" las células y convertirlas en células madre o pluripotenciales, es decir, con habilidad para convertirse en células de cualquier tejido del organismo. Las posibilidades que abre este descubrimiento—premiado con el Nobel de Medicina, otorgado a John Gurdon y Shinya Yamanaka—son extraordinarias: desde entender el proceso de las enfermedades hasta probar nuevas drogas, siempre en el campo de la investigación. Y aunque todavía no puede aplicarse a la clínica médica, no hay duda de que es un punto de inflexión. Tal como se entusiasma el bioquímico Fernando Pitossi, investigador del Conicet y de la Fundación Instituto Leloir, "hasta ahora teníamos el gran éxito del trasplante de células madre de médula ósea para enfermedades de la sangre, pero esto abre la terapia a los 200 tipos de células que existen en el organismo. Me suena a revolución".

Las células madre son un campo médico y científico muy prometedor, en el que miles de investigadores internacionales trabajan para descubrir cómo desde esa célula se desarrolla un organismo completo y de qué manera las células sanas reemplazan a las dañadas en el momento adecuado. Descubrirlo permitiría aplicar terapias celulares para tratar enfermedades, lo que se conoce como medicina regenerativa.

Hay tres tipos de células madre: adultas, embrionarias y las reprogramadas o pluripotenciales inducidas (iPps, por su sigla en inglés). Las adultas se encuentran en un tejido determinado (cerebro, médula, sangre periférica, vasos sanguíneos, músculo esquelético, piel e hígado); las embrionarias provienen de embriones jóvenes y pueden convertirse en cualquier tipo de célula del cuerpo. Las iPps fueron descubiertas por el ganador del Nobel Shinya Yamanaka y tam-

bién tienen la capacidad de convertirse en células de cualquier órgano o tejido. Esta tecnología de reprogramación es la que permite la afirmación de Pitossi en cuanto a una revolución en la medicina, que se motorizará en el país a través del proyecto que dirige, la Plataforma de Cé-

"HASTA AHORA SE TRABAJABA CON MODELOS ANIMALES, NO EXISTÍA ESTA BASE CELULAR PARA ESTUDIAR ENFERMEDADES. NO ES UNA PUERTA QUE SE ABRE, ES UN PORTÓN ENORME", DICE FERNANDO PITOSI.

las Madre Reprogramadas Humanas (PLACEMA), financiada por el Ministerio de Ciencia y Tecnología y conformada por la Fundación Instituto Leloir (FIL), la Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI) y el laboratorio Veinfar. El objetivo de PLACEMA es brindar servicios a la comunidad médica

EL MÉTODO PARA REPROGRAMAR CÉLULAS

- Se toma una muestra de piel de tres milímetros.
- Se introducen cuatro genes en las células de piel, para que se transformen en células madre o pluripotenciales.
- Mediante un proceso químico o por introducción de otros genes, se originan otras líneas celulares, por ejemplo, neuronas.
- El proceso demora tres meses.

y científica, que les permitan avanzar en la comprensión de enfermedades hasta ahora de difícil alcance, como el Parkinson o el Alzheimer, ya que no puede tomarse una muestra del cerebro, o en las investigaciones sobre tratamientos y drogas.

El proceso para obtener células iPps es sencillo. Aquellos tres milímetros de piel contienen células, los fibroblastos, a las que en laboratorio se incorporan cuatro genes, denominados Myc, Oct4, Sox2 y Klf4. Estos genes de nombres extraños dan marcha atrás al reloj celular y transforman esas células de piel en unas muy similares a las embrionarias. Una vez que alcanzan ese estado, los investigadores pueden generar mediante procesos químicos un determinado tipo de células, por ejemplo, neuronas, hepáticas o cardíacas, entre otras.

Si bien es posible lograr lo mismo partiendo de otras células adultas, se privilegian las de piel porque son de fácil acceso. Sin embargo, Pitossi—ganador del premio Guggenheim en 2008 en Neurociencias—comenta que se intenta "con otra fuente accesible, como las células de sangre, en colaboración con un instituto de California, Estados Unidos, que si tenemos éxito podría transferir la tecnología a la Argentina". ¿Cuál es el sentido de reconvertir células? Poder estudiar, por citar un caso, el comportamiento de las neuronas de un paciente, algo que hasta ahora resultaba imposible, ya que no se puede extraer una muestra del cerebro. Los neurólogos trabajaban, hasta el descubrimiento de esta tecnología, con imágenes y con las dificultades que eso presenta.

—¿Qué seguridad hay de que esa neurona tendrá el mismo comportamiento en laboratorio que en el organismo?

—Eso fue lo primero que se testó; que las células que se obtienen con este proceso tengan características de la enfermedad. De veinte modelos que se probaron, dieciséis



resultaron positivas y no sólo de enfermedades neurológicas. En general, si el problema es genético, se mantiene. La incertidumbre surge en las enfermedades donde la causa obedece a factores externos, como el ambiente o algún otro fenómeno.

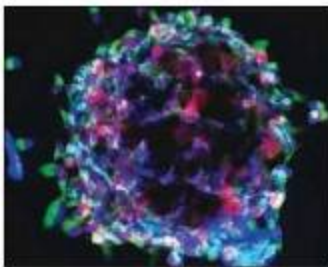
-A veces las enfermedades de raíz genética tardan en declararse, ¿qué pasa en el laboratorio?

-No se puede predecir a priori que las células funcionarán como modelo de la enfermedad, pero en general cumplen con alguna de las características. Tampoco hay que desear que trabajamos en cultivo con tiempos que no son los de las enfermedades, tratamos de acercarnos a la realidad lo más posible. Pero la realidad termina siendo un ensayo clínico donde se interviene al paciente a partir de la información que se consiguió con este modelo. Hasta ahora se trabajaba con modelos animales, epidemiología y estudios farmacológicos, no existía esta base celular para estudiar enfermedades. No es una puerta que se abre, es un portón enorme.

Una abertura que facilitará, entre otras



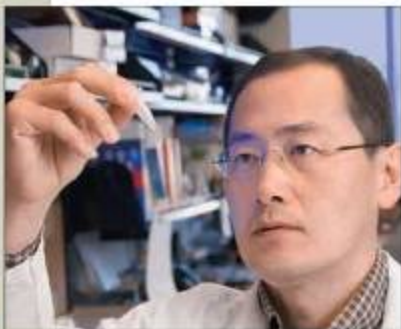
PROMISORIO. La investigación en células madre abre las posibilidades a las terapias regenerativas para enfermedades como Parkinson o Alzheimer.



cosas, chequear en laboratorio drogas para una determinada enfermedad y analizar si un paciente responde mejor que otro ante ella. Un camino que lleva a la medicina personalizada, el mejor tratamiento para cada paciente, que tiene una barrera económica concreta, sobre todo en países del tercer mundo, como este.

Por eso una de las líneas de acción de PLACEMA será crear un banco de células: "Muestras que representen a la población del país, para tener estudiado cómo podrían reaccionar frente a un fármaco en cuanto toxicidad antes de que esa droga entre a un ensayo clínico. Ya no sería una medicina personalizada sino abrir los estudios a la gran población".

De concretarse, para lo cual falta cerrar alianzas con otras instituciones, se reducirían los estudios previos en animales y se aceleraría el pasaje a un ensayo clínico o se evitarían aquellos que terminarían en fracaso. "Las estadísticas en ese sentido -dice Piressi- son bastante alarmantes: hay miles de compuestos que entran en ensayos y se aprueban sólo dos, sobre todo en la fase



donde se mide la eficacia. Son varios cientos de millones de dólares que se desperdician, porque las drogas no llegan a las farmacias". El organismo que autoriza los tratamientos y los ensayos clínicos con células madre en el país es el Incucai. En la actualidad hay tres ensayos aprobados, sobre una veintena presentados, de tratamiento con células

madre autólogas (del propio paciente). Uno se relaciona con los accidentes cerebrovasculares (ACV) que llevan adelante FLENI y CEMIC, en colaboración con siete hospitales brasileños. "La evidencia preclínica —comenta Gustavo Sevlever, neurólogo, director de Investigación y Docencia de FLENI y miembro de la Comisión Asesora de Terapias Celulares y Medicina Regenerativa del Ministerio de Ciencia— indica que no se produce la reposición de las neuronas que murieron sino que las afectadas que aún están vivas reciben mayor protección". Los otros dos ensayos aprobados se relacionan con lesiones en el cartilago de la rodilla y tratamiento de quemaduras severas.

PLACEMA comenzará a brindar sus servicios en enero del año próximo y ya tiene pedidos de áreas académicas en espera, sobre todo para estudiar enfermedades neurológicas y cardíacas, donde se registra el mayor desarrollo. La Plataforma, en realidad una asociación sin fines de lucro, no tiene investigaciones propias, aunque sus integrantes mantienen los grupos y líneas

PREMIO A LA CONSTANCIA

Al británico John Gurdon (en la foto, a la izquierda), un profesor de biología le dijo que su interés por ser científico era "ridículo" porque no comprendía las nociones básicas de la materia. El japonés Shinya Yamanaka (a la derecha) no necesitó de palabras ajenas y *motu proprio* decidió que no tenía talento para la cirugía ortopédica, campo en el que había decidido incursionar. Ninguno de los dos bajó los brazos y este año compartieron el Premio Nobel de Medicina por haber descubierto que las células adultas, como las de piel, pueden "reprogramarse" para que se asimilen a las embrionarias, con capacidad para transformarse en células especializadas de tejidos y órganos. Gurdon, de 79 años, concretó, a mediados de los '60, un experimento hoy convertido en clásico de manual: reemplazó células del óvulo de una rana con el núcleo de una célula de renacuajo. Obtuvo así el primer clon del renacuajo. Pero quedaba por resolver cómo esa célula adulta había podido "retroceder" para dar lugar a un embrión. Yamanaka, de 50 años y actual director del Centro para la Investigación y la Aplicación de Células IPS de la Universidad de Kioto, anunció la respuesta en 2006: con células de piel de ratones identificó los cuatro genes que logran esa reconversión. El premio que recibieron está dotado con 1,2 millones de dólares.



ENTUSIASMO. Fernando Peces, investigador del Instituto Celor, sueña con que los avances tecnológicos lleguen a la clínica.

investigativas por separado. Pitossi, por ejemplo, dirige el Laboratorio de Terapias Regenerativas y Protectoras del Sistema Nervioso en el FIC, donde trabajan con esta tecnología desde hace dos años, para estudiar a partir de las Ips el síndrome de Parkinson, específicamente una mutación que ocasiona inflamación cerebral, y un tipo de epilepsia en colaboración con el Hospital Ramos Mejía.

El científico no puede estimar el tiempo faltante para que esa revolución que imagina se haga realidad, pero afirma que las investigaciones avanzan más rápido de lo imaginado, entre otras cosas porque cayeron barreras de competencias y hay un esfuerzo internacional por llevar adelante un campo de acción tan prometedor como el de células madre. "Pensé que no iba a llegar a verlo, pero si me da la salud del promedio de la población, ahora creo que sí. El tema es pensar si son 50 o si son 10 años. El objetivo actual es llegar al ensayo clínico y a partir de allí son diez años más para alcanzar un tratamiento establecido como el de

EL IMPACTO EN LA SOCIEDAD

Del mismo modo que los familiares de un enfermo se encuentran en la disyuntiva entre no hacer o intentar lo imposible, aunque sea experimental, los científicos enfrentan la dificultad de comunicar los avances en el campo de la investigación y al mismo tiempo advertir que no son de aplicación inmediata ni general en el ámbito de la medicina. "Hay una idea de que las células madre son como balas mágicas, que hacen lo que uno quiere y curan todo; ojalá fuera así pero todavía queda mucho tiempo de investigación", señaló Pitossi. Es comprensible la actitud de las familias, porque ellas no tienen tiempo, pero esa vulnerabilidad es lo que aprovechan muchas clínicas para lucrarse.

De acuerdo con el investigador, en esas instituciones aplican células madre extraídas de la médula ósea, un proceso que está aprobado para tratar enfermedades de la sangre, como leucemia, pero no para otras, lo cual puede generar nuevos y más serios problemas al enfermo. Hay muchos casos documentados, por ejemplo, el de un hombre a quien inyectaron células madre de médula ósea directamente en el riñón, lo cual causó hemorragias internas y formación de tumores en el lugar de la aplicación. O el de un niño enfermo de ataxia telangiectasia, a quien aplicaron células madre fetales en el cerebro, ocasionando la formación de dos tumores cerebrales sin resolver la ataxia.

"Son experimentos con gente", afirmó Pitossi, "no hay forma menos cruda de decirlo. En una clínica de China, donde el ministerio de salud comunicó que estos tratamientos no están aprobados, ofrecen curar 35 enfermedades con las mismas células madre, incluida la caída de cabello". En cuanto a las posibles mejoras que podrían presentarse en algunos casos, señaló que "como en general, estos tratamientos se acompañan de rehabilitación, no termina de saberse a causa, y no debemos olvidar el efecto placebo, el deseo de que funcione. En Parkinson, por ejemplo, es muy notable y hay compuestos que no se aprobaron porque la droga mejoraba al paciente en la misma proporción que el placebo".

En el tema no hay una regulación internacional, pero sí preocupación de todos los actores. Por un lado, la Sociedad Científica Internacional (ISSI, por su nombre en inglés) acordó los lineamientos básicos: que la autoridad sanitaria de cada país avale el tratamiento, y que un comité ético independiente comparta ese aval y garantice que no se violen los derechos de los pacientes. El presidente de la ISSI es Shinya Yamamoto, Premio Nobel de Medicina de este año, quien advirtió sobre el peligro de las terapias que no confirmaron su eficacia y seguridad.



médula ósea. Falta mucho, para el ensayo no tanto. Pero si tenemos en cuenta que de una célula de piel en dos meses podemos obtener células cardíacas, ¿no es una revolución?".

Sevlever comparte el entusiasmo de Pitossi y remarca la necesidad de cautela en la apreciación de tiempos con dos ejemplos: "Un año antes de las Ips nadie imaginaba esa posibilidad. En 1975 César Milstein describió los anticuerpos monoclonales y recién hace unos años se utilizan en tratamientos. Es decir, la generación de conocimiento no es lineal".

En este momento, la investigación con Ips enfrenta dos obstáculos fundamentales: "Los cuatro genes que se introducen en la célula—detalla Sevlever—son transportados hasta el núcleo por un virus, que no debe integrarse al ADN. Qué transportador usa-

mos es un tema a resolver. El otro es que uno de esos cuatro genes está relacionado con la generación de tumores, por lo tanto no podríamos aplicarlo en humanos. Sirve para generar células en laboratorio y estudiarlas, pero por ahora esas nuevas células no podrían inyectarse al paciente".

Pitossi agrega que "no hay tratamiento con células madre embrionarias o reprogramadas, son fuentes de otras células. Pero en el caso de las reprogramadas, debemos lograr aislar las nuevas de la madre, que sea pura, porque si la reprogramada original entra al organismo puede causar tumores, ya que no deja de dividirse".

Sin duda, falta mucho para que estos avances tecnológicos puedan aplicarse en el consultorio clínico, pero constituyen un salto cuanti/cualitativo en el área de la medicina. ●



FOTO: SZSODIE, FORNEX