

REPORTAJE: VIAJE A LAS FRONTERAS DE LA CIENCIA

EL TALLER DE TEJIDOS

Caballos de Troya y naves espaciales viajan por la sangre. Ahora ya no se necesitarán células embrionarias para reparar tejidos o construir órganos

MILAGROS PÉREZ OLIVA 27/08/2008

Conocer los mecanismos básicos de la biología ha permitido acuñar un término que todavía suena a ciencia-ficción: la ingeniería de tejidos, la posibilidad de reparar y construir órganos con células del propio paciente.

-No se deje olvidado un pelo, porque podemos convertirlo en un montón de células madre capaces de especializarse en cualquier tejido de su cuerpo. Por ejemplo, en tejido cardíaco.

No es una amenaza. Juan Carlos Izpisúa Belmonte ilustra así la fiebre con la que se trabaja en medicina regenerativa. La fiebre con la que trabaja su equipo o, mejor, sus equipos, porque Izpisúa dirige al mismo tiempo un grupo de investigación en el Instituto Salk de California, y el Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona. El trasiego de personas y de información entre uno y otro es constante. El edificio que ocupan en Barcelona es como un gran barco abierto al mar que merece la pena visitar, pero no es el paisaje el que nos ha traído hasta aquí, sino un trabajo que Izpisúa acaba de presentar en Nueva York.

-¿Qué dice que puede hacer con un pelo que se me caiga?

-Tranquila, era sólo una broma. Hemos conseguido que algunas células de pelo reprogramadas vuelvan a diferenciarse hasta obtener células cardíacas. Y nuestro equipo ha desarrollado una nueva técnica que ofrece mayor eficacia y seguridad en el uso de las células madre obtenidas mediante reprogramación celular.

Atentos a esta palabra porque la reprogramación celular ni siquiera estaba en la agenda científica hace un año. Se incorporó por sorpresa en noviembre pasado. Hasta ese momento se creía que la única forma de poder obtener células madre con las que intentar reparar tejidos era cultivándolas en laboratorio a partir de células embrionarias. Pero en noviembre llegó la noticia que confirmaba un nuevo y espectacular atajo: dos equipos, el de Shynia Yamanaka en la Universidad de Kioto (Japón), y el de James Thompson en la de Wisconsin (Estados Unidos), habían logrado reprogramar una simple célula de la piel y hacerla volver atrás, hasta convertirla en una célula madre capaz de comportarse como si fuera embrionaria. Es decir, capaz de diferenciarse de nuevo en cualquiera de los 220 tipos de células que conforman el organismo humano. ¡Una marcha atrás en la evolución! El hallazgo supone un nuevo cambio de paradigma: ya no se necesitarán células embrionarias para reparar tejidos o construir órganos. Fin de la polémica. Servirá cualquier célula del propio paciente. Izpisúa ha hecho un barrido de los distintos tipos de célula y ha encontrado que las más idóneas para la reprogramación, las que pueden dar más células madre en menos tiempo, son los queratinocitos, y el lugar más fácil de obtenerlos, un simple pelo.

-Todo esto es apasionante, pero ¿cuándo podrán realmente reparar tejidos?

-El camino abierto es impresionante, pero para eso aún quedan muchos escollos por superar. El de la seguridad es el más importante. Para introducir las células madre cultivadas en el organismo se ha de utilizar un vector. Hasta ahora se han utilizado diferentes virus, pero tienen el inconveniente de que si van a parar a una zona del cromosoma en la que hay genes activadores de la proliferación celular, pueden provocar un tumor. Nosotros utilizamos un virus del sida atenuado y lo que ahora presentamos es una técnica especial que lo hace más seguro.

Penetrar en el interior de la célula de forma controlada es el mayor reto, no sólo de la medicina regenerativa sino de la medicina en general y de la oncología en particular porque, si eso fuera posible, ya no sería preciso matar moscas a cañonazos como ocurre ahora con la quimioterapia, que además de matar a las células tumorales mata también a todas las que se dividen deprisa. Hasta ahora se han utilizado virus para penetrar en las células, pero son peligrosos, de manera que cientos de equipos trabajan en diseñar materiales que cumplan la misma función.

Hoy ya es posible imaginar una medicina personalizada en la que los médicos introducirán en nuestro cuerpo pequeñas naves espaciales, dotadas de un programa inteligente que las hará ir allí donde está el tumor o el tejido infartado que reparar, y depositar en ella su carga, ya sea un medicamento o una célula madre.

Nanotecnología, ésa es la palabra, y para conocer su alcance vamos a visitar a Ernest Giralt, catedrático de la Universidad de Barcelona y jefe del programa de Química y Farmacología Molecular del Institut de Recerca Biomédica de Barcelona.

-¿Cómo de pequeñas han de ser esas naves?

-Pues si han de penetrar en una célula, no más de unos pocos nanómetros. Y como sabe, un nanómetro es la mil millonésima parte de un metro. Para que se hagan una idea: un nanotubo sería cien mil veces más pequeño que el diámetro de un pelo.

-Es difícil imaginar cómo se puede trabajar en esas dimensiones.

-Con microscopios muy especiales. El objetivo es crear lanzaderas capaces de penetrar en el interior de la célula. Ahora la membrana celular es una barrera; de hecho, el 70% de los fármacos actúan fuera de la célula. Lo que pretendemos es diseñar auténticos caballos de Troya que permitan la liberación controlada de fármacos.

-¿Y de qué están hechas esas naves?

-Se pueden utilizar diferentes materiales. Las nuestras son de oro.

-¿De oro?

-Sí, partículas de oro 4.000 veces más pequeñas que el diámetro de un pelo. ¿Sabe que el oro, a ese tamaño, ya no es amarillo?

-¿No?

-No. Es rojo. Porque ha perdido una propiedad del plasma superficial. En realidad es una paradoja: han de ser partículas tan pequeñas que puedan atravesar las barreras biológicas, pero lo suficientemente grandes como para llevar carga en su interior.

-¿Y cómo consiguen que vayan adonde ustedes quieren?

-Las *decoramos* con sustancias que puedan atravesar las barreras biológicas, por ejemplo, un anticuerpo o un péptido. En nuestro caso, utilizamos partículas de oro *decoradas* con un péptido. Y nuestro objetivo son los depósitos de proteína amiloide. Como sabe, la formación de aglomerados de proteína amiloide es lo que causa Alzheimer. En pruebas de laboratorio, hemos comprobado que al calentar las partículas con microondas el calor del oro se disipa, los depósitos de proteína se disuelven y se puede restaurar la función neuronal.

El desafío es enorme. Porque para que esos caballos de Troya puedan penetrar en un cerebro enfermo de Alzheimer han de atravesar la barrera hemato-encefálica, algo muy difícil. En eso trabaja el equipo de Robert Langer, premio Príncipe de Asturias 2008, así que volvemos al MIT donde, justo hace dos meses, Francesco Stellacci ha anunciado la creación de una nanopartícula sintética capaz de entrar en la célula sin romperla. La partícula es de oro y es capaz de atravesar la membrana celular sin hacer un agujero ni dañarla porque entra con un péptido.

Robert Langer nos recibe en su despacho. No hay mesa, sólo un tablero pegado a la pared y unas cuantas sillas dispuestas en círculo, señal inequívoca de que las reuniones aquí son muy, muy rápidas. En el capítulo que dedicaremos al MIT volveré a hablarles de Langer, pero ahora vamos al grano:

-¿Cuáles son sus objetivos inmediatos, profesor Langer?

-Como sabe, intentamos conjugar la investigación básica con las aplicaciones clínicas. En el primer ámbito, nuestro principal objetivo es crear moléculas seguras y eficaces para transportar fragmentos de DNA o sustancias terapéuticas hasta el interior de las células. También nos planteamos utilizar vectores no víricos en la reprogramación celular, es decir, diseñar nanopartículas capaces de introducir en el organismo de forma segura las células madre obtenidas por reprogramación. Y también intentamos crear nuevas nanoestructuras para facilitar el crecimiento vascular e incluso neurológico en animales con parálisis.

-¿Han conseguido resultados concretos?

-Hemos creado unas partículas (*wafers*) que logran traspasar la barrera hemato-encefálica y pueden penetrar directamente en las células de un tumor cerebral. Este tratamiento ha sido ya aprobado. Hemos demostrado que la liberación localizada y controlada de fármacos puede funcionar en tumores cerebrales y de la médula espinal, y ahora estamos intentando desarrollar nanopartículas específicas para el cáncer de próstata. Pero en teoría, si logramos la partícula y el sistema de aproximación adecuados, deberían funcionar en cualquier tipo de cáncer. Ése es nuestro propósito.

-¿Cuáles son los obstáculos?

-El principal es que hay unas células que se llaman macrófagos, que pueden absorber las partículas y evitar que alcancen el objetivo. De modo que las partículas han de tener dos dispositivos, uno para evitar los macrófagos y otro para asegurar que se dirigen a las células que queremos y no a otras.

Como habrán visto, la biología, la ingeniería y la medicina avanzan de la mano en diferentes frentes. Y se espera una eclosión en pocos años. Y todo esto viene del descubrimiento de la estructura del ADN. Cuando en mayo de 2001, Francis Collins y Craig Venter presentaron la secuencia completa del primer genoma humano, habían pasado 48 años desde que James Watson y Francis Crick publicaran, en un artículo en *Nature* de apenas 900 palabras, la famosa estructura en forma de hélice.

Hasta ahora se han completado los genomas de ocho personas.

Por 50.000 dólares (33.000 euros) puede usted conseguir que le deletreen el suyo. Eso es lo que ha costado descifrar el de James Watson. Lo interesante de este genoma, presentado en abril pasado, no es tanto conocer la carga genética del famoso Nobel (aunque su estudio tal vez algún día pueda explicarnos por qué tiene cierta propensión a la frivolidad y la misoginia), sino el hecho de que se ha logrado en apenas dos meses lo que en el primer genoma costó más de diez años.

Éste es el tipo de aceleración que vive hoy la ciencia.

© **Diario EL PAÍS S.L.** - Miguel Yuste 40 - 28037 Madrid [España] - Tel. 91 337 8200
© **Prisacom S.A.** - Ribera del Sena, S/N - Edificio APOT - Madrid [España] - Tel. 91 353 7900