

VERSIÓN EN CASTELLANO DE

EVIDENCE-BASED COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE

Las células madre y las CAM

Autor: Edwin L. Cooper
Laboratory of Comparative
Neuroimmunology, Department of
Neurobiology, David Geffen School
of Medicine at UCLA, University of
California, Los Angeles, California
90095-1763, USA

Tipo de artículo: Editorial

Referencia del artículo original:
Edwin L. Cooper. Stem Cells and
CAM. Evid. Based Complement.
Altern. Med., June 2006; 3: 167 –
16

Link al artículo original (en inglés):
<http://ecam.oxfordjournals.org/cgi/reprint/nel023v1>

Publicado originalmente en: eCAM
2006 3(2):167-169;
doi:10.1093/ecam/nel023

Journals Subscription Department
Oxford University Press
Great Clarendon Street
Oxford, OX2 6DP, UK
Tel: +44 (0)1865 353907
Fax: +44 (0)1865 353485

Consejo Editorial de eCAM
www.oxfordjournals.org/ecam/edboa.rds.html

© The Author (2006). Published by Oxford
University Press. All rights reserved.
(c) Los Autores (2007) En Castellano

The online version of this article has been published under an open access model. Users are entitled to use, reproduce, disseminate, or display the open access version of this article for non-commercial purposes provided that: the original authorship is properly and fully attributed; the Journal and Oxford University Press are attributed as the original place of publication with the correct citation details given; if an article is subsequently reproduced or disseminated not in its entirety but only in part or as a derivative work this must be clearly indicated.

For commercial re-use, please contact
journals.permissions@oxfordjournals.org

CÉLULAS MADRE, MEDICINA REGENERATIVA Y EVOLUCIÓN

Las células madre son un área muy en boga dentro del campo biomédico internacional. Este hecho es especialmente patente en California, donde a principios del 2006 se celebró la conferencia sobre tecnología y células madre con un interés especial en el envejecimiento. Posteriormente se celebró un simposium en la Universidad de California en la que los profesores e investigadores discutieron la propuesta de investigación en células madre, que había recibido donaciones por valor de 3.000 millones de dólares por parte de los votantes en el año previo (Ref. 1). En este evento, denominado "Células madre: promesas y riesgos en la medicina regeneradora", varios expertos en investigación en células madre debatieron diversos temas, todos ellos con la finalidad de arrojar luz sobre los complejos problemas derivados de la Proposición 71 [Nota del traductor: la Proposición 71, conocida también como la "iniciativa para la investigación en células pluripotenciales (o "Stem Cells", en inglés)", establece que el Gobierno de California financie este tipo de investigación.] El simposium fue organizado por el UCLA Center for Society and Genetics, el UCLA Institute for Stem Cell Biology and Medicine y el UCLA School of Law.

Tan solo 6 días después se produjo un evento similar: el décimo Simposium anual del Cuidado de la Salud de la Universidad de California. Uno de los cuatro ponentes era el Dr. Irving Weissman, director del Institute of Stem Cell Biology and Regenerative Medicine at Stanford University School of Medicine (Instituto para la biología de las células madre y Medicina regeneradora de la Facultad de Medicina de la Universidad de Standford). Para aquellos interesados en la evolución, el Dr. Weissman ha dedicado una gran parte de su carrera al estudio de los orígenes de las células madre en los tunicates (Ref. 2). Un mes después tuvo lugar otro

simposium: "Células madre, vías metabólicas y cáncer: de la biología a la terapia". Los dos temas principales cubrían aspectos de la biología de las células madre en el cáncer, modelos de estudio y enfermedad y de la utilización de vías de células madre como agentes terapéuticos contra el cáncer.

LAS CÉLULAS MADRE EN LAS CAM

En el contexto de la publicación eCAM [Nota del traductor: eCAM es el nombre abreviado de la revista científica "Medicina alternativa basada en la evidencia" en la que se publicó originalmente el presente artículo], CAM significa "terapias alternativas y complementarias". Sin embargo, para servir al propósito de este editorial, nos permitiremos la licencia de utilizar un juego de palabras, según el cual CAM también puede significar membrana corioalantoidea. Pensar en las CAM de esta forma evoca varios posibles significados: a) las células madre y el desarrollo embrionario en sí mismo; b) las células madre y el desarrollo post-embrionario (por ejemplo, ¿pueden las células madre rejuvenecer o regenerar órganos perdidos de forma posterior al desarrollo del embrión en el adulto?); c) las CAM y las células madre. El primer punto se relaciona con la tesina del master que realicé, en el cual aislé un conjunto de otocistos de embriones de pollo (es decir, las células a partir de las cuales se desarrolla el sistema auditivo) y las implanté en la membrana corioalantoidea de embriones adultos (Ref. 3). La parte más difícil del experimento fue el aislamiento de estas pequeñas células y su mantenimiento en condiciones estériles hasta verterlas sobre la membrana corioalantoidea, que es una membrana extraembrionaria muy vascularizada. Prácticamente cualquier tipo de células, tejidos u órganos puede estar apropiadamente vascularizado y continuar diferenciándose y desarrollándose o, en el caso de estructuras completamente desarrolladas, disfrutar de un breve período de mantenimiento gracias a la sangre

procedente de la membrana corioalantoidea. Por supuesto, el embrión de pollo que hace de huésped continúa su desarrollo, de forma que es esencial realizar transferencias seriadas o, en el caso del aparato auditivo embrionario (que es el que nos ocupa), parar el proceso, abrir el huevo y encontrar una oreja completamente diferenciada, con canales semicirculares y ramas de los dos nervios que la inervan. Posteriormente, todavía embriagado por la excitación inicial, sugerí esta técnica para mi querido amigo Harold C, Slavkin, decano de la USC School of Dentistry. Él intentó el mismo procedimiento con tejido dentario y, por supuesto, logró un alto nivel de diferenciación (Ref. 4).

LAS CÉLULAS MADRE Y LA REGENERACIÓN DE EXTREMIDADES

Todavía fascinado por las células madre pluripotenciales y por lo que son capaces de hacer en el ambiente o contexto apropiado, me embarqué en un posible proyecto de tesis doctoral en la Universidad de Brown (1959-63). Con el profesor R. J. Goss como supervisor, aprendí sobre las capacidades regeneradoras únicas de algunos anfibios con cola (salamandras), que son capaces de regenerar practicante cualquier componente de su cuerpo (Ref. 5). Desde la antigüedad se conoce que si retiramos una de las extremidades de una salamandra, la herida no solamente se sana de una forma espectacular, sino que aparece de forma gradual un blastema, que es un conglomerado de células madres que pueden volverse a diferenciar y regenerar o reconstruir o reemplazar (aparentemente desde cero) ciertos componentes como la epidermis, el tejido colectivo, el músculo, el cartílago o el hueso. Yo pretendía hacer crecer este blastema pluripotencial, precursor universal de los cultivos tisulares, para comprobar si era posible obtener, en efecto, componentes de la extremidad. ¡Vaya quimera! Muy a mi pesar, únicamente obtuve resultados mínimos aunque tentadores, un poquito de cartílago por aquí y por allá, justo lo suficiente como para animarme a proseguir el experimento.

Por desgracia, como estudiante graduado de solo 23 años de edad, sin experiencia en este tipo de cultivos, no

estaba exento de problemas. La evolución y la ontogenia estaban ya listos para esta innovación, como promulgaban los incondicionales de la biología del desarrollo que imperaba en aquella época (principalmente el profesor Paul Weiss de la Universidad Rockefeller, el cual me animó a afrontar este problema) (Ref. 7). Imaginen la cantidad de información y de comprensión que podríamos obtener si fuéramos capaces de cultivar este conglomerado de células de salamandra en la espina dorsal dañada de las salamandras. ¿Acaso no merece la pena intentarlo? Debido a la pluripotencialidad de estas células, parece razonable que podamos utilizar este sistema de la salamandra como un modelo para entender cómo funcionan las células madre adultas cuando se enfrentan a una situación que requiera la regeneración o el reemplazo o la reparación de una parte perdida, ya sea de forma natural o a consecuencia de la experimentación. Lo que yo intenté llevar a cabo (realizar un análisis *in vitro* del blastema que permite a las salamandras regenerar sus extremidades) es un campo todavía objeto de experimentación (Ref. 8,9).

LAS CAM Y LAS CÉLULAS MADRE DE MAMÍFEROS

Ahora me gustaría considerar unos pocos ejemplos que podrían tener mas relación con la revista eCAM, especialmente en nuestra búsqueda de productos naturales y sus efectos sobre las células madre. Roscetti y colaboradores (Ref. 10) han examinado la influencia del extracto metanólico de *Hypericum perforatum* L. y de hipericina, los cuales se han probado de forma experimental para comprobar su efecto sobre el crecimiento de una línea celular de eritroleucemia humana (K562). Este trabajo confirma el interesante papel que juega el *Hypericum perforatum* en la terapia anticancerígena, a la vez que supone un apoyo importante a la hipótesis de que existen otros agentes aparte de la hipericina que están presentes en el extracto total y que actúan de forma separada o combinada para impedir el crecimiento del tumor celular. Ferraz y colaboradores (Ref. 11) realizaron un cribaje de extractos metanólicos crudos de 6 especies de *Hypericum* que crecían en el sur de Brasil (*Hypericum caprifoliatum* Cham.

& Schlecht., *Hypericum carinatum* Griseb., *Hypericum connatum* Lam., *Hypericum myrianthum* Cham. & Schlecht., *Hypericum polyanthemum* Klotzsch ex Reichardt y *Hypericum ternum* A. St. Hil.) con la finalidad de evaluar su actividad antiproliferativa frente a dos líneas celulares (la línea HT-29 de células de carcinoma de colon humano, y la línea H-460 de células de carcinoma pulmonar tipo células no pequeñas). Las partes mas activas fueron las que contenían los hexanos obtenidos de *H. caprifoliatum*, *H. myrianthum* y *H. ternum*. Utilizando un producto diferente, Gao y colaboradores (Ref. 12) encontraron que el extracto etanólico de *G. psilostachys* inhibe la proliferación de las células K562 e interrumpe la dinámica normal de los microtubulos durante la mitosis.

En relación al sistema nervioso, Hostanska y colaboradores (Ref. 13) han descrito la capacidad del *Hypericum perforatum* y de la prociamidina polifenólica B2 (PB-2) para inhibir el crecimiento de las células de leucemia K562 y U937, de las células de glioblastoma cerebral LN229 y de los astrocitos normales humanos. Los efectos anticancerígenos del *Hypericum perforatum* y su cooperación sinérgica con el HY en la inhibición del crecimiento tumoral hacen de la hierba de San Juan una opción interesante en el cáncer, que requiere de la realización de mas estudios *in vitro* e *in vivo*. Finalmente, Bouhon y colaboradores (Ref. 14) examinaron la diferenciación neural en células madre embrionarias murinas en un medio definido químicamente. La diferenciación neural en este medio definido químicamente no tuvo lugar como simple mecanismo por defecto, sino que se observó que era dependiente de una serie de señales endógenas y que podía ser bloqueada añadiendo BMP4 y LiCl para estimular la activación de un complejo grupo de proteínas denominado WNT. La diferenciación neural se vio inhibida mediante la antagonización de la actividad endógena del animal.

¿CAM o CAM?

Bien, ahora juntemos la primera CAM (membrana corioalantoidea de los embriones de pollo, que es un lugar en el cual las células madre pueden crecer

y diferenciarse) y las células del blastema (células madre de salamandras adultas) añadiendo las nuevas terapias complementarias (CAM) y las células madre. ¿Qué encontramos aquí? ¿Es posible tejer una malla que englobe estos dos tipos de CAM y las células madre? ¿Ha sido lo anterior un simple e inocente juego de palabras? Ciertamente, por mencionar solo unos pocos ejemplos la publicación eCAM viene siendo puntera en la consideración de las células madre desde el punto de vista de la evolución, así como de las células primitivas (Ref. 15, 16), los efectos moduladores de ciertas plantas (Ref. 17, 18), productos naturales para la salud (Ref. 19) así como hierbas y células madre ematopoyéticas (Ref. 20).

Según Ventura (Ref. 21):

La medicina basada en la evidencia está cambiando el análisis de enfermedades independientes por una evaluación integrada de la persona enferma. La medicina alternativa y complementaria (CAM) ofrece

múltiples enfoques holísticos, incluyendo la osteopatía, homeopatía, quiropraxia, acupuntura, medicina fitoterapéutica y energética y meditación, todas ellas con un impacto potencial en la mayoría de las enfermedades del ser humano. Cada vez es más evidente que la acupuntura es capaz de modificar la expresión de diferentes genes encargados de codificar las endorfinas, así como la expresión de los genes que codifican factores de transcripción cruciales en la homeostasis celular. Se ha descubierto que los campos magnéticos de frecuencia extremadamente baja comprometen a las células para su posterior desarrollo hacia células miocárdicas en las células madre embrionarias murinas, lo que sugiere que la energía magnética podría dirigir la diferenciación de las células madre hacia determinados linajes celulares (fenotipos) sin ayuda de la tecnología de transferencia de genes. Este hallazgo podría abonar el camino hacia nuevos enfoques en la ingeniería y la regeneración de tejidos. Diversos extractos de ginseng han mostrado la capacidad de modular el crecimiento y

diferenciación de células pluripotenciales, así como efectos de curación de las heridas y antitumorales a través de actividades opuestas sobre el sistema vascular, despertando la hipótesis de que ciertos compuestos antiguos podrían ser utilizados como nuevas vías de curación en la terapia celular. Estas observaciones, así como la sutil interrelación existente los diferentes sistemas de terapias complementarias (CAM) sugiere que las diferentes modalidades de CAM podrían influir profundamente en la señalización en transcripción de la homeostasis celular. Este tipo de percepción ofrece promesas para una nueva era para las CAM, y despierta la necesidad documentar de forma reproducible las respuestas biológicas a los compuestos y estrategias utilizados por las CAM. Con esta finalidad, la genómica y proteómica funcional, así como la comprensión de las redes de señalización celular, podrían contribuir de forma importante al desarrollo de una medicina alternativa y complementaria molecular basada en la evidencia. ◀

REFERENCIAS

- Tseng W, Taylor S. Delving into stem cells. *UCLA Daily Bruin*, February 6, 2005.
- Laird DJ, De Tomaso AW, Weissman IL. Stem cells are units of natural selection in a colonial ascidian. *Cell* 2005;123:1351-60. Erratum in: *Cell* 2006;124:647-8.
- Cooper EL. Differentiation of the chick otocyst on the chorioallantoic membrane. Atlanta University: MS Thesis, 1959.
- Slavkin HC, Bavetta LA. Odontogenesis in vivo and in xenografts on chick chorioallantois—I. *Arch Oral Biol* 1968;13:145-54.
- Goss RJ. *Adaptive Growth*. London: Logos Press Ltd, 1964.
- Cooper EL. Culture of the regeneration blastema from salamanders. Brown University, 1959, unpublished results.
- Weiss P. *Principles of Development*. New York: Henry Holt and Co., 1939.
- Prince DJ, Carlone RL. Retinoic acid involvement in the reciprocal neurotrophic interactions between newt spinal cord and limb blastemas in vitro. *Brain Res Dev Brain Res* 2003;140:67-73.
- Brockes JP, Kumar A. Appendage regeneration in adult vertebrates and implications for regenerative medicine. *Science* 2005;310:1919-23.
- Roscetti G, Franzese O, Comandini A, Bonmassar E. Cytotoxic activity of *Hypericum perforatum* L. on K562 erythroleukemic cells: differential effects between methanolic extract and hypericin. *Phytother Res* 2004;18:66-72.
- Ferraz A, Faria DH, Benneti MN, da Rocha AB, Schwartsmann G, Henriques A. von Poser GL. Screening for antiproliferative activity of six southern Brazilian species of *Hypericum*. *Phytomedicine* 2005;12: 112-5.
- Gao X, Zhang G, Zhou M, Luo D, Li B. Antiproliferative activity of *Goldfussia psilostachys* ethanolic extract on K562 leukemia cells. *Fitoterapia* 2004;75:639-44.
- Hostanska K, Reichling J, Bommer S, Weber M, Saller R. Hyperforin a constituent of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) extract induces apoptosis by triggering activation of caspases and with hypericin synergistically exerts cytotoxicity towards human malignant cell lines. *Eur J Pharm Biopharm* 2003;56:121-32.
- Bouhoun IA, Kato H, Chandran S, Allen ND. Neural differentiation of mouse embryonic stem cells in chemically defined medium. *Brain Res Bull* 2005;68:62-75.
- Müller WEG, Batel R, Schroeder, Müller IM. Traditional and modern biomedical prospecting: part I—the history: sustainable exploitation of biodiversity (sponges and invertebrates) in the Adriatic Sea in Rovinj (Croatia). *Evid Based Complement Altern Med* 2004;1:71-82.
- Cooper EL, Schaefer DW. Bone marrow restoration of transplantation immunity in the leopard frog *Rana pipiens*. *Proc Soc Exp Biol Med* 1970;135:406-411.
- Han Y, Son SJ, Akhalaia M, Platonov A, Son HJ, Lee KH, Yun YS, Song JY. Modulation of radiation-induced disturbances of antioxidant defense systems by ginsan. *Evid Based Complement Altern Med* 2005;2:529-36.
- Hajto T, Hostanska K, Berki T, Pál linka's L, Boldizsa'r, Ne'meth P. Oncopharmacological perspectives of a plant lectin (*Viscum album agglutinin-I*): overview of recent results from in vitro experiments and in vivo animal models, and their possible relevance for clinical applications. *Evid Based Complement Altern Med* 2005;2:59-67.
- Haddad PS, Azar GA, Grom S, Boivin M. Natural health products, modulation of immune function and prevention of chronic diseases. *Evid Based Complement Altern Med* 2005;2:513-20.
- Kiyohara H, Matsumoto T, Yamada H. Combination effects of herbs in a multi-herbal formula: expression of juzu-taiho-to's immunomodulatory activity on the intestinal immune system. *Evid Based Complement Altern Med* 2004;1:83-91.
- Ventura C. CAM and cell fate targeting: molecular and energetic insights into cell growth and differentiation. *Evid Based Complement Altern Med* 2005;2:277-83.