

El catedràtic de biologia cel·lular de la Universitat de València José Manuel García Verdugo ha publicat a 'Nature' que les cèl·lules mare de la medul·la òssia es fusionen amb les del fetge, el cor i el cervell. Això obre la possibilitat de noves teràpies per a cors danyats per un infart o malalties com el Parkinson o l'Alzheimer.

Tal vegada, les cures inexplicables que a vegades es donen i que semblen obra d'un miracle no obeeixen tant a la intercessió del pare Vicent com a la de la mare fusió espontània. Pura especulació, no obstant això, i posats a elucubrar, l'estudi realitzat pel catedràtic de biologia cel·lular de la Universitat de València José Manuel García Verdugo i pels professors de la Universitat de Califòrnia Manuel Álvarez Dolado i Arturo Álvarez Buylla, publicat en l'últim número d'una revista tan poc afecta als miracles com *Nature*, convida a imaginar que així podria ser. Aquests investigadors han demostrat que les cèl·lules mare de la medul·la òssia de ratolins sans es fusionen espontàniament amb cèl·lules del fetge (hepatòcits), del cor (múscul cardíac) i del cervell (neurones Purkinje). Això podria significar que les cèl·lules de la medul·la òssia que circulen pel cos

fetge destrossat per l'alcohol –per posar-ne només alguns exemples–, per sanar-les.

Això és, a hores d'ara, ciència-ficció; en qualsevol cas, com afirma el professor García Verdugo, "és menys ciència-ficció que fa uns mesos, quan no s'havia demostrat que es produïa la fusió". Afegeix, a més: "Tal vegada les cèl·lules del nostre cos es fusionen en determinades situacions, sanem i no en som conscients. Ara ens queda trobar com es pot potenciar el nombre de fusions." La tasca que els queda no és gens fàcil i hi treballaran amb els mateixos ratolins, portadors de determinats gens complementaris. En aquest cas, però, els lesionaran per veure si a les zones danyades es fusionen més cèl·lules.

Medul·la òssia, font inesgotable. Com assegura José Manuel García Verdugo, gairebé cada mes es publica un

El miracle de la fusió de les cèl·lules mare

humà reben els senyals de "SOS" de cèl·lules moribundes d'aquests tres òrgans i es fonen entre si per aportar-los el que els falta per revisar-les.

El descobriment dels professors obre les portes de la investigació sobre teràpia cel·lular (regeneració de teixits o òrgans amb la implantació de cèl·lules mare). En cas de poder-se desxifrar quins són aquests senyals que reben les cèl·lules de la medul·la òssia, sembla que si realment seguissin aquest procés acudirien a fusionar-se amb neurones malaltes de Parkinson o Alzheimer, o amb cèl·lules d'un cor infartat o d'un

article que aporta una nova localització de cèl·lules mare en adults. No obstant això, fins ara s'ha demostrat que la major font de cèl·lules mare en l'adult es troba als ossos, formant part de la medul·la òssia. Les cèl·lules mare es defineixen com a cèl·lules amb capacitat de divisió i diferenciació cap a múltiples tipus cel·lulars, des de sang fins a múscul.

Encara que la majoria dels estudis sobre cèl·lules mare s'han realitzat en plaques de cultiu al laboratori, García Verdugo comenta que el seu potencial les fa "tremendament atractives" per a

la seua utilització en la regeneració de teixits o òrgans danyats (teràpia cel·lular).

De fet, ja s'han arribat a transplantar a cors humans cèl·lules de medul·la òssia i s'ha observat que els pacients han millorat. No obstant això, també hi ha hagut fracassos; en alguns casos s'han produït arítmies en els pacients, un motiu pel qual García Verdugo es mostra caut respecte a aquests transplants. "Encara falta investigar més sobre els transplants, no ens hem de precipitar. Cal experimentar més en porcs i en micos i esperar a veure les reaccions."

Sobre els terminis de temps perquè aquestes experimentacions siguen una rutina als hospitals, la pregunta de rigor, García Verdugo afirma que pel que fa a la implantació de cèl·lules de la medul·la òssia al cor o al fetge es podria parlar d'aproximadament una dècada, si tot va com ha d'anar. Pel que fa a implantacions rutinàries al cervell humà per combatre malalties com el Parkinson o l'Alzheimer, en canvi, les dates es dilueixen molt més; "No es pot posar data perquè seria donar falses esperances als malalts." Tot i els primers transplants, encara es desconeix el mecanisme d'actuació de les cèl·lules mare en aquests casos.

Diferenciació 'versus' fusió. La confirmació que les cèl·lules mare són capaces de fusionar-se espontàniament amb cèl·lules del cor, del fetge i amb neurones, en animals sans i adults, provoca un canvi conceptual en els camps de la teràpia cel·lular i de la genètica. Fins ara la majoria d'investigadors sostenien que les cèl·lules mare de medul·la òssia es diferenciaven en cèl·lules del cor i del fetge. És a dir, que les cèl·lules de la medul·la òssia substituïen les cèl·lules moribundes. En canvi, les dades de l'equip de José Manuel García Verdugo només parlen de fusió, malgrat que no descarten completament la transdiferenciació (quan una cèl·lula mare es diferencia en cèl·lules de les diferents fulles embrionàries). Això significa que, en fusionar-se, les cèl·lules de la medul·la òssia aporten material genètic nou que podria permetre el rescat de



RAFA GIL

cèl·lules que estan degenerant-se o morint en malalties tan importants com ara el Parkinson o l'infart de miocardi.

Abans que es publicqués l'estudi de Verdugo hi havia algunes sospites sobre el fet que es produïa fusió, però no n'hi havia proves. No obstant això, aquest estiu van sortir publicats a *Nature* dos articles que començaven a aportar-ne. Els investigadors de l'estudi havien experimentat amb uns ratolins als quals els mancava una proteïna al fetge que els provocava la mort. En aquest experiment els van trasplantar cèl·lules de la medul·la òssia i van comprovar que el fetge creixia, que les cèl·lules moribundes petites i deformes es feien grans. Això ho explicaven pel fenomen de la fusió. José Manuel García Verdugo i el seu equip, que duïen tres anys amb la seua investigació, veïen com se'ls estaven avançant per un mes de diferència. Però el seu treball, publicat el 12 d'octubre passat, anava més enllà. Ells han demostrat no solament fusió al fetge, sinó també al múscul cardíac i al cervell.

Com es va fer. La demostració de la fusió cel·lular es va aconseguir mitjançant l'ús de dues línies transgèniques de ratolins normals i sans, però portadores d'uns gens complementaris.

A l'esquerra, José Manuel García Verdugo, i, a la dreta, Manuel Álvarez Dolado. Cada mes es publica un article científic que aporta alguna nova localització de cèl·lules mare en adults.



Manuel Álvarez Dolado i José Manuel García Verdugo amb el metge Juan Antonio Barcia. Tots tres, i Anastasio Montero, promouen la creació d'un centre de teràpia cel·lular a l'Hospital General de València per tal de dur a terme investigació i clínica.

Únicament si les cèl·lules es fusionaven, aquests gens entraven en contacte –si es diferenciaven no–, i aleshores es produïa una reacció química que tenia d'immediat la cèl·lula resultant de la fusió. Es va extraure la medul·la òssia d'un tipus de ratolí i es va trasplantar intraperitonealment al segon tipus de ratolí. Això permetia la distribució de les cèl·lules de medul·la òssia per tot el cos a través del torrent sanguini. En analitzar els ratolins trasplantats es va observar que s'havien teñit hepatòcits (fetge), múscul cardíac (cor) i neurones, per la qual cosa només es podia pensar que s'havien fusionat amb cèl·lules de la medul·la. José Manuel Verdugo apunta que, arribats a aquest punt, es podia pensar en la possibilitat remota que fos un virus el que hagués provocat aquest fenomen. Però aleshores van recórrer a la microscòpia electrònica –àmbit en què José Manuel García Verdugo és un dels millors especialistes– i van veure que les cèl·lules contenien dos nuclis. Quedava així reforçada la idea que s'originaven per una fusió cel·lular.

Embrionàries o d'adult? El catedràtic de la Universitat de València opina que a ningú no se li hauria de prohibir la investigació amb cèl·lules mare embrionàries. Especialment dels embrions que acaben llençant-se al fem perquè ni són trasplantats als ùters ni es congelen.

Malgrat tot, és més partidari que es treballi amb les adultes que no amb les embrionàries per fer trasplantaments. “Falta investigar molt sobre els trasplantaments amb les adultes per introduir-se en les embrionàries”, afirma. Les cèl·lules mare embrionàries són més fàcils de cultivar i més ràpides a l'hora de diferenciar-se que no les adultes. Això és un avantatge, però en canvi tenen el desavantatge que en ser trasplantades a un òrgan del cos humà són rebutjades pel sistema immunològic, que les troba alienes, i el pacient es veu obligat, després del trasplantament, a medicar-se per combatre aquesta rebel·lió immunològica.

El catedràtic de biologia cel·lular de la Universitat de València critica la manca de coordinació que hi ha a l'estat espanyol entre els que treballen en teràpia cel·lular. De fet, García Verdugo és un dels prop de quaranta investigadors que més saben al món i que més han publicat sobre cèl·lules mare, i que com a tals van ser cridats per treballar conjuntament en un centre de la Universitat de San Francisco (Califòrnia). José Manuel García Verdugo, des de fa vuit anys, es trasllada a aquest centre de San Francisco dos mesos cada any per dirigir l'equip centrat en microscòpia electrònica.

García Verdugo defensa la necessitat que s'instal·len unitats de teràpia cel·lular als hospitals, com ja passa en molts països, per investigar i estar preparats per aplicar els nous resultats que sorgeixen en relació amb aquest tema arreu del món. En aquest sentit, estan promovent, tant ell com Manuel Álvarez Dolado, que treballa actualment a València, i els metges Juan Antonio Barcia i Anastasio Montero, la creació d'un centre de teràpia cel·lular a l'Hospital General de València per fer investigació (bàsica) i clínica (amb humans). Un projecte amb el qual s'han compromès la Diputació de València i la Generalitat Valenciana. “Si de sobte a Austràlia descobriren alguna cosa definitiva sobre teràpia cel·lular, ací estariem immediatament preparats per aplicar-la, no hauríem d'esperar anys per dur endavant el miracle”, exemplifica García Verdugo.

Ester Pinter