

Rastreado la Incertidumbre de la Ciencia en Células Cardíacas

Por **NICHOLAS WADE**

En Abril de 2001, los investigadores del New York Medical College y del National Institutes of Health anunciaron prometedoras novedades para cirugías cardíacas y sus pacientes: las células madre de la médula espinal, inyectadas en corazones dañados de ratones, se habían transformado en las células especiales del músculo cardíaco que el cuerpo no puede reemplazar después de un infarto.

Los investigadores mantenían la esperanza que el procedimiento se podría aplicar a los seres humanos de igual forma. Los hallazgos pusieron de relieve una premisa básica de la terapia de las células madre, que funcionará antes que las células y sus sistemas elaborados de control se entiendan completamente - simplemente colocar las células en el lugar correcto del cuerpo, y luego ellas harán lo demás.

Pero cuatro años más tarde, el tratamiento tiene que demostrar de mejor manera si cumplirá su promesa. Y ha causado agudas diferencias en los puntos de vista entre los médicos clínicos en cuanto a si la terapia está lista para ser aplicada a las personas.

Diez ensayos humanos de trasplante de células de médula al corazón fueron completados en diversas clínicas alrededor del mundo, pero solo uno, con resultados positivos. Pero el grado general de mejora en la función cardíaca de los pacientes ha sido modesto. Al mismo tiempo, la investigación original que proporcionó la base para muchos de los ensayos ha estado bajo crítica severa de científicos que han tratado sin éxito de reproducirlo.

El enfoque, si trabaja, sería un ejemplo pionero en la medicina regeneradora, la idea de que la mejor manera de reparar el cuerpo no está en el empleo de fuertes drogas ni el escalpelo del cirujano, pero sí en el propio cuerpo del sistema de células y moléculas señalizadoras. La medicina regeneradora debe trabajar, al principio, como anfitrión de las enfermedades que resulten del envejecimiento de órganos y cuando los tejidos fallan en el mantenimiento del vigor de la juventud. Las dificultades de la terapia de trasplante de células de médula a corazón hacen que no haya lugar a alentar esperanzas para la medicina regeneradora ni implica el fracaso para la investigación de las células madre que financian los proyectos, por ejemplo, a estados como California y Nueva Jersey. Pero ellos, sí sugieren que los tratamientos exitosos de las células madre, o con células adultas, o las derivadas de embriones, pueden requerir muchos años para tener éxito.

La técnica de las células madre provenientes de la médula ósea, ideado por el Dr. Donald Orlic del National Institutes of Health y el Dr. Piero Anversa del New York Medical College en Valhalla, N.Y., fue tomado con dicha esperanza porque prometía satisfacer una acuciante necesidad médica y parecía razonablemente seguro, dado que los pacientes debían ser inyectados con sus propias células. Pero los pacientes ahora son reclutados para por lo menos dos ensayos en los Estados Unidos, uno en el Texas Heart Institute en Houston y un segundo en el Caritas St. Elizabeth's Medical Center en Boston mas otras dos instituciones.

El ensayo de Houston, dirigido por el Dr. James T. Willerson y el Dr. Emerson C. Perin, es consecuencia de una técnica del Dr. Perin, desde Brasil. Aunque los reguladores brasileños permitirían sólo que los pacientes más enfermos puedan ser sometidos a la intervención, dijo el Dr. Perin, había "pruebas significativas" de que el tratamiento funcionaba. Antes de recibir inyecciones de sus células madre provenientes de la médula ósea, la mayor parte de los pacientes estaban postrados o demasiado enfermos para caminar sin esfuerzo. Pero después del tratamiento, él dijo, "algunos pacientes corrían por la playa, uno subió ocho veces la escalera, y uno, que había regresado a su casa para vivir con su madre, volvió a abrir su negocio."

Con la fuerza de estos resultados, la FDA permitió que el Texas Heart de Tejas empezara a alistar pacientes para un ensayo similar. Hasta ahora, ya son 13 los pacientes con enfermedades coronarias terminales que han sido tratados, y todo parece que anda bien. "Estamos estremecidos por lo que hemos visto," dijo el Dr. Willerson acerca de los dos ensayos.

En el St. Elizabeth's Medical Center, el Dr. Douglas W. Losordo ha comenzado a reclutar pacientes y también está gratamente sorprendido de los resultados obtenidos.

"Hay ejemplos dramáticos de pacientes que "deben pasar su tiempo postrados para poder

vivir" dijo el Dr. Losordo. Aunque el estudio sea de carácter ciego, (significando que el médico no sabe cuales pacientes fueron tratados para que sirva como control), el grupo, desde el punto de vista global, está mejor de salud. Un paciente que ha abandonado el estudio - las reglas permiten que los pacientes que no muestran respuesta puedan retirarse después de seis meses - regresó para integrarse al grupo que participan en el proyecto, "sin tratamiento".

Pero aunque los médicos clínicos dicen que ellos se sienten alentados, los investigadores son considerablemente más escépticos. Por lo menos dos laboratorios separados, uno en la Stanford University y otro en la University of Washington en Seattle, han informado el año pasado que ellos habían sido incapaces de repetir el experimento de Orlic-Anversa. Las células madre de la médula ósea, encontraron estos investigadores, no se transformaron en tejido cardíaco. Las pocas que se habían alojado en el corazón se transformaron en células sanguíneas de la manera usual. Los investigadores de Stanford, que incluyeron al Dr. Irving Weissman, un experto pionero en las células madre sanguíneas, advirtió que hasta que la ciencia no entendiera mejor los ensayos clínicos fundamentales, "estos estudios son prematuros y pueden de hecho colocar un grupo de pacientes enfermos en situación de riesgo."

Los clínicos han puesto poca atención a este revés aparente, discutiendo que hay una necesidad urgente de tratar algo que es seguro y quizás hasta bueno, a pesar de que su mecanismo de acción no se entienda completamente.

"Los científicos de las ciencias básicas no ven a los pacientes que morirán, pero yo los tengo que mirar a la cara día a día," dijo el Dr. Perin. "Es ridículo decir que debemos entender los mecanismos moleculares antes de que nosotros podamos tratar de hacer algo." El Dr. Losordo dijo, "Mis pacientes y yo tienen vidas finitas, y las células madre adultas son una respuesta para mí, que está disponible en términos muy cercanos."

Los médicos clínicos dicen que ellos han llegado a la conclusión que la técnica es segura - unos 200 pacientes en el mundo han sido tratados ahora, sin efectos adversos - y que los resultados indican que vale la pena que se continúe con la técnica. Pero los casos individuales, sin embargo siguen apareciendo, golpeando de alguna manera, y pesan menos que en el conjunto estadístico. La mayoría de los estudios demuestran una mejora del 5 por ciento al 10 por ciento de mejora en la función cardíaca, aún cuando no sean cifras demasiado ambiciosas. Esto no desalienta, más bien, dado que la mayor parte de los pacientes estaban muy enfermos. Un grado de mejora de este sistema podría ser, por ejemplo, evitando algún aspecto involuntario del tratamiento. Apenas el acto de inyectar el corazón puede causar inflamación local, esto podría estar conduciendo quizás a una mejor circulación en el área inflamada. Mientras esa posibilidad no haya sido excluida, los clínicos tienen la convicción de que existe algo de una poderosa combinación implícita en células madre de la médula ósea que causan los resultados que se ven.

El Dr. Helmut Drexler, el líder de ensayos clínicos en Hannover, Alemania, dijo el año pasado que si las células madre de la médula ósea fallaban en su conversión en células cardíacas por sí mismas, como los críticos afirman, quizás las células secretaban hormonas que incitaban a la obtención de una respuesta beneficiosa en las propias células del corazón.

Los médicos clínicos, como los que integran los equipos de Texas y Tufts llevan a cabo sus propias investigaciones de laboratorio y esperan descubrir cuál de las varias diferentes clases de células madre son más efectivas en la médula ósea. El Dr. Losordo y su colega el Dr. Young-sup Yoon informó este año que ellos habían aislado una clase especial de células madre de médula ósea que en pruebas de laboratorio pueden transformarse en cada una de las tres clases de las células que construyen el corazón. Esta o alguna otra célula específica madre podría ser un mejor agente para inyectar los extractos crudos de médula ósea, pero los clínicos no se han puesto de acuerdo en un mejor candidato.

Mientras tanto, los investigadores en ciencias básicas tratan de resolver el papel natural de células madre en el mantenimiento del corazón. El Dr. Anversa lleva mucho tiempo defendiendo la creencia de que el corazón posee la habilidad de engendrar las células nuevas musculares, a pesar de su incapacidad aparente de hacerlo así, después de un infarto. Hace cuatro años

describió pruebas de que las células del músculo cardíaco pueden dividirse, contradiciendo el dogma que no se crean células nuevas cardíacas después del nacimiento. Pero si el corazón posee las células madre, su papel parece limitado a ir reemplazando lentamente las células del músculo cardíaco a través de la vida, y no incluye las reparaciones de emergencia después de un infarto.

"Usted no se supone que viva lo suficiente para sufrir un infarto," dijo el Dr. Kenneth Chien, un cardiólogo, investigador en la Universidad de California, San Diego.

La médula ósea puede ser una fuente de células madre para reparar órganos en crisis, inclusive el corazón. Aún si ese es el caso, este sistema, también, falla cuando es necesario operar. Algunos investigadores dicen que ellos piensan que el propio sistema de células madre puede envejecerse y puede perder su eficacia en personas de más edad. Si ese es el caso, podría ser inútil tratar a pacientes de edad avanzada con sus propias células madre, limitando así, posibilidades de terapias nuevas.

"En individuos de más edad, quizás la capacidad regeneradora del pool de células madre, está comprometida" dijo el Dr. Mark Sussman de San Diego State University. El Dr. Sussman espera aumentar el vigor de las células alargando su telómeros, o sea, los segmentos de ADN que se acortan cada vez que una célula se divide y limita a su vez, con qué frecuencia puede hacerlo. Un enfoque bastante diferente es explorado por el Dr. Silviu Itescu de la Universidad de Columbia. En una entrevista con el Dr. Itescu, no sólo puede tener un paciente sus propias células de médula ósea comprometidas por la edad, sino que los trasplantes de médula ósea son demasiado costosos para operaciones comúnmente requeridas. Esto mantiene el objetivo para encontrar una fuente genérica de células más jóvenes que se pueden utilizar para tratar a los pacientes.

Hace cuatro años, el Dr. Itescu y sus colegas encontraron una célula madre de médula ósea que causó proliferación en el corazón de vasos sanguíneos más diminutos, conocido como capilares. Aunque eso pareció prometedor con el tiempo, el Dr. Itescu no avanzó en los ensayos clínicos, diciendo que la mejora era demasiado pequeña. El dice que ahora ha encontrado un tipo más prometedor de célula madre de médula ósea que aumenta las arteriolas, los vasos sanguíneos de un tamaño que los capilares.

Mientras tanto, Dr. Anversa ha repetido su experimento original con los mismos resultados que antes. En un artículo en la publicación, *Circulation Research*, él sugirió que sus críticos habían fracasado en el seguimiento de su procedimiento correctamente realizado y habían sufrido de "incredulidad emocional" - palabras "batalladoras" para un artículo científico - ya que estas células de médula ósea eran capaces de transformarse en células cardíacas. El cree que las células madre nuevas de médula ósea descubiertas por el equipo de Tufts pueden ser la fuente de las células nuevas que él ve para corazones dañados.

Algunos investigadores les dicen a los clínicos, que utilizando un extracto crudo de células de médula ósea, encontrará que es difícil resolver cuál clase de célula madre, si hubiera, tiene efecto beneficioso. "Gastamos mucho tiempo en los ensayos clínicos que son poco probables que nos den respuestas definitivas porque la ciencia no las ha alcanzado todavía," dijo el Dr. Itescu. Pero los investigadores reconocen que ellos pueden aconsejar más a los clínicos que clase de célula madre es el mejor candidato para la reparación del corazón. "La literatura está repleta con contradicciones que han engendrado que se esparza la confusión" dijo el Dr. Orlic. Y el Dr. Sussman llamó a la situación, un "estamos en un pantano."

Quizás no resulte sorprendente que los dos grupos tengan visiones diferentes acerca del calendario probable para que las células madre de médula ósea puedan llegar a ser la terapia uniforme para corazones enfermos.

"Hay un montón de pruebas de que estas células tienen potencial terapéutico," dijo el Dr. Losordo. "A corto plazo, dentro de tres a cinco años, esta terapia estará disponible para tratar a una población grande de pacientes con una enfermedad muy común."

Pero los investigadores temen que los clínicos, en su deseo de ofrecer algo en forma inmediata a los pacientes que se les acaban las opciones, están actuando en forma demasiado apresurada. "Permítanos el hallazgo de la célula correcta primero," dijo el Dr. Chien. Los clínicos se quejan, ya que eso tomará años, dijo, y agregó: "Tienen razón. Tomará años."