



regenerator

Regenerator. La medicina del futuro

Dr. Juan José Sanz Ezquerro

Primer Premio

Biografía. *Licenciado en Ciencias Biológicas, especialidad Bioquímica y Biología Molecular, por la Universidad Autónoma de Madrid (1991). Doctor en Ciencias Biológicas (1996), por la misma Universidad, realizando la tesis doctoral en el Centro Nacional de Biotecnología (CSIC) sobre la replicación del virus de la gripe. Estancia posdoctoral de cinco años en el Reino Unido (1997-2001) donde comenzó a trabajar en Biología del Desarrollo. Regresó a España en el 2002, incorporándose al Centro Nacional de Biotecnología como Investigador Ramón y Cajal del CSIC. Desde el año 2004 es investigador principal de un proyecto financiado por el Ministerio de Ciencia y Tecnología para estudiar la formación de los dedos durante el desarrollo embrionario y su relación con la capacidad de regeneración.*

Parece difícil envidiar la vida de una salamandra, con ese aspecto pasivo y aspirando a lo sumo a luchar un poco contra la corriente del río. Pero tenemos motivos. Estos animales tienen la extraordinaria capacidad de regenerar partes de su cuerpo perdidas o lesionadas. Si se les corta, por ejemplo, una pata, son capaces de volverla a formar de manera perfecta. Sin embargo, los vertebrados superiores, entre ellos el hombre, no poseemos este potencial. Averiguar los mecanismos que permiten la regeneración de órganos y tejidos es uno de los mayores retos de la investigación biomédica en la actualidad. No habría mejor remedio para multitud de enfermedades degenerativas y amputaciones por accidentes que recuperar de forma natural, saliendo de nuestro propio cuerpo, las estructuras dañadas.

Puede que la esperanza de convertirnos en Regenerators no sea tan descabellada. Este ha sido un tema recurrente de la ciencia-ficción. ¿Qué alienígena altamente evolucionado que se precie no posee la virtud de curar rápidamente no sólo heridas simples sino incluso la pérdida de uno de sus brazos en la batalla? Sorprendentemente, estos marcia-

nos suelen presentar un aspecto de batracio. Y es el estudio de estos extraños animales lo que nos puede dar las claves de la utopía regenerativa.

La capacidad de algunos organismos de volver a generar, siendo adultos, partes de su anatomía que han sido amputadas es uno de los grandes misterios de la biología. De esta propiedad hacen gala bastantes invertebrados: desde algunos insectos hasta las esponjas de mar. De hecho, puede que sea lo único bueno de lo que puedan presumir las cucarachas. Los casos más extremos ocurren en platelmintos como la planaria o en la mitológica hidra (en realidad un minúsculo pólipo de agua dulce) donde se puede trocear un individuo y cada parte dará lugar a un nuevo organismo completo.

Pero también ocurre en animales vertebrados. Ya en el siglo XVIII, el italiano Spallanzani describió este fenómeno. Los anfibios urodelos, los que tienen cola (salamandras y sus primos los ajolotes), son capaces de regenerar prácticamente cualquier parte de su cuerpo que sea extirpada o dañada, siempre que no les mate: extremidades, cola, mandíbula, ojos, oídos y hasta el corazón. ¿Cómo lo hacen? ¿Dónde han aprendido este mágico truco? Parece que en realidad la pregunta es más bien cuándo lo olvidamos nosotros.

Seguramente la potencialidad de la regeneración surgió muy temprano durante la evolución. Prácticamente todos los grupos de animales multicelulares contienen al menos una especie con capacidad regenerativa, y es bastante improbable que tantas especies desarrollaran esta cualidad de forma independiente por evolución convergente. Parece más plausible que la presión evolutiva haya actuado sobre los animales para bien mantener o bien perder este antiguo poder. Y en este último caso, ha debido ser a cambio de algo, claro está. Pero ¿qué? Puede que los animales no regeneradores hayamos tenido que sacrificar esta capacidad para dedicar un mayor esfuerzo a la reproducción, empleando nuestras energías en aumentar la descendencia, y por tanto las posibilidades de supervivencia de la especie, a expensas del mantenimiento del propio cuerpo. Mientras tanto, los regeneradores naturales viven felices una tranquila, larga y aburrida vida sin demasiado sexo. Otra explicación, no muy convincente, es la del aumento de complejidad. A mayor especialización de órganos y tejidos sería más difícil reconstruir uno que se perdiera. Pero el caso es que dentro del mismo grupo de animales, igual de complejos por lo tanto, se encuentran especies que pueden regenerar frente a otras que ya no poseen esa capacidad. La respuesta parece ser otra.

El secreto podría residir en el hecho de que regenerar un órgano perdido consiste en realidad en fabricar uno nuevo... otra vez. O sea, en recordar el programa que durante el desarrollo embrionario generó dicho órgano. La clave, por tanto, estaría en poder reactivar dicho programa. Y hay animales que pueden hacer precisamente eso. En el caso de los ajolotes, por ejemplo, esta propiedad parece relacionada con el mantenimiento de un estado larvario de por vida (algo que se denomina en biología neotenia). Esta eterna juventud llevaría asociada la ventaja de la regeneración. Por tanto, lo de volver a ser niño otra vez es un anhelo que podría tener unas implicaciones más profundas que el simple hecho de poder comer golosinas o no tener que ganarse el pan con el sudor de la frente.

El proceso de regeneración tiene dos características importantes. En primer lugar, la capacidad de producir el blastema, una estructura especializada que dirige la formación del órgano perdido. Por otro lado, la memoria, ya que siempre se regenera sólo la parte que falta, y esto implica que las células que van a comenzar la regeneración saben de alguna forma a qué nivel se ha producido la amputación. La regeneración comienza con la formación del blastema, que está relacionada con una importante flexibilidad en el proceso de diferenciación celular. Esta estructura está compuesta por células que se acumulan en el lugar de la herida y que son totipotentes, es decir, son capaces de dar lugar a todo tipo de tejidos, como las células primigenias del embrión. Tras cerrarse la herida, estas células no diferenciadas se dividen para dar lugar a más células y luego comienzan a especializarse para generar las estructuras necesarias: músculo, hueso, tendones... Lo que distingue a los distintos animales regeneradores es el origen de estas células del blastema. En unos casos son células madre pre-existentes que son reclutadas al lugar de la amputación. Es el caso de las planarias, donde este tipo de células están distribuidas por todo el cuerpo y constituyen hasta el 20% del total del organismo. En otros casos, como en la salamandra, son células musculares cercanas a la herida las que, en un sorprendente proceso deconstructivo de marcha atrás, se desdiferencian, adquieren la potencialidad de células madre y regeneran los tejidos. Pero para que la regeneración sea efectiva, las células deben saber qué es lo que deben reconstruir; no sólo dónde fabricar hueso y dónde músculo, sino también qué hueso y qué músculo. Esta información podría estar presente en el entorno de la amputación (en las células próximas que, de alguna manera, la transmitirían a las regeneradoras), o en las propias células madre o desdiferenciadas, por algún mecanismo de memoria molecular aún desconocido. Un abordaje para promover la regeneración en humanos sería conseguir la presencia de células madre en la herida.

Las células madre están de moda hoy en día porque, nunca mejor dicho, lo mismo sirven para un roto que para un descosido. Precisamente tienen esa cualidad: en principio son capaces de generar todos los tipos celulares presentes en un animal. Una posibilidad por lo tanto sería reclutar este tipo de células al lugar de la herida. El problema es que los humanos no disponemos de gran cantidad de células madre totipotentes repartidas por el cuerpo como las planarias. Si bien es cierto que existen las células madre adultas, encargadas de la renovación de los tejidos, éstas se encuentran en escaso número, no son fácilmente reclutables al producirse una herida y además tienen una capacidad de diferenciación limitada, no pudiendo generar todos los tipos de tejido sino sólo un subconjunto. Por eso, una línea de investigación consiste en aislar células madre adultas de un paciente, cultivarlas y expandirlas en el laboratorio, y luego diferenciarlas a tejidos concretos utilizando para ello mezclas específicas de factores de diferenciación. La idea es aplicarlas luego a la zona que queramos reconstruir.

Una alternativa consiste en utilizar células madre embrionarias, las que provienen directamente de los primeros estadios de división celular tras la fecundación del óvulo. Dichas células se pueden obtener a partir de embriones muy tempranos generados en los protocolos de fecundación *in vitro* pero que no llegan a implantarse. Esto plantea graves problemas éticos que dificultan su aplicación aunque ya hay países, incluido España, que han abordado el tema y permiten la investigación con este tipo de células humanas. Un paso más en esta línea sería la clonación terapéutica, consistente en generar embriones a partir de una célula del cuerpo de un paciente y un óvulo que carezca de su propia infor-

mación genética. Las células madre obtenidas a partir de esos embriones serían idénticas a las del individuo, eliminando así el problema del rechazo inmunológico. Una vez más, este abordaje se enfrenta no sólo a retos técnicos sino a problemas éticos que podrían limitar su utilización.

Por ello, algunos investigadores creen que para inducir la regeneración en humanos lo mejor sería poder reproducir los procesos que la naturaleza nos muestra en animales como la salamandra. Para ello habría que comprender cuál es el mecanismo que permite la reprogramación de células adultas ya diferenciadas. Los resultados de trabajos recientes, empleando células musculares del corazón, están comenzando a darnos respuestas prometedoras. Se ha visto que es de capital importancia la función de un gen, llamado *Msx1*, para que se dé la desdiferenciación y la repuesta regenerativa. Este gen es un factor que controla la actividad de otros genes, y cuya función es la de bloquear la diferenciación de las células, manteniéndolas en un estado pluripotente. Como hemos visto, esto es una condición necesaria para la posterior regeneración.

Pero el mayor secreto, el paso que parece ser esencial en cualquier regeneración, es la capacidad de producir un blastema, y esto, como casi todo en la naturaleza, es un asunto de competición. En los animales regeneradores, la formación del blastema es más rápida y eficiente que la formación de una cicatriz como consecuencia de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, en los animales que no pueden regenerar, se activa de forma intensa el proceso de inflamación tras producirse una herida. En él participan macrófagos y otras células inmunitarias y tiene lugar una gran remodelación de la matriz extracelular, teniendo como consecuencia el cierre de la herida y la formación de una cicatriz. Este proceso parece bloquear la formación del blastema. En principio, los genes o moléculas que atenuasen la inflamación o que bloqueasen la remodelación de la matriz podrían favorecer una respuesta regenerativa, al impedir la cicatrización. Quizás la pérdida de la capacidad regenerativa es el precio que hemos de pagar por sanar nuestras heridas de manera rápida y sin infecciones. Cura sana, cura sana... Además, una vez establecido el blastema, parece ser crítica la capacidad de las células de proliferar antes de volver a diferenciarse. Si se bloquea la división celular, la regeneración se ve comprometida y entonces la cicatriz gana la partida.

El futuro de la investigación se centra en dos frentes. Por un lado, la puesta a punto en organismos regeneradores, como los anfibios, de herramientas experimentales ofrecidas por la biología molecular moderna, que antes no estaban disponibles, y que permiten la manipulación de la función de genes concretos (bien añadiéndola, bien quitándola). Por otro lado, el uso de modelos animales clásicos con gran base genética, como el ratón o el pez cebra, que permiten la producción y el empleo de mutantes en genes ya conocidos. En este caso, el esfuerzo se dirige a implementar protocolos de regeneración robustos y reproducibles para usarlos como nuevos modelos experimentales. Es el caso del corazón en el pez cebra y de los dedos en el ratón. No hay que olvidar que uno de los pocos ejemplos de regeneración en humanos es el que ocurre en la punta de los dedos, y eso siempre que la amputación sea a un nivel distal a la última articulación. La ventaja de estos modelos animales es que permiten un análisis genético, de manera que se podrían describir con precisión las vías implicadas en la respuesta regenerativa y soñar con poder aplicar los avances a la medicina algún día.

Si esta difícil aventura tuviera éxito, a Luke Skywalker no habría que hacerle un implante biomecánico la próxima vez que perdiera una mano en la lucha contra el lado oscuro de la fuerza. Y además tendríamos respuesta para el desconsolado poeta de la canción: el “corazón partío” lo puede curar Msx1. ¡Qué poco romántico!