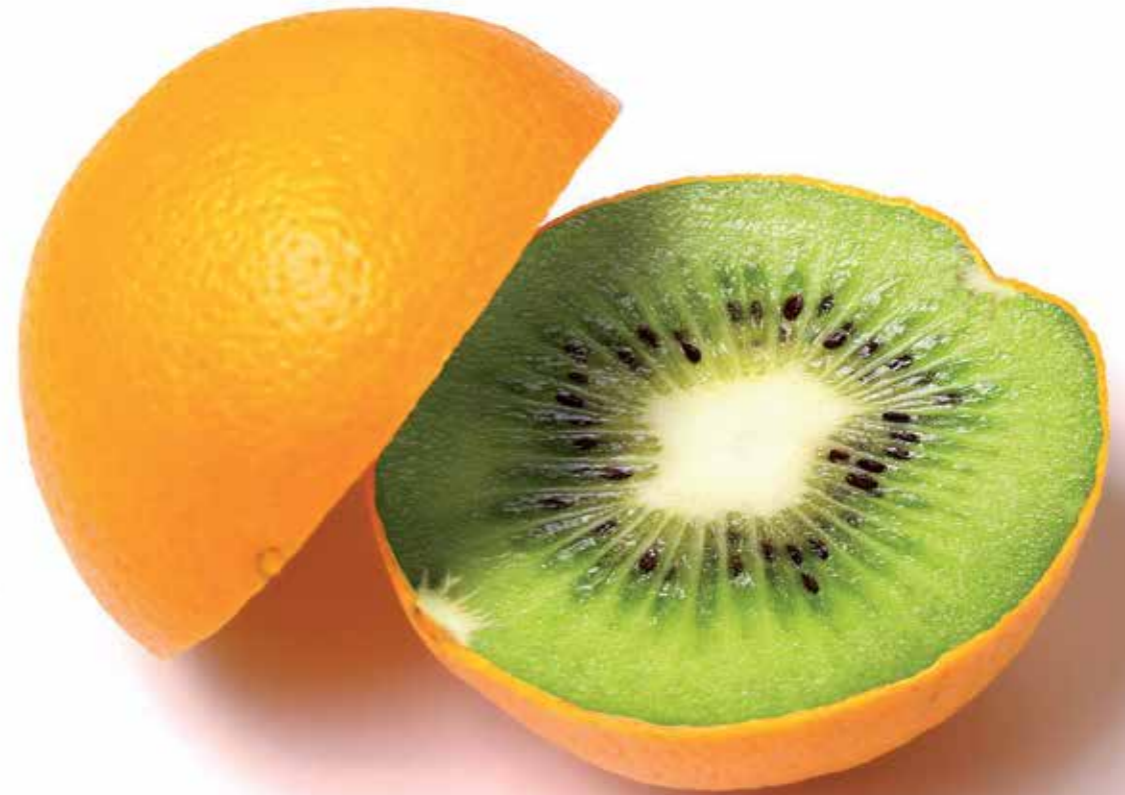


# LA CIENCIA CONQUISTA EL FUTURO

EL DOCTOR **FLEMING** TRABAJABA SIN DESCANSO EN EL HOSPITAL SAINT MARY DE LONDRES CUANDO OBSERVÓ UNA MASA VERDE AZULADA EN LA PLACA QUE ESTUDIABA. ESTUPEFACTO, COMPROBÓ CÓMO AQUEL HONGO, EL *PENICILLIUM NOTATUM*, IMPEDÍA LA PROLIFERACIÓN DE LOS ESTAFILOCOCOS A SU ALREDEDOR. SIN SABERLO, HABÍA DESCUBIERTO LA PENICILINA. DESDE ENTONCES, SU HALLAZGO HA EVITADO MILLONES DE MUERTES, AL IGUAL QUE EL DESARROLLO DE LAS VACUNAS O EL DESCUBRIMIENTO DEL ADN. HOY LA CIENCIA PROSIGUE EL MISMO SENDERO, PERO ¿QUÉ OTROS HITOS NOS DEPARARÁ EL SIGLO XXI?

TEXTO *Francisco Javier Novo, profesor titular de Bioquímica y Genética, y Laura Juampérez [Com 05]*





**S**I EL SIGLO XX FUE EL PERIODO DE la historia donde la ciencia, al paso de la tecnología, avanzó de manera más vertiginosa, el XXI no parece que vaya a quedarse atrás. Para inaugurar el contador de los grandes descubrimientos que han cambiado nuestra vida cotidiana, en 2003 se anunció la lectura completa del «libro de la vida»: el genoma humano. Con un presupuesto de 280 millones de dólares, un consorcio formado por científicos de seis países había descifrado el lenguaje oculto en esa larga cadena con forma de doble hélice donde se insertan nuestros genes —unos 55 000, aunque esta cifra ha variado por las modificaciones en la propia definición de gen—.

**Francisco Javier Novo**, profesor del Departamento de Genética de la Universidad de Navarra, fue uno de los integrantes de aquel grupo de expertos. Transcurridos once años desde entonces, este genetista con alma de divulgador científico aclara que aquel gran paso fue solo el principio: «Lo interesante ha venido después, cuando la comunidad científica ha empezado a formular preguntas que antes ni sospechaba. Algunas han pretendido averiguar por qué nuestro color de ojos es distinto. Otras, la razón genética que origina mayor propensión a sufrir ciertas enferme-

dades». El desafío ingente se encuentra, por tanto, en averiguar qué letras, de las tres mil millones que conforman el genoma, intervienen en esos factores. Despejar la incógnita abriría la puerta a la cura de algunas de las pandemias que asolan al hombre.

De su mano, la Medicina regenerativa augura que las personas que nazcan a finales de este siglo podrían vivir dos o tres veces más que nosotros. «En teoría, multiplicar nuestra esperanza de vida es perfectamente posible siempre que se eliminen las enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como el cáncer, el *alzheimer*, las dolencias cardiovasculares o la diabetes».

En ayuda de este objetivo llegó en 2006 la reprogramación celular, el mayor paradigma del rejuvenecimiento, porque supone borrar la memoria del desarrollo de la célula al poner su contador a cero —al devolverla al estado que solo tienen las células del embrión— y transformarla, si interesa, en cualquier otro tipo de célula, de modo que pueda reparar la función dañada en órganos como el corazón, el páncreas o el riñón.

Todos estos avances, asegura el Dr. **Novo**, ya no pertenecen a la categoría de la ciencia ficción. Se han hecho una realidad de la que este científico habla semanalmente en su blog *acienciacierta.com*. Algunos de sus *post* saltan a las páginas de *Nuestro Tiempo* para anunciar en qué áreas podrían encontrarse los próximos premios Nobel de Medicina, Química o Física.

### CÉLULAS MADRE EL PODER DE LA REPROGRAMACIÓN

En 2006 el científico japonés **Shinya Yamanaka** revolucionó el mundo de la ciencia al conseguir, por primera vez, reprogramar una célula adulta para hacerla regresar al estado que tenía en el embrión (estado que se conoce como pluripotencial, ya que puede dar lugar a cualquier tipo de célula). El avance —que le hizo merecedor del Premio Nobel en 2012— resultó trascendental porque abría un nuevo mundo de posibilidades en el tratamiento y la curación de prácticamente cualquier enfermedad. Al mismo tiempo, su puesta en práctica dejó entrever algunas limitaciones: muy pocas células son capaces de reprogramarse completamente y de hacerlo al mismo tiempo, de modo que cuesta controlar ese proceso.

Este hándicap podría haber llegado a su fin gracias al trabajo de un grupo de científicos israelíes que, según publicó la revista *Nature*, ha logrado elevar la eficacia de la reprogramación casi al cien por cien (es decir, que todas las células que crecen en

un frasco de cultivo sean pluripotenciales en una semana) y que lo hagan al mismo tiempo, solo con silenciar un único gen. Su traslado a posibles tratamientos con células pluripotenciales humanas será la nueva barrera que los investigadores tratarán de rebasar en los próximos años.

La bioingeniería también es un área en expansión en el campo de la investigación con células madre. En concreto, en la búsqueda del impulso que dirija a estas células a la creación de las estructuras en tres dimensiones que puedan dar lugar a órganos artificiales válidos para trasplantes. Nadie imaginaba que la señal para que todas las células se organicen podría venir de una pequeña descarga eléctrica, tal y como ha mostrado *Nature Materials*. La metodología, al parecer, ya funciona con grandes grupos de células y de manera más inmediata tendría otras aplicaciones, como acelerar la curación de las heridas, donde resulta vital que distintos tipos de células migren a la zona dañada.

Conseguir que una célula cambie de función ha constituido otro hito en el área de la Medicina regenerativa. Ejemplo de ello es el trabajo que mostró *Cell Metabo-*

*lism* sobre la transformación de células madre del tejido graso a las que se pudo «engañar» para que se convirtieran en células hepáticas. El estudio confirmó que esa grasa «extra» puede tener una gran utilidad en la regeneración del hígado: un órgano imprescindible que, en ocasiones, se debe trasplantar y que ahora se podría recuperar. De hecho, la experimentación en la que se basó este artículo demostró la utilidad de las células procedentes de una liposucción para que los ratones del estudio restablecieran entre un diez y un veintepor ciento de las células de su hígado.

Si las células madre son capaces de renovar cualquier tejido, ¿qué pasaría si las inyectáramos directamente en un órgano dañado? Dicho y hecho. Un grupo de científicos alemanes trasplantó las células madre del cordón umbilical de un niño de dos años con parálisis cerebral nueve semanas después de producirse la lesión. Cuatro años después, aseguró *Case Reports in Transplantation*, el niño come, camina con ayuda y forma palabras sencillas. Se trata de un caso aislado, pero ilustrativo del enorme potencial que las células madre han comenzado a desplegar.



**ALZHEIMER**  
**LUCHA CONTRA EL**  
**VACÍO DE LA MEMORIA**

A pesar de que el psiquiatra **Aloise Alzheimer** diagnosticó esta enfermedad por primera vez en 1906, durante más de un siglo de investigación no se ha dado con el procedimiento que pueda revertir o curar la demencia más terrible y devastadora que afecta al ser humano.

Con una previsión de más de cien millones de enfermos a mediados de este siglo, numerosos grupos científicos de todo el mundo aúnan esfuerzos para descubrir por un lado el origen de la dolencia y, por el otro, un tratamiento efectivo que se pueda aplicar en las primeras fases de la enfermedad. Precisamente la predicción temprana se anuncia en los últimos meses como uno de los grandes avances. Así lo proclamó la revista *Nature Medicine* cuando publicó el estudio de un grupo estadounidense que parece haber descubierto el modo de predecir qué sujetos desarrollarán la enfermedad con un 90 por ciento de probabilidad de acierto y hasta con tres años de antelación.

El descubrimiento parte de la valoración en sangre de un grupo de diez lípidos en un conjunto de voluntarios antes y después de manifestar la enfermedad. Si su efectividad fuera la anunciada supondría un verdadero paso de gigante, ya que solo el tratamiento temprano parece capaz de detener una dolencia que casi siempre se detecta en estadios muy avanzados.

El diagnóstico también puede verse muy mejorado si se confirma el resultado del trabajo publicado en marzo en *JAMA Neurology*. Según adelantó la revista norteamericana, las personas que sufren problemas de sueño presentan un riesgo de estar desarrollando la enfermedad de alzhéimer hasta cinco veces superior a la media. Al parecer, a través de la evaluación de la calidad del sueño es posible detectar el inicio de la dolencia sin que se haya expresado todavía ningún deterioro cognitivo.

Aunque esta revelación no descubra una relación causa-efecto en ningún caso, sí podría dar pie a una forma de detección relativamente sencilla, así como permitir evaluar la eficacia de nuevos

tratamientos en la fase inicial de la enfermedad.

Quizá haya que esperar más tiempo para anunciar un fármaco que además pueda curar el *alzheimer*, a pesar de que una de las últimas investigaciones publicadas en *Journal of Neuroscience* así lo indique. En este caso, un equipo de neurocientíficos de la Universidad de California del Sur —junto con otros investigadores, entre los que se encontraba un español del Instituto Cajal— afirman haber descubierto un grupo de moléculas que detienen e incluso revierten las lesiones cerebrales típicas de la enfermedad. Los nuevos fármacos son *ligandos* (o moléculas que se unen a otras). En este caso actuarían como un sensor que pondría en marcha distintos procesos dentro de la célula, para dar lugar a efectos beneficiosos en los enfermos, tanto jóvenes como adultos. Estos, tras cuatro semanas de tratamiento, vieron cómo la enfermedad se detenía si las lesiones cerebrales no estaban muy desarrolladas y en quienes presentaban un daño cerebral completo se produjo una mejoría en las lesiones. Eso sí: todavía solo podemos hablar de resultados en ratones...



**CÁNCER**  
**EL GIGANTE DE**  
**LAS MIL CARAS**

La palabra *cáncer* engloba una multitud de enfermedades en las cuales células anormales se dividen sin control y pueden invadir otros tejidos e incluso expandirse a otras partes del cuerpo a través del torrente circulatorio y el sistema linfático. Esa capacidad para propagarse multiplica la peligrosidad de la enfermedad, y la hace incontrolable. Por eso muchas investigaciones en este campo se dirigen a evitar la temida metástasis.

Uno de los últimos hallazgos en la detección precoz del cáncer se ha publicado en la revista *PNAS*. En él se describe un sistema que convierte a los glóbulos blancos en «agentes» que detectan primero y se unen después a las células cancerosas que circulan por la sangre, induciéndoles una especie de suicidio. Los resultados en laboratorio han sido todo un éxito: cuando los investigadores añadieron estas partículas a sangre humana que contenía células de cáncer de colon y de páncreas vieron cómo, solo dos horas después, estas

habían desaparecido en un 95 por ciento. También lograron unos resultados muy similares cuando probaron la técnica en ratones a los que se había inyectado millones de células cancerosas.

Como es habitual, aún queda un largo trecho para trasladar este descubrimiento a las personas, pero no deja de ser una herramienta prometedora, en especial en pacientes con riesgo de metástasis.

La localización temprana resulta vital en algunos tipos de cáncer, como el de páncreas, uno de los más resistentes a los tratamientos actuales. En esta línea, algunos investigadores de la Facultad de Medicina Albert Einstein de Nueva York idearon una «ofensiva» sorprendente uniendo la radioactividad y un tipo concreto de bacteria, la listeria: uno de los patógenos más virulentos en las infecciones alimentarias, causante de la listeriosis. Tal y como explica la revista *PNAS*, al recubrir la bacteria con un isótopo radioactivo tóxico para las células que están a su alrededor e inyectarlas en ratones con cáncer de páncreas, los científicos observaron cómo la bacteria se concentraba únicamente en la metástasis del tumor y la reducía en un 90 por ciento.

Esta idea de «engañar» a las células para convertirlas en «aliadas» que combatan el tumor es la base de otro trabajo con grandes posibilidades. Tomando como punto de partida el hecho de que todas las células de un mismo tejido canceroso contienen en su superficie una proteína específica, un grupo de científicos propuso reeducar el sistema inmune para que fuera capaz de detectar y destruir las células malignas. Para ello aislaron en los pacientes —dos niños con un tipo de leucemia muy grave, la leucemia linfoblástica— las células encargadas de la respuesta inmune. Posteriormente las modificaron en el laboratorio y las volvieron a inyectar en los enfermos. La niña de siete años se recuperó muy rápido y no volvió a mostrar síntomas. También la otra paciente, una niña de diez años, pero en su caso dos meses después aparecieron nuevas células malignas diferentes de las iniciales y para las que los anticuerpos no estaban «programados». El proyecto desveló entonces la capacidad del cáncer para reproducirse y encontrar nuevos modos de expansión, aunque también puso de manifiesto la creatividad y el trabajo de los científicos para luchar contra él con armas inéditas hasta ahora.



### DIABETES A UN PASO DE LA CURA DEFINITIVA

Millones de personas en el mundo sufren diabetes. La enfermedad se presenta en dos versiones: la forma juvenil, debida al ataque del propio sistema inmune contra las células que fabrican la insulina, hormona encargada de controlar el nivel de glucosa en sangre; y la forma que aparece en los adultos, donde el problema radica en el agotamiento de las propias células fabricantes de insulina, las células beta, que se localizan en el páncreas.

Precisamente la investigación para curarla se centra en regenerar las células beta para que estas vuelvan a funcionar con normalidad. Sin embargo, lograrlo resulta más complicado de lo que se pensaba: las células beta obtenidas a partir de células madre tienen una vida limitada y no proliferan. Un grupo de investigadores del Instituto Gladstone de California puede haber encontrado la salida al laberinto con un estudio que ha logrado curar la enfermedad por completo en ratones. Mediante el uso de distintos «cócteles»

convirtieron las células de la piel de los ratones en células madre, y estas, en células progenitoras pancreáticas (especializadas en regenerar este órgano concreto). Al trasplantarlas en ratones de laboratorio con diabetes, comprobaron que la glucosa en sangre volvía a niveles normales, y a las ocho semanas del trasplante las células progenitoras se habían convertido en auténticas células capaces de segregar insulina.

Esa increíble capacidad regeneradora de las células madre es también la base de otro trabajo rompedor a cargo del Instituto Danés de Células Madre. Sus científicos han encontrado un modo innovador de engañar a estas células para que se autoorganicen y formen pequeños orgánulos que recuerdan al páncreas, y que también cuentan con las células fabricantes de insulina dañadas en los enfermos de diabetes. Al ratificar que las células madre necesitan «tocarse» para recibir las señales que les permiten unirse, lograron crear mini páncreas partiendo de grupos de tan solo cuatro a diez células.

En el campo del conocimiento de la propia dolencia, uno de los proyectos

más asombrosos ha concluido que es posible predecir la aparición de la enfermedad con hasta doce años de antelación. La revista *Journal of Clinical Investigation* comparó un grupo de voluntarios sin diabetes durante cinco años y descubrió que los valores elevados del ácido 2-aminodipídico se asocian, además, con un riesgo hasta cuatro veces mayor de sufrir diabetes tipo dos.

Padecer la enfermedad se ha asociado, asimismo, a otros problemas, como la obesidad. No obstante, un estudio reciente publicado en *PNAS* puso en duda este argumento cuando describió la acción de una nueva bacteria, *Akkermansia muciniphila*, que desaparece del intestino de los ratones cuando se les somete a una dieta de engorde y que, al suministrársela después, evita que los ratones acumulen grasa y provoca que respondan mejor a la insulina, con independencia de lo que estos coman. Si este argumento se confirma, transformará por completo el modo de combatir la obesidad en las personas y, por extensión, la propia diabetes.

### CORAZÓN REPUESTOS A MEDIDA Y GELES MILAGROSOS

Las enfermedades cardiovasculares causan anualmente diecisiete millones de muertes en el mundo. Constituyen toda una pandemia que en muchos casos desemboca en un infarto de miocardio irreversible. El corazón, muy poco capaz de regenerarse, deja de latir. ¿Pero qué sucedería si pudiéramos controlar su actividad mucho antes y corregir esos fallos casi al instante?

Esta cuestión puede dejar de ser una utopía si se corroboran los resultados de un trabajo desarrollado por científicos de San Luis (Misuri, Estados Unidos). Según publican en *Nature Communications*, se trata de colocar al corazón una «funda» elaborada mediante una impresora 3D a la cual dan forma con membranas elásticas de silicona que se adaptan a la capa más externa del corazón. La funda incluye una serie de sensores miniaturizados que miden con gran precisión la actividad eléctrica del órgano y que pueden mandar una descarga eléctrica a un punto concreto



para corregir una alteración del ritmo cardiaco, por ejemplo, detectar cambios en la temperatura o la acidez de las células.

Aunque esta funda a medida solo se ha probado en el laboratorio, parece muy posible su uso en humanos y en otro tipo de órganos, como el riñón, el páncreas o el hígado.

No más lejana podría encontrarse la puesta en práctica de otro avance sorprendente en forma de hidrogel. El hallazgo, a cargo de investigadores de la Universidad de California en San Diego, se ha ensayado en corazones de cerdo, donde ha confirmado su capacidad para reparar este órgano. De partida los científicos eliminaron todas las células musculares del tejido cardiaco, dejando solo el tejido conjuntivo o armazón fibroso que sirve de estructura. A continuación transformaron esas fibrillas en líquido y lo inyectaron en el corazón de los animales que habían sufrido un infarto de miocardio. Pasados tres meses, los ratones mejoraron significativamente. Un descubrimiento que aumenta su valía por la facilidad de aplicación —se podría administrar sin anestesia general— y re-

duciría la respuesta inmune —no provocaría «rechazo»—.

En el caso de las dolencias cardiacas, los tratamientos regenerativos también se perfilan como la llave maestra para la curación. *Nature Biotechnology* subrayó un descubrimiento realizado en el Instituto Karolinska y en la Universidad de Harvard que ha permitido «engañar» a las células madre residentes en un tejido para que reparen la lesión en lugar de formar tejido fibroso, como sucedía hasta ahora. La prueba con ratones que habían sufrido infarto de miocardio reafirmó la hipótesis: al inyectar el compuesto novedoso, las células madre cambiaron inmediatamente de comportamiento, comenzaron a crear tejido cardiaco normal y repararon por completo la lesión. De hecho, el 60 por ciento de los ratones sometidos a este procedimiento seguía vivo después de un año, cuando solo el 15 por ciento sobrevive sin este tratamiento. A pesar del largo trayecto que queda hasta poder aplicarlo en humanos, su administración constituiría un punto y aparte en el campo de la Medicina cardiológica.



### ENVEJECER ¿PROCESO PROGRAMADO PERO REVERSIBLE?

La búsqueda de la eterna juventud es tan antigua como la propia Humanidad. Ha protagonizado mitos y leyendas durante cientos de años, hasta que la ciencia se ha encargado de convertir la ansiada inmortalidad —o al menos el alargamiento considerable de la vida— en realidad.

Para ello los investigadores llevan tiempo estudiando el comportamiento de distintos tipos de gusanos en los que se mantienen particularmente intactas las «huellas» que imprime el paso del tiempo. Uno de esos rastros se halla en los órganos que se encargan de la respiración celular, las mitocondrias, que liberan distintas sustancias tóxicas en el proceso y causan el propio envejecimiento de la célula. Esta causa y efecto, que parece muy aceptada, llevó a investigadores de China, Taiwán y Estados Unidos a analizar los picos de actividad de las mitocondrias, conocidos como *mitoflashes*. Concluyeron que estos *flashes* se concentran al comienzo de la

edad adulta y de la fase de envejecimiento y, además, descubrieron que ese primer punto culminante de actividad en la etapa juvenil servía para predecir con mucha exactitud la esperanza de vida del animal. Y no solo eso: al manipular los gusanos para aumentar la intensidad de estos *flashes*, se acortaba su vida. Un hecho con un futuro prometedor, ya que estos «mecanismos» se han conservado bien en todos los animales, incluido el hombre...

Por supuesto, la Medicina rejuvenecedora no busca la mera prolongación de la vida, sino la continuidad con una alta calidad de vida. Es decir: vivir más porque nos mantengamos «jóvenes». Cuestión que quizá no sea ciencia ficción, según adelantó un artículo de la revista *Cell Reports*. En él científicos chinos y estadounidenses explican cómo dos mutaciones en el mismo gusano, el *C. elegans*, alargan la vida de los animales. Y no solo eso, sino que la combinación de ambas produce un efecto multiplicador que elevó su esperanza de vida hasta cinco veces más de lo normal —algo así como lograr que el hombre viva cuatrocientos años—.

Dar con el «gen» de la eterna juventud es el objetivo de un singular trabajo de la Universidad de California en Los Ángeles, donde han conseguido identificar 353 sitios del genoma humano que permiten calcular con gran exactitud la edad de las células, ya que, como se sabe, no siempre la edad cronológica coincide con la biológica —algunas personas parecen más jóvenes que lo que indica su DNI, y viceversa— y es imprescindible que las células se «mantengan» jóvenes para alargar más y mejor la vida. En consecuencia, este trabajo concluyó, por ejemplo, que las células cancerosas son hasta treinta y seis años más viejas que las sanas —lo que explica la asociación clara entre cáncer y envejecimiento— y las células madre son casi «recién nacidas». Al igual que al reprogramar una célula adulta para convertirla en pluripotencial (capaz de generar cualquier tejido y función), su reloj biológico se pone automáticamente a cero.

Entonces, ¿será posible reprogramar las células de nuestro cuerpo y volver a empezar? Solo el tiempo lo dirá.

### FÁRMACOS Y TRATAMIENTOS PRODIGIOSOS

Si la investigación para conocer el origen de las enfermedades ha dado un salto de gigante en los últimos cien años, no ha sido menor el avance en el desarrollo de fármacos más efectivos. Como las farmacopeonas: moléculas nuevas que se utilizarían contra un amplio grupo de dolencias cuyo denominador común es una deficiencia en el plegamiento de las proteínas. Esta «disfunción» hace que las propias proteínas no ejecuten sus tareas. Así sucede, por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson, en la de Alzheimer o en la fibrosis quística.

La ventaja de los nuevos fármacos, subraya la revista *PNAS*, es que se adaptan a cada proteína y hacen que la célula la reconozca como «buena» y le permita realizar su función normal. La experimentación en laboratorio logró que ratones con una mutación que los hacía estériles recuperaran completamente su fertilidad.

Un efecto «reparador» que también se viene estudiando en la microbiota intes-

tinal: esa gigantesca comunidad de bacterias que se aloja en nuestro intestino —llevamos en nuestro cuerpo más microbios que células—, esenciales en la fisiología y el desarrollo de muchas enfermedades. Entre ellas, el cáncer. Así lo confirma un estudio en *Science* donde investigadores de Estados Unidos y Francia demuestran cómo el tamaño de los tumores se reduce considerablemente en los ratones que mantienen intacta su microbiota intestinal, y viceversa: la presencia de determinadas bacterias «comensales» resulta crucial para que el sistema inmune genere células que ataquen al tumor.

Toda una revolución en el tratamiento del cáncer, al igual que uno de los últimos trabajos sobre terapia génica aplicada a problemas de ceguera y que parece anunciar la curación de gran parte de los problemas de visión en humanos. El «milagro» ha llegado de la mano de la modificación de un virus al que se ha hecho evolucionar para que sea capaz, tras inyectarlo en el ojo humano, de viajar desde el líquido interior hasta la retina, entrar en ella e introducir un gen terapéutico en las

zonas más profundas. Una epopeya cuyo resultado en ratones ha sido espectacular. De hecho los animales, con enfermedades similares a distintas cegueras humanas, recuperaron la visión normal. El avance se ha corroborado en primates, de modo que su aplicación clínica podría encontrarse cerca.

Encarar creativamente cualquier enfermedad puede dar frutos tan interesantes como el proyecto de *crowdfunding* (micromecenazgo) impulsado por la Clínica Universidad de Navarra para luchar contra la malaria. Los investigadores han ideado un implante cilíndrico de silicona de dos milímetros de diámetro que se coloca mediante una inyección subcutánea en el brazo. Su composición combina silicona e ivermectina, una droga segura utilizada para el control de enfermedades parasitarias. El objetivo es que los mosquitos que propagan la malaria mueran al picar a la persona que tenga el implante. Un pequeño artilugio que podría acabar con una estadística fatal, porque la malaria provoca, solo en el África subsahariana, la muerte de un niño cada minuto. 