

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en **Ars Medica, revista de estudios médicos humanísticos**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

El potencial terapéutico de las células madre. Eticidad del uso de las células madre embrionarias

P. Eduardo Rodríguez Yunta, M. Id.
Dr. En Biología Genética e Investigador
Organización Panamericana de la Salud

Introducción

Las células del embrión humano tienen el potencial de desarrollarse para formar los diferentes tejidos del cuerpo, como ocurre con otros organismos. A este fenómeno se le denomina “pluripotencialidad”. En 1998 se comenzó una nueva etapa en la investigación de las llamadas “células madre” humanas, también llamadas troncales o progenitoras (stem cells) al conseguirse por primera vez que células humanas derivadas de blastocistos producidos por fecundación in vitro y donados para la investigación, fueran cultivadas con la habilidad de diferenciarse en todos los tejidos del cuerpo (1). Al mismo tiempo se consiguió cultivar líneas celulares derivadas de células primordiales germinales de fetos abortados (2).

La preparación de células madre embrionarias requiere: 1. La producción de embriones humanos o ambos la utilización de embriones sobrantes por los procesos de fecundación in vitro. 2. Su desarrollo hasta la fase de blastocisto (5 días). 3) La extracción de la masa celular interna que implica la destrucción del embrión como ser humano. 4. El cultivo de dichas células en un estrato de fibroblastos de ratón irradiado (feeder) para que se multipliquen y formen colonias llamadas embrioides (embryoid bodies) y de estas formar líneas celulares capaces de multiplicarse indefinidamente conservando las características de células madre durante meses y hasta años.

El caso es que no solamente hay células madre embrionarias, también las hay en el adulto; existen diversos tipos, que se distinguen por su potencialidad: 1) Totipotentes, capaces de generar células de cualquier tejido del cuerpo y también un individuo completo. Tienen esta capacidad solo el cigoto y las células embrionarias primarias. 2) Pluripotentes, capaces de generar células de cualquier tejido del cuerpo pero no un individuo completo, son células embrionarias que se obtienen de la masa celular interna del blastocisto (embrión en el día 5, antes de la implantación). 3) Multipotentes, se encuentran en el adulto y son capaces de generar distintas estirpes celulares de su propio tejido y también células de otros tejidos, pero no de todos los tejidos del cuerpo. Algunas tienen la capacidad de reactivar su programa genético como respuesta a determinadas señales de estimulación y dar lugar a algunos pero no todos los linajes celulares posibles.

La investigación sobre las células madre está teniendo un gran auge en el presente ya que se cree que pueden tener un gran potencial en el campo médico. Debido a que muchas enfermedades (ejemplo; Parkinson, infarto de miocardio, diabetes) son resultado de la muerte o disfuncionalidad de un tipo celular, los científicos creen que los pacientes podrían recuperar la función comprometida introduciendo células saludables del mismo tipo. Se podrían reparar

tejidos transplantando fracciones de tejido o tejidos enteros cultivados in vitro, o introduciendo células madre en el tejido o en el torrente sanguíneo para que viajen al lugar dañado y allí proliferen y se diferencien en el tejido a reparar respondiendo a señales presentes en el tejido vivo. La posibilidad de reparar tejidos que lo requieran por daño o envejecimiento abre las puertas a que en el futuro se pueda vivir la ancianidad con una mejor salud y posiblemente a aumentar las expectativas de vida.

Los recientes avances tecnológicos como la secuenciación del genoma, la clonación de mamíferos usando células adultas como donantes de núcleos y el establecimiento de líneas celulares embrionarias ha llegado tan rápidamente, que no se ha reflexionado suficientemente los aspectos éticos, sociológicos y morales que entrañan. Particularmente, usar embriones humanos para la investigación y para uso terapéutico en adultos plantea una serie de dilemas éticos que parten del supuesto de que estatuto antropológico ha de darse al embrión. En este trabajo trato primero de establecer lo que ya se sabe, resultado de la intensa investigación que se está llevando a cabo, para pasar a reflexionar sobre la eticidad de la investigación y la posible terapia.

Células madre en adulto

Las células madre de individuos adultos son células no especializadas que son capaces de originar todos los tipos celulares del tejido a que pertenecen, pero en principio se hallan limitadas en cuanto a generar tipos celulares de otros tejidos. Las células madre adultas se caracterizan porque son capaces de generar copias idénticas de sí mismas por largos periodos de tiempo y porque son capaces de generar tipos intermedios de células precursoras parcialmente diferenciadas que se hallan dirigidas hacia un particular camino de desarrollo y que posteriormente formarán células diferenciadas de un tejido particular con una función específica determinada por los genes que se expresan en cada tipo celular. Una de las características de las células madre es su capacidad para la división asimétrica, de cada división una célula retiene la identidad de la célula madre, mientras que la segunda inicia un camino de diferenciación. Cuando la célula alcanza el estado diferenciado, generalmente pierden la capacidad de proliferar. En el proceso del desarrollo normal del organismo adulto hay tejidos que necesitan un recambio continuo ya que están sometidos a continuo desgaste, tal es el caso de la piel y la sangre. Las células son reemplazadas a través de un proceso regulado de proliferación, diferenciación y muerte programada. Las células madre adultas tienen la misión de reemplazar células que mueren por enfermedad o daño causado al tejido y se comportan de diferente manera según su localización en los diferentes tejidos. Se han encontrado células madre en la médula ósea, la sangre, vasos sanguíneos, el cerebro, la médula espinal, papila dental, músculo esquelético, córnea, retina, el epitelio de la piel y el sistema digestivo, el hígado y el páncreas. Se ha descubierto cómo reconocer, seleccionar y mantener el desarrollo de las células madre y cómo llevarlas a formar diversos tipos de células mediante factores de crecimiento y proteínas reguladoras. También se está avanzando en el conocimiento de los genes implicados en las células madre que son capaces de restituir funciones específicas en tejidos deteriorados. Las células madre son difíciles de identificar, actualmente se logra identificarlas por sus marcadores de membrana y por la forma en que se comportan en cultivo. No se sabe cuál es su origen ni cómo es que permanecen en estado indiferenciado por tanto tiempo.

Las investigaciones recientes sugieren que las células madre de adulto son mucho más similares

a las células embrionarias humanas de lo que se había pensado hasta ahora. Recientemente se ha demostrado que algunas células madre de un tejido tienen la capacidad de generar tipos especializados de células de otros tejidos, lo que se denomina 'plasticidad'. Al ser expuestas a un ambiente diferente son capaces de poblar otro tejido y de diferenciarse en células de ese tejido. Así se ha demostrado que células madre neurales son capaces tanto de repoblar el sistema nervioso central como dar origen a células hematopoiéticas y repoblar la médula ósea (3). Células madre de la médula ósea pueden dar lugar a células hepáticas ovales y colonizar el hígado (4) y también pueden desarrollarse en células del intestino, pulmón y piel (5). Células madre mesenquimales pueden diferenciarse en adipocitos, condrocitos y osteocitos (6). Células madre de la dermis son capaces de desarrollarse en células neurales, grasas y musculares lisas; además poseen la ventaja de que tienen una gran capacidad de proliferación (7). Sin embargo, todavía falta mucho por investigar sobre las habilidades de las células madre adultas de proliferar in vitro y si pueden ser usadas en suficiente cantidad para trasplante.

Un problema que se presenta es que no es posible regenerar todos los tejidos del individuo a partir de células madre adulta y tampoco se han encontrado células madre en algunos tejidos, o al menos todavía no se ha conseguido, pero los recientes descubrimientos arrojan una gran esperanza en lograrlo.

Células madre embrionarias

Las células madre embrionarias se pueden obtener aislándolas de la masa celular interna del embrión de una semana o de 5 días para crear líneas celulares cultivadas in vitro, que podrán suministrar cantidades ingentes de células. Cultivos de este tipo de células se obtuvieron por primera vez en 1994 (8) y desde entonces se ha refinado la técnica. Estas células son pluripotentes, son capaces de generar tipos celulares de las tres líneas embrionarias que generan todos los tejidos del cuerpo (9). Los investigadores piensan que se podrían obtener de embriones creados en exceso en los procesos de fertilización in vitro. El potencial que tienen las células madre embrionarias es que se espera que en el futuro puedan ser usadas como terapia para tratar diversas enfermedades, como por ejemplo el reemplazo de neuronas secretoras de dopamina en cerebros de enfermos de Parkinson; el trasplante de células beta pancreáticas productoras de insulina; la introducción de células musculares cardíacas en un corazón dañado por infarto de miocardio. Se están investigando los factores de crecimiento que conducen a las diferentes diferenciaciones. Por ejemplo, se ha conseguido diferenciar células embrionarias in vitro en la línea hematopoiética (10). Las células madre embrionarias también podrían ser usadas en la investigación para entender procesos básicos celulares del desarrollo y para evaluar la seguridad y la eficacia de nuevos fármacos. Se han usado células madre para transportar fármacos a tejidos enfermos o lesionados.

Otra forma de obtener células madre es usar células embrionarias germinales, las cuales derivan de células primordiales germinales que se desarrollan en el embrión o feto en los tejidos gonadales que después darán lugar a los gametos. El proceso requiere la formación de cuerpos embrionales a partir de las células embrionarias germinales que consisten en una mezcla de tipos celulares parcialmente diferenciados que tienen una alta capacidad de proliferar aunque no llegan al nivel alcanzado por las células embrionarias ni son capaces de durar tanto tiempo in vitro (pueden llegar a doblarse hasta 80 veces, mientras que las embrionarias llegan a mantenerse en

cultivo hasta por dos años) **(11)**. Una ventaja de las células embrionarias germinales es que estas no forman teratomas (un tipo de tumor germinal) in vivo como tiende a ocurrir con las células embrionarias **(12)**.

Evidencias del poder terapéutico de las células madre adultas y embrionarias

Se ha encontrado evidencia preliminar del poder terapéutico de las células madre en su capacidad de reparar órganos tan importantes como el corazón, el cerebro, el páncreas y el sistema inmune.

Investigaciones recientes demuestran que tanto las células madre adultas como las embrionarias son capaces de reemplazar células dañadas de los tejidos musculares del corazón y de establecer nuevos vasos sanguíneos para suministrar sangre al corazón de manera que podría restaurarse la función que ejerce. Hay tres tipos de células especializadas que son importantes en la función del corazón: el cardiomiocito, la célula muscular del corazón que tiene la capacidad de contraerse para impulsar la sangre; la célula endotelial vascular que cubre la superficie interna de los vasos sanguíneos; y la célula muscular lisa que forma la pared de los vasos sanguíneos; estas dos últimas porque se necesita suministro de sangre para traer oxígeno y nutrientes a los cardiomiocitos. Los investigadores han descubierto que bajo condiciones específicas es posible desarrollar en cultivos celulares en el laboratorio tanto cardiomiocitos como células vasculares endoteliales o células musculares lisas. Así, se ha demostrado en ratones que células madre adultas de la médula ósea son capaces de desarrollarse en estos tres tipos celulares cuando son transplantadas en la pared del ventrículo dañado, señalando que son capaces de responder a señales enviadas por el miocardio dañado **(13)**. Una evidencia de que también podría ocurrir en seres humanos es un estudio en el que células madre adultas humanas de la médula ósea son capaces de diferenciarse en células vasculares endoteliales al ser transplantadas en corazones dañados de ratas **(14)**. El poder reemplazar tejido dañado con nuevas células tiene una gran ventaja sobre el trasplante de corazón debido a que es muy limitado el número disponible de corazones para trasplante. Recientemente se ha demostrado que existen en el corazón del ser humano células primarias capaces de activar la regeneración de los tejidos cardiacos, pero esto ocurre solo de forma parcial **(15)**. Debido a que en la regeneración del tejido del corazón uno corre contra el tiempo, es más eficaz el hecho de que los cultivos celulares estén preparados con antelación. El aislar células madre adultas hematopoiéticas después de que un paciente haya tenido un ataque al corazón no parece que tenga mucha promesa clínica ya que habría que esperar a cultivar las células antes de implantarlas. Los investigadores piensan que el mayor éxito se podría obtener de células madre embrionarias ya que poseen una gran plasticidad para transformarse en diversos tipos celulares y además una gran capacidad para multiplicarse. Se ha demostrado que las células madre embrionarias son capaces de diferenciarse en cultivo en cardiomiocitos primitivos **(16)**.

Hasta ahora el tratamiento por daños en el cerebro o la médula espinal consistía en liberar de síntomas y procurar que no se extendiera el daño ya que no había posibilidad de regenerar el tejido nervioso. Sin embargo recientemente se ha descubierto que existen células madre en el cerebro adulto capaces de generar nuevas neuronas y células nerviosas de soporte como los oligodendrocitos y los astrocitos **(17)**, lo que abre la esperanza de poder reparar tejido nervioso y

que un día pueda aplicarse terapia regenerativa a enfermedades como el Parkinson, en que células productoras de dopamina que controlan el movimiento del cuerpo son destruidas; o la esclerosis lateral amiotrófica, en que se destruyen células motoras de la médula espinal. Se trata de células neurales precursoras que se hallan en la zona subventricular y en el hipocampo, que son capaces de proliferar y migrar al lugar del daño cerebral. Se ha descubierto el tipo de proteínas que son capaces de llevar a las células madre nerviosas a convertirse en neuronas o células glía: la neuroregulina y la proteína 2 osteomorfogénica. Desde hace 20 años se ha tratado de investigar terapias para el Parkinson usando trasplante de células fetales que generen dopamina con resultados positivos y otros negativos, debido a que no solo se necesita la producción de dopamina en el cerebro sino también el que se establezcan las apropiadas conexiones funcionales en las apropiadas localizaciones cerebrales. Recientemente se ha descubierto una molécula conocida como adaptador SHcC que actúa como desencadenante para que células madre neurales se desarrollen como neuronas y no como células gliales, esto puede ayudar en el tratamiento del Parkinson o el Alzheimer, puesto que la producción de células gliales entorpece el proceso **(18)**.

También se ha visto la posibilidad de reemplazar las células del páncreas que producen insulina y han sido destruidas por el sistema inmune dando lugar a la diabetes de tipo 1. Se ha demostrado que células madre embrionarias de ratón son capaces de diferenciarse en células productoras de insulina y al ser transplantadas al bazo de ratones diabéticos, los síntomas son revertidos **(19)**. También se ha demostrado que las células madre embrionarias humanas pueden diferenciarse en células secretoras de insulina **(20)**. Se piensa que las células embrionarias pueden ser modificadas en cultivo de forma que escapen a la destrucción inmunológica en el caso de diabetes tipo 1.

También se ha visto la posibilidad terapéutica de células madre en el caso de enfermedades del sistema inmunológico. Estas enfermedades generalmente se tratan con drogas antiinflamatorias o inmunosupresoras, pero en muchas ocasiones no se logra controlar la enfermedad. En el caso de la enfermedad autoinmune de lupus el daño se efectúa en diversos órganos y tejidos debido a reacciones inmunes por células maduras que son autorreactivas. Se ha logrado con éxito el trasplante autólogo de células madre hematopoiéticas que se obtienen de la sangre al ser tratada la médula ósea con factores de crecimiento; éstas son cultivadas y reimplantadas en el paciente después de destruir en éste las células inmunes maduras por radiación o quimioterapia **(21)**. Sin embargo, este sistema pone al paciente en riesgo de infecciones o incluso de reacciones inmunes adversas. Por ello se piensa que es mejor el obtener células madre hematopoiéticas por otros medios como puede ser a partir del cordón umbilical o de embriones o de líneas celulares ya establecidas que se saben son saludables y sean semejantes en histocompatibilidad al paciente. Recientemente, investigadores transfirieron genéticamente una citokina antiinflamatoria: interleukina 4 a una célula dendrítica que actúa presentando antígenos. Cuando esta célula genéticamente alterada se introdujo en ratones que padecen una forma de artritis similar a la artritis reumatoide humana, que es una enfermedad autoinmune, los ratones así tratados se libraron completamente de la enfermedad **(22)**. Estas células dendríticas actúan sobre linfocitos T que producen tolerancia a las proteínas propias. Sin embargo, la dificultad en seres humanos es que las células dendríticas son difíciles de aislar en suficiente número. También se cree que otras células que actúan en la reparación de cartílago como los condrocitos o células del estroma podrían ser beneficiosas en el tratamiento de la artritis reumatoide, pero son tipos celulares

difíciles de obtener. Por ello, se cree que una aproximación más factible sería usar células madre embrionarias diferenciadas en la línea dendrítica; esto ya se ha conseguido en ratones (23).

Uso de células madre embrionarias para la investigación

Uno de los objetivos mayores de la investigación es lograr controlar la diferenciación de células embrionarias o de células embrionarias germinales en tipos específicos celulares para que puedan usarse para trasplantes terapéuticos, probar fármacos o investigar con toxinas potenciales. Antes de probar en seres humanos se ha de demostrar: primero que son eficaces en modelos animales; segundo que son seguras en cuanto a que no formen tumores o produzcan infecciones, y tercero que no produzcan reacciones inmunológicas. Cualquier terapia en que se usen células embrionarias se encuentra todavía en el campo experimental.

Se ha sugerido que una forma de evitar reacciones inmunológicas podría ser el uso de células obtenidas por clonación o producción de embriones genéticamente idénticos a las células del paciente, lo que se realiza removiendo un núcleo de una célula del paciente e inyectándolo en un óvulo del que se ha extraído el núcleo y se le estimula para que crezca como un embrión; es cultivado in vitro hasta el estado de blastocisto y de la masa interna celular se obtienen células embrionarias genéticamente idénticas al paciente. También se podrían modificar genéticamente las células embrionarias de forma que expresen los antígenos de histocompatibilidad de la persona que los recibe. Recientemente la compañía privada norteamericana Advanced Cell Technology ha clonado un ser humano con el fin de obtener células madre embrionarias inmunológicamente compatibles. Los resultados son todavía preliminares, de hecho ya se ha visto una diferencia con embriones normales, después de 24 horas solo se habían producido 6 células, en vez de 60 en un embrión normal. Hasta ahora los intentos de clonación en animales se han logrado de una forma muy ineficiente. Se trata de un proceso difícil, ya que el núcleo de la célula adulta ha de ser reprogramado y este es un proceso que todavía no conocemos en detalle molecular. La reprogramación la realizan moléculas presentes en el citoplasma del cigoto de forma sencilla con los núcleos del espermatozoide y del óvulo, pero es muy ineficaz con un núcleo adulto. Parte del problema puede que tenga que ver con el proceso de impronta. Otro problema es que la longitud de los telómeros disminuye a medida que la célula envejece hasta que alcanzan una longitud crítica en que la célula muere. La longitud de los telómeros es reparada en la línea germinal. Si el núcleo de la célula adulta clonado comienza con telómeros de longitud corta como ha ocurrido con la oveja Dolly (24), se espera que su longevidad disminuirá grandemente. En el proceso de formación de los gametos se produce la impronta genética, la cual no podemos restaurarla cuando se usa un núcleo adulto. Muchos de los genes con funciones importantes en el desarrollo son controlados por el proceso denominado de la impronta y estos se expresan dependiendo de que tengan origen paterno o materno (25). La ignorancia que poseemos de los factores envueltos es suficiente para calificar la clonación humana como clínicamente insegura y peligrosa. Debido a que muy pocos de los cigotos producidos por clonación son viables, algunos investigadores piensan que la posibilidad de que se esté afectando a una vida humana es mínima. Se dice que un organismo clonado no es el resultado de la fertilización de un óvulo y un espermatozoide, es un nuevo tipo de entidad biológica que posee algo de potencial de desarrollarse como ser humano. A esta entidad se la denomina 'huevo activado'. A esta forma de clonación se la llama terapéutica, ya que el propósito es solo crear células para trasplante. Debido a que esta técnica necesita de la utilización de muchos óvulos, también se ha pensado el

utilizar óvulos de animales y crear un híbrido que contenga citoplasma animal y núcleo humano. También se piensa que podría usarse una célula embrionaria y no el cigoto para la dotación citoplásmica y así evitar el que se esté usando un ser humano. La compañía Advanced Cell Technology también ha tratado de crear embriones por partenogénesis duplicando el set de cromosomas materno. Esta técnica tiene la ventaja de que la célula así creada es incapaz de desarrollarse en un ser humano y por tanto no se la puede considerar como tal.

Uno de los campos de investigación es el uso de células madre genéticamente modificadas como tratamiento terapéutico. Hasta ahora la investigación se ha realizado usando células madre no embrionarias. Los investigadores se preguntan si el uso de células embrionarias para este tipo de investigación podría superar las barreras para que pudiese haber éxitos clínicos. La terapia génica usa la ingeniería genética para introducir o eliminar genes específicos alterando o suplementando la acción de un gen anormal, reparándolo, introduciendo una copia del gen normal o introduciendo un gen que añada nuevas funciones o regule la actividad de otros genes actuando de forma terapéutica. La estrategia para el uso de células madre en terapia génica consiste en sacarlas del cuerpo, hacerlas dividir en cultivos, e introducir el gene con vectores apropiados. Si se ve que han sido exitosamente modificadas genéticamente, se introducen de vuelta en el cuerpo del paciente después de hacerlas crecer y multiplicarse. La ventaja de este método sobre el introducir el vector con el gen directamente en el cuerpo, está en que los investigadores pueden ejercer un mayor control, pueden regular programando de qué forma se quiere producir el agente terapéutico y seleccionar fuera del cuerpo las células genéticamente modificadas adecuadas, aquellas que produzcan el agente terapéutico en suficiente cantidad. En general, excepto algunas excepciones, no se han conseguido buenos resultados terapéuticos hasta ahora con el uso de células madre adultas porque no se produce el agente terapéutico en suficiente cantidad y porque con el tiempo el gen que se introduce en el cromosoma es desactivado por procesos celulares que alteran la estructura del ADN(26). Además, las células madre adultas tienen más limitada su capacidad para dividirse; se cree que debido en parte a la actividad de la enzima telomerasa que aumenta la longitud de los telómeros de los cromosomas, como ha sido demostrado en el ratón (27). Se piensa que esto cambiará si se usaran células madre embrionarias. La ventaja de usar células madre embrionarias está en que se trata de una población celular que se renueva a sí misma y reduce o elimina la necesidad de repetir la terapia génica varias veces; se dividen activamente y pueden proliferar por largos periodos en cultivos en laboratorio manteniendo su pluripotencialidad (28), mientras que las adultas no. El vehículo más usado para introducir los genes son los retrovirus que se insertan en el cromosoma celular, pero lo hacen solo si la célula se divide. Además para producir suficiente cantidad de agente terapéutico se necesita que muchas células lo produzcan, lo cual requiere multiplicarse activamente. Un indicio de que esto es así es que los vectores retrovirales introducen transgenes más eficientemente en células madre del cordón umbilical de feto que en células madre del cordón umbilical en recién nacidos, siendo que las primeras tienen una mayor capacidad de multiplicarse (29). Se cree que cuanto más primitivas sean las células, mayor es su capacidad proliferativa y mejor uso se puede hacer para la terapia génica.

También se especula que las células madre embrionarias podrían ser útiles en evitar reacciones inmunológicas ya que se podrían establecer bancos de líneas celulares embrionarias cada una con un complejo de histocompatibilidad diferente de manera que se pudiera escoger la línea celular que fuera compatible para cada paciente; o incluso, se podrían modificar genéticamente los genes

de histocompatibilidad de manera que se creen líneas celulares de uso universal (30).

Sin embargo, existen riesgos por el uso de células embrionarias y es que se pueden fácilmente generar teratomas, tumores que están compuestos de diferentes tipos celulares y tejidos. En general, la aproximación que se usa es lograr diferenciar las células en el tipo celular buscado ya que las células en estado pluripotencial fácilmente pueden inducir la formación de tumores.

Un objetivo de la investigación es que se logre algún día que una célula madre adulta vuelva hacia atrás y se convierta en embrionaria. Un camino es ver cómo funciona la regeneración en algunos vertebrados como la salamandra.

Eticidad del uso de células madre embrionarias

Claramente, nos encontramos todavía en una fase experimental en cuanto al uso terapéutico de células madre. Existen muchas más promesas que resultados concretos; no obstante es claro que un nuevo avance de la medicina está en conseguir la regeneración de órganos para no depender tanto de los trasplantes. Pero existe un problema ético en cuanto al uso de células madre embrionarias, ya que supone la destrucción de un ser humano que de otra manera podría desarrollarse, y por tanto está siendo usado como medio. Ante todo se ha de preservar el valor y la dignidad de la vida humana. La primera cuestión ética es que estatuto moral y antropológico hemos de dar al embrión y las células madre totipotentes que son capaces de generar un individuo humano completo. Existe la corriente de no considerar como persona, y ni siquiera como ser humano, al embrión preimplantacional. El hecho es que toda célula totipotente que pueda formar un ser humano entero en las condiciones adecuadas constituye, con todo derecho, la vida de un ser humano que hay que respetar. Es un hecho científico que la vida de un ser humano comienza con la formación del cigoto, célula completamente estructurada con toda la información para el desarrollo (31). El huevo fertilizado es un nuevo ser humano único con 46 cromosomas con el suficiente suplemento de moléculas morfogenéticas para controlar el desarrollo en interacción con el útero femenino. Recientemente ha sido demostrado en un artículo de la revista Nature que el eje de desarrollo del embrión se define en los minutos y horas que siguen a la unión del espermatozoide con el óvulo, de forma que el plan de desarrollo está predeterminado desde el momento mismo de la concepción-fertilización (32). No hay justificación ética para respetar más un estado del desarrollo que otro. Relativizar los primeros estados de desarrollo embrionales pone en peligro la vida humana, ya que puede llevar a disminuir el valor de la vida en todos los demás estados, y lo que es más grave, se relativiza el hecho de ser un ser humano. No debemos tomar decisiones como quien ha de desarrollarse o quien va a ser sacrificado por el bien de la investigación; ello constituiría usar al ser humano como medio. Es inmoral el destruir embriones humanos para investigación o para sanar a otra persona. La pregunta es si sería ético destruir unos pocos embriones para ayudar a millones de personas que sufren de enfermedades, pero no se puede sacrificar una clase de seres humanos para beneficiar a otra. También es inmoral la creación de embriones humanos con el solo propósito de usarlos para la investigación. Se crea en la sociedad una indiferencia hacia el embrión humano como si fuera manipulable de acuerdo con intereses. Toda investigación debe regirse por principios éticos. Como vida humana el embrión ha de ser protegido y por tanto es lícito poner límites a la investigación que se haga con ellos.

Sin embargo, las células madre pluripotentes obtenidas de embriones no son en sí mismas embrión. Son capaces de producir los 210 diferentes tipos de tejidos del cuerpo, pero no son capaces de producir un ser humano entero. Pero, si para obtenerlas, el embrión es destruido, estamos también usando un ser humano como medio. Para algunos sería ético usar para la investigación embriones sobrantes de los utilizados en las técnicas de reproducción asistida, ya que al menos se les da un sentido, si no estarían abocados irremediablemente a la destrucción. Aquí, habría que decir que la primera irresponsabilidad es haber creado embriones sobrantes en los procesos de fecundación in vitro. Esta práctica no se halla en consonancia con el respeto que se debe a la vida humana. Es moralmente inaceptable crear embriones humanos con el propósito de usarlos para extraer células madre embrionarias. No es ético crear un ser humano con el propósito de destruirlo. Sería equivalente a matar quitándole todos los órganos a un ser humano para salvar las vidas de otros. Existe también la posibilidad de crear líneas de células madre sin impedir por ello que el embrión se desarrolle y nazca utilizando la técnica de biopsia embrionaria como se procede para el diagnóstico genético preimplantacional, en que se separa solo una célula o dos del embrión y éste sigue desarrollándose. Se podrían obtener líneas ‘personalizadas’ de células que serían propiedad de cada persona. Sin embargo, si este procedimiento se realiza en el estado de mórula en que cada una de las células son totipotentes y por tanto tienen la capacidad de generar un ser humano completo, estamos usando un ser humano para la investigación o para terapia de otro y por tanto, tampoco sería ético.

Otro problema ético lo constituye la clonación por trasplante nuclear, en que no solamente se crea un ser humano como medio, sino que también se corre el riesgo de ocasionar numerosas anomalías en el estado actual de la técnica. La idea es combinar la técnica de la clonación con la obtención de células madre de manera que podrían generarse de forma artificial gemelos idénticos de las personas adultas y emplearlos como bancos de tejidos en previsión de presentes o futuras enfermedades. La técnica de clonación que consiste en el trasplante de núcleos de células humanas a huevos animales conlleva también numerosos riesgos.

Para algunos investigadores el ‘huevo activado’, creado en el proceso de clonación, no es equivalente moralmente al cigoto. Ya hemos dicho que la formación del cigoto, célula estructurada con toda la información de ser ser humano constituye el comienzo de la vida humana cuando hay fecundación. En el caso del huevo activado, si le faltase algún elemento estructural fundamental, no sería ser humano, pero es difícil de saber con la tecnología actual y en todo caso estamos jugando con límites imprecisos sobre lo que es la vida humana. Para que se de un ser humano se necesita una célula con la información necesaria para iniciar el proceso de desarrollo que a partir de este inicio se va a dar de una forma continuada. Esta información se haya presente tanto en el genoma como en el proteoma de la célula inicial. En el caso de la fecundación, el genoma es proporcionado por el núcleo del espermatozoide y el núcleo del óvulo, y el proteoma por el citoplasma del óvulo. En el caso de la clonación terapéutica el genoma es proporcionado por el núcleo de una célula adulta y el proteoma por el citoplasma del óvulo. La información está presente, la única dificultad es que el proteoma del óvulo sea capaz de activar el genoma para iniciar el desarrollo; si no, no habría ser humano; el inicio del nuevo ser humano estaría marcado por esta activación que sería confirmado científicamente con la aparición de la primera copia genómica.

La Academia Pontificia para la Vida en su declaración sobre la producción y uso científico y

terapéutico de las células madre embrionarias (24 de agosto 2000) considera ilícito producir o utilizar embriones humanos vivos para la preparación de células madre, ya que el embrión humano es desde la formación del cigoto un sujeto humano con una identidad bien definida, en ningún momento del desarrollo puede ser considerado un conglomerado de células. Como individuo humano tiene derecho a su propia vida, de ahí que cualquier intervención que no sea a favor del embrión mismo atenta contra dicho derecho. Un fin bueno no hace buena una acción en sí misma mala, por tanto no se justifica el destruir un embrión por el fin bueno de beneficiar terapéuticamente a otra persona. También es moralmente ilícito la clonación terapéutica ya que implica la subsiguiente destrucción de los embriones humanos producidos. También es ilícito utilizar células madre embrionarias y células diferenciadas de ellas obtenidas proporcionadas por otros investigadores o disponibles en el comercio, ya que se comparte la intencionalidad moralmente ilícita del agente principal que produjo las células o se da una aprobación implícita del procedimiento que lleva a la destrucción de embriones. Esta decisión de la Academia no está tomada arbitrariamente. Se basa en el hecho científico de que la vida del ser humano comienza con la formación del cigoto y esta ha de ser respetada.

No se ve la necesidad y cuál es la prisa de usar células madre embrionarias de seres humanos para la investigación, mas habiendo otras posibilidades que no conllevan una objeción ética. Es innecesario el uso de células madre embrionarias dadas las promesas que ofrece el uso de células madre adultas, incluso del mismo paciente, para reemplazar células y tejidos; además, se podría investigar el aumentar la capacidad proliferativa de estas células por métodos moleculares y lograr vuelvan a un estado más indiferenciado con propiedades idénticas a las células embrionarias. Estamos todavía en una fase de investigación antes de cualquier aplicación clínica. También es aceptable éticamente el uso de células del cordón umbilical. Se pueden obtener células madre del cordón umbilical que originan la línea sanguínea y regenerar estirpes celulares lesionadas por enfermedad. El cordón umbilical tiene la función de proporcionar oxígeno y nutrientes al feto durante el embarazo, pero a partir del nacimiento pierde su utilidad. Se pueden crear bancos de estas células para uso terapéutico.

Muchas de las preguntas que se hacen los investigadores han de responderse primero en modelos animales. No estamos en condiciones en el momento actual de la investigación de confrontar los resultados terapéuticos obtenidos y obtenibles utilizando las células madre embrionarias y las células madre adultas. Pero, debido a que las células madre embrionarias presentan una serie de problemas éticos y legales que las células madre adultas no tienen, no se ve aconsejable el investigar con estas células. Las células embrionarias humanas han sido aisladas recientemente y no sabemos si serán realmente tan útiles como se piensa.

El Consejo de Europa, en su declaración de 1997 (Art. 18) exige una protección adecuada del embrión y prohíbe la creación de embriones humanos con el fin de investigar sobre los mismos. También, en una resolución del 7 de septiembre del año 2000 recomienda prohibir la clonación de embriones con fines terapéuticos. Sin embargo, a pesar de estas recomendaciones ya se observa a nivel mundial que empieza a permitirse el investigar con embriones. En Estados Unidos está prohibida la financiación federal oficial de investigación que destruya embriones; sin embargo, se puede investigar con líneas celulares obtenidas de embriones que han sido previamente destruidos, lo cual lleva a que privadamente se puedan destruir embriones y luego el gobierno financia la investigación subsiguiente. Debido a que los investigadores están aceptando

la destrucción de embriones, también son culpables moralmente aunque ellos no los hayan destruido. El gobierno británico ha aprobado recientemente la clonación con fines terapéuticos a partir del informe Donaldson: 'Investigación de células madre: progreso médico con responsabilidad'. En general, se ve que la legislación se está volviendo cada vez más permisiva en cuanto a la investigación con embriones, dejando a un lado los problemas éticos para que prevalezca el sentido utilitario del avance científico. Corremos una vez más el riesgo de deshumanizar más aún al ser humano.

Citas

- 1 Ver Thomson, J. A., Itskovitz Eldor, J., Shapiro, S. S., Walknitz, M. A., Swiergiel, J. J., Marshall, V. S., Jones, J. M. (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts, *Science* 282: 1145-1147.
- 2 Shambloott, M. J., Axelman, J., Wang, S., Bugg, E. M., Littlefield, J. W., Donovan, P. J., Blumenthal, P. D., Huggins, G. R., Geathart, J. D. (1998). Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proceedings National Academy of Science U.S.A.* 95: 13726-13731.
- 3 Ver Bjornson, C. R. R., Rietze, R. L., Reynolds, B. A., Magli, M. C., Vescovi, A. L. (1999). 'Turning brain into blood: A hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo'. *Science* 283: 534-537.
- 4 Ver Petersen, B. E., Bowen, W. C., Patrene, K. D., Mars, W. M., Sullivan, A. K., Murase, N., Boggs, S. S., Greenberger, J. S., Goff, J. P. (1999). Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *'Science'* 284: 1168-1170.
- 5 Krause, D. S., Theise, N. D., Collector, M. I., Herogariu, O., Gardner, R., Neutzel, S., Sharkis, S. J. (2001). Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *'Cell'* 105: 369-377.
- 6 Ver Pittenger, M. F., MacKay, A. M., Beck, S. C., Jaiswal, R. K., Douglas, R., Mosca, J. D., Moorman, M. A., Simonetti, D. W., Craig, S., Marshak, D. R. (1999). Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *'Science'* 284: 143-147.
- 7 Toma, J. G., Akhavan, M., Fernandes, K. J., Barnabe-Heider, F., Sadikot, A., Kaplan, D. R., Miller, F. D. (2001). 'Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian' skin. *Nature Cell Biology* 3: 778-784.
- 8 Bongso, A., Fong, C. Y., Ng, S. C., Ratnam, S. (1994). 'Isolation and culture of inner cell mass cells from human blastocysts'. *Human Reproduction* 9: 2110-2117.
- 9 Itskovitz- Eldor, J., Schukdner, M., Karsenti, D., Eden, A., Yanuka, O., Amit, M., Soreq, H., Benvenisty, N. (2000). 'Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies comprising the three embryonic germ layers'. *Molecular Medicine* 6: 88-95.
- 10 Kaufman, D. S., Hanson, E. T., Lewis, R. L., Auerbach, R., Thomson, J. A. (2001). 'Hematopoietic colony forming cells derived from human embryonic stem cells'. *Proceedings National Academy of Science USA* 98: 10716-10721.
- 11 Shambloott, M. J., Axelman, J., Littlefield, J. W., Blumenthal, P. D., Huggins, G. R., Cui, Y., Cheng, L., Geathart, J. D. (2001). 'Human embryonic germ cell derivatives express a broad range of developmentally distinct markers and proliferate extensively in vitro'. *Proceedings National Academy of Science U.S.A.* 98: 113-118.
- 12 Ver Thomson, J. A., Itskovitz Eldor, J., Shapiro, S. S., Waknitz, M. A., Swiergiel, J. J., Marshall, V. S., Jones, J. M. (1998). 'Embryonic stem cell lines derived from human

blastocysts'. *Science* 282: 1145-1147.

13 Ver Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., Jakoniuk, I., Anderson, S. M., Li, B., Pickel, J., McKay, R., Nadal-Ginard, B., Bodine, D. M., Lerl, A., Anversa, P. (2001). 'Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium'. *Nature* 410: 701-705.

14 Ver Kocher, A. A., Schuster, M. D., Szabolcs, M. J., Takuma, S., Burkhoff, D., Wang, J., Homma, S., Edwards, N. M., Itescu, S. (2001). 'Neurovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocytes apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function'. *National Medicine* 7: 430-436.

15 Beltrami, A. P., Urbanok, K., Kasjtura, J., Yan, S. M., Finato, N., Bussani, R., Nadal-Ginard, B., Silvestri, F., Leri, A., Beltrami, C. A., Anversa, P. (2001). 'Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction'. *New England Journal of Medicine* 344: 1750-1757.

16 Ver Itskovitz-Eldor, J., Schuldner, M., Karsenti, D., Eden, A., Yanuka, O., Amit, M., Soreq, H., and Benvenisty, N. (2000). 'Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies comprising the three embryonic germ layers'. *Molecular Medicine* 6: 88-95; y Kehat, I., Kenyagin-Karsenti, D., Druckmann, M., Segev, H., Amit, M., Gepstein, A., Livine, E., Binah, O., Itskovitz-Eldor, J., Gepstein, L (2001). 'Human embryonic stem cells can differentiate into myocytes portraying cardiomyocytic structural and functional properties'. *Journal Clinical Investigation* 108: 407-414.

17 Ver McKay, R. (1997). 'Stem cells in the central nervous system'. *Science* 276: 66-71; y Shihabuddin, L. S., Palmer, T. D., Gage, F. H. (1999). The Search for neural progenitor cells: prospects for the therapy of neurodegenerative disease. *Molecular Medicine Today* 5: 474-480.

18 Ver Conti, L., Sipione, S., Magrassi, L., Bonfanti, L., Rigamonti, D., Pettrossi, V., Peschanski, M., Haddad, B., Pelicci, P, Milanesi, G., Pelicci, G., Cattaneo, E. (2001). 'Hematopoietic colony-forming cells derived form human embryonic stem cells'. *Proceedings National Academy of Science U.S.A.* 98: 10716-10721.

19 Ver Soria, B., Roche, E., Berna, G., Leon-Quinto, T., Reig, J. A., Martin, F. (2000). 'Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice'. *Diabetes* 49: 157-162.

20 Ver Assady, S., Maor, G., Amit, M., Itskovitz-Eldor, J., Skorecki, K. L., Tzukerman, M. (2001). 'Insulin production by human embryonic stem cells'. *Diabetes* 50: 1691-1697.

21 Ver Traynor, A. E., Schroeder, J., Rosa, R. M., Cheng, D., Stefka, J., Mujais, S., Baker, S., Burt, R. K. (2000). 'Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haematopoietic stem-cell transplantation: a phase I study'. *Lancet* 356: 701-707.

22 Ver Kim, S. H., Kim, S., Evans, C. H., Ghivizzani, S. C., Oligino, T., Robbins, P. D. (2001). 'Effective treatment of established murine collagen-induced arthritis by systemic administration of dendritic cells genetically modified to express IL-4'. *Journal of Immunology* 166: 3499-3505.

23 Ver Fairchild, P. J., Brook, F. A., Gardner, R. L., Graca, L., Strong, V., Tone, Y., Tone, M., Nolan, K. F., Waldmann, H. (2000). 'Directed differentiation of dendritic cells from mouse embryonic stem cells'. *Current Biology* 10: 1515-1518.

24 Ver Shiels, P. G., Kind, A. J., Campbell, K. H. S., Waddington, D., Wilmut, I., Colman, A., Schnieke, A. E. (1999). 'Analysis of telomere lengths in cloned sheep'. *Nature* 399: 316-317.

25 Bartolomei, M.S., Tilghman, S. M. (1997). Genomic imprinting in mammals. *Annual Review Genetics* 31: 493-525.

26 Ver Chen, W. Y., Townes, T. M. (2000). 'Molecular mechanism for silencing virally transduced genes involves histone deacetylation and chromatin condensation'. *Proceedings*

National Academy of Science U. S. A. 97: 377-382.

- 27 Ver Armstrong, L., Lako, M., Lincoln, J. Calms, P. M., Hole, N. (2000). 'MTert expression correlates with telomerase activity during the differentiation of murine embryonic stem cells'. *Mechanisms Development* 97: 109-116; y Yoder, M. C., Hiatt, K. (1999). 'Murine yolk sac and bone marrow hematopoietic cells with high proliferative potential display different capacities for producing colony-forming cells ex vivo'. *Journal of Hematology Stem Cell Research* 8: 421-430.
- 28 Ver Amit, M., Carpenter, M. K., Inokuma, M. S., Chiu, C. P., Harris, C. P., Waknitz, M. A., Itskovitz-Eldor, J., Thomson, J. A. (2000). 'Clonally derived human embryonic stem cells lines maintain pluripotency and proliferative potential for prolonged periods of culture'. *Developmental Biology* 227: 271-278.
- 29 Ver Luther-Wyrsh, A., Costello, E., Thali, M., Buetti, E., Nissen, C., Surbek, D., Holzgreve, W., Gratwohi, A., Tichell, A., Wodnar Fillpowicz, A. (2001). 'Stable transduction with lentiviral vectors and amplification of immature hematopoietic progenitors from cord blood of preterm human fetuses'. *Human Gene Therapy* 12: 377-389; y Shields, L. E., Klem, H. P. Andrews, R. G. (2000). 'Highly efficient gene transfer into preterm CD34+ hematopoietic progenitor cells'. *American Journal Obstetrics Gynecology* 183: 732-737.
- 30 Así han especulado Geathart, J. (1998). 'New potential for human embryonic stem cells'. *Science* 282: 1061-1062; y Rathjen, P. D., Lake, J., Whyatt, L. M. Bettess, M. D., Rathjen, J. (1998). 'Properties and uses of embryonic stem cells: prospects for application to human biology and gene therapy'. *Reproductive Fertility Development* 10: 31-47.
- 31 Para una discusión científica sobre el comienzo de la vida humana ver Rodríguez, E. (1999). 'El estatuto del preembrión, una perspectiva biológica'. *Ars Medica* 1: 99-108.
- 32 Pearson, H. (2002). 'Developmental biology: Your destiny, from day one'. *Nature* 418: 14-15.