



*“ Quan el meu patiment va augmentar,
aviat vaig adonar-me que hi havia dues maneres
per donar resposta a la situació:
reaccionar amb amargor o bé transformar
el patiment en una força creativa.
Vaig escollir aquesta darrera.”*

MARTIN LUTHER KING



AGRAÏMENTS

La realització d'aquest treball ha estat possible gràcies a la col·laboració de diverses persones, a les quals vull agrair l'ajuda que m'han proporcionat.

En primer lloc, voldria donar les gràcies a la Patricia Conde per deixar-me basar el meu treball en la seva vivència, per totes les facilitats que m'ha donat, pel que m'ha ensenyat i per no deixar de lluitar. En segon lloc, vull agrair molt especialment a la Begoña Aran l'encoratjament, les bones estones al CMRB, les fonts documentals proporcionades, els seus consells i el seu interès, fonamentals per al desenvolupament d'aquest projecte.

Vull agrair també a en Jordi Carmona la seva tasca com a tutor del treball fins el mes de setembre, els consells i l'orientació necessaris per a iniciar i desenvolupar la recerca.

A en Sebastià Benejam la seva tasca com a tutor des del mes de setembre, el seu interès pel treball des d'un inici, i la seva ajuda i confiança.

Finalment, agrair a en Jossy Karaparambil la seva atenció i els documents proporcionats, i a la M^a Pilar Nuñez Cubero per atendre'm tan amablement i facilitar-me alguns dels seus articles sobre el tema.



ÍNDEX

1. Introducció	pàg. 4
2. Plantejament del problema	pàg. 6
3. Bases teòriques: les cèl·lules mare	pàg. 7
3.1. Breu història i origen	
3.2. Propietats	
3.3. Tipus de cèl·lules mare	
3.3.1. Derivació i cultiu de cèl·lules mare embrionàries	
3.3.2. Reprogramació cel·lular (iPS)	
3.4. Aplicacions de les cèl·lules mare	
3.4.1. Rebuig immunològic	
3.4.2. Clonació per transferència nuclear	
4. L'Atàxia de Friedreich	pàg. 25
4.1. Vivència de la Patricia	
5. Debat ètic	pàg. 32
5.1. Les cèl·lules mare embrionàries des del punt de vista científic i legislatiu	
5.2. Les cèl·lules mare embrionàries des del punt de vista filosoficoreligiós	
6. Resultats	pàg. 45
7. Conclusions	pàg. 47
8. Bibliografia	pàg. 48



INTRODUCCIÓ

*“De repente la muerte celular ya no es un único destino,
sino sólo una probabilidad”*

Juan Carlos Izpisúa

Aquest projecte està basat en una vivència personal; en sentiments d'impotència i d'incomprensió. Es tracta del cas de la Patricia Conde, una persona propera a mi que pateix Atàxia de Friedreich des dels dotze anys. Considerant el fet que és una malaltia neurodegenerativa, la qual actualment no té tractament, ha sigut necessari cercar solucions per tal d'intentar millorar la seva situació. A part del tractament que està seguint a l'hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, el pas més significatiu que ha fet la Patricia ha sigut un viatge a Xina, on va sotmetre's a un transplantament de cèl·lules mare a la medul·la espinal.

L'estudi de les cèl·lules mare és un camp científic en el qual actualment s'estan produint avenços molt importants, d'entre els quals destaquen les possibles aplicacions clíniques futures de les tècniques de Terapèutica Cel·lular i Medicina Regenerativa. Però, per altra banda, la investigació amb cèl·lules mare presenta unes implicacions ètiques i morals, les quals condueixen a un gran debat bioètic i a la necessitat d'una legislació que estableixi els límits d'aquest innovador àmbit científic. Per aquesta raó, la Patricia es va veure obligada a viatjar a l'estranger per a poder ser intervinguda quirúrgicament, ja que la Llei Espanyola no permet aquest tipus d'operacions i, en canvi, Xina és un país que no presenta cap limitació legislativa en la investigació i el tractament amb cèl·lules mare.

En aquest treball analitzaré en primer lloc i teòricament, tot allò que està relacionat amb les cèl·lules mare, per tal de conèixer les seves característiques i aplicacions prèviament a tractar el cas de la Patricia. A continuació, presentaré la malaltia neurodegenerativa de l'Atàxia de Friedreich; les seves característiques i els seus símptomes, i un testimoni en primera persona on la Patricia explica la seva vivència personal i, a més, exposa la seva opinió sobre el debat bioètic existent al voltant de la ciència de les cèl·lules mare.



Seguidament, exposaré el debat ètic generat a partir de les implicacions ètiques i morals que comporta la investigació amb cèl·lules mare, des del punt de vista científic i legislatiu, i des del filosoficoreligiós.

Finalment, faré referència als tractaments actuals associats a l'Atàxia de Friedreich, i elaboraré les conclusions.

A part de la memòria, inclouré un annex en el treball en el qual s'hi trobaran les entrevistes realitzades a la Dra. Begoña Aran, coordinadora del CMRB (Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona); a en Jossy Karaparambil, capellà dels Carmelites Descalços de Barcelona; i a la M^a Pilar Nuñez Cubero, llicenciada en Medicina i Cirurgia, Màster en Bioètica i Religiosa de Lestonnac.

Per altra banda, també hi afegiré articles relacionats amb el treball, informes mèdics de la Patricia i vídeos que il·lustren els tests als quals va ser sotmesa a Xina, abans i després de l'operació.

La finalitat del meu treball és conèixer i ser conscient de la situació actual en què es troben la recerca i la investigació en cèl·lules mare, i les possibilitats que aquestes ofereixen a persones afectades que es trobin en el lloc de la Patricia; així com poder comparar els diferents punts de vista dins del debat ètic, i analitzar-ne les discrepàncies i els prejudicis. Després de la realització d'aquest treball desitjo ser capaç de discernir basant-me en arguments i pensaments fonamentats en un coneixement profund de la situació des de tots els àmbits; ser capaç d'establir prioritats entre qüestions ètiques i morals, i malaltia i ciència.



PLANTEJAMENT DEL PROBLEMA

La Patricia pateix Atàxia de Friedreich (AF) des dels 12 anys. Es tracta d'una malaltia que afecta a una de cada 50.000 persones i, per tant, les investigacions que s'estan duent a terme per a trobar un tractament per aquesta patologia avancen lentament, ja que la inversió i els fons econòmics dels quals es disposa són molt limitats.

L'AF és una malaltia neurodegenerativa, fet que significa que a mesura que passa el temps augmenten els impediments per al pacient i es presenten noves dificultats que provoquen que aquest empitjori. Al mateix temps, augmenta també el sentiment d'impotència tant de l'afectat com de les persones que es troben al seu voltant (familiars i amics) davant d'aquesta situació en la qual no poden fer res. El conjunt de tots aquests fets, condueix a intentar buscar solucions que produeixin una millora en la persona afectada, per petita que sigui. En el cas de la Patricia aquesta petita millora es trobava a Xina.

Es tracta d'una de les potències mundials més avançades en l'àmbit científic i tecnològic, la qual no havia plantejat en cap moment limitacions de tipus ètic, legislatiu o religiós davant del camp de les cèl·lules mare. Per tant, en el país asiàtic, varen començar a néixer un nombre considerable de centres mèdics que oferien tractaments regeneratius a partir de cèl·lules mare per tal de poder combatre diverses malalties degeneratives. Aquest fet va provocar que malalts de diferents indrets del món viatgessin a Xina amb l'objectiu de sotmetre's a aquests tractaments revolucionaris. Aquest és el cas de la Patricia que, cansada de restriccions i prejudicis, de tenir la sensació que es trobava estancada i que no se li permetia accedir a noves solucions per fer front a la seva malaltia, va marxar d'Espanya per poder rebre un tractament basat en les cèl·lules mare embrionàries a Xina. L'any 2006 va sotmetre's a una operació en la qual se li van introduir cèl·lules mare embrionàries, prèviament tractades, a la medul·la espinal.



BASES TEÒRIQUES

LES CÈL·LULES MARE

Les cèl·lules mare (CM) són unes cèl·lules indiferenciades que es poden trobar en tres localitzacions diferents: en embrions (massa cel·lular interna dels blastocists), en alguns teixits fetals (cordó umbilical, placenta) i en teixits adults. Aquestes cèl·lules tenen la capacitat d'autorenovar-se indefinidament, o bé de diferenciar-se en diversos o en tots els tipus cel·lulars que constitueixen un organisme, no només morfològicament sinó també de forma funcional. Per tant, es tracta de cèl·lules pluripotents, o multipotents o fins i tot en alguns casos totipotents, que depenen del seu origen i de la seva plasticitat podran donar lloc a diferents tipus cel·lulars.

El gran potencial d'aquestes cèl·lules és el factor que les fa importants i valuoses, ja sigui en l'àmbit de la teràpia cel·lular i la medicina regenerativa, o en el de la recerca i l'estudi de l'expressió genètica, la biologia de desenvolupament o la creació de nous fàrmacs i tractaments. Les cèl·lules mare compten, per tant, amb un gran nombre d'aplicacions tant en investigació científica, com en teràpia clínica.

Origen i breu història de les cèl·lules mare

L'estudi de les cèl·lules mare s'inicia a la dècada dels 60 a partir dels treballs científics de *Ernest Armstrong McCulloch, biòleg (1926, Toronto)* i *James Till, biofísic (1931, Saskatchewan)*. La sèrie d'experiments que van dur a terme al llarg de l'any 1960, els va permetre demostrar l'existència de les cèl·lules mare per primera vegada, i més tard, l'any 1963, la seva teoria va quedar consolidada després de ser publicada a *Nature*.

Per altra banda, el punt d'inici de la història de les cèl·lules mare embrionàries (CME) en concret, data dels anys 70, ja que les primeres fases del desenvolupament embrionari van romandre desconegudes fins que no es va saber com cultivar un embrió en el laboratori i com observar els processos que s'hi donaven, és a dir, es considera que l'inici de les CME es troba en el moment en què es domina el cultiu d'embrions i es comencen a obtenir els primers naixements per fecundació *in vitro*.

Durant la dècada dels 70, s'obtenen les primeres cèl·lules mare embrionàries, les quals van ser derivades de teratocarcinomes (una forma de càncer, tumors de la línia



germinal). Tot i això, quan parlem de cèl·lules mare embrionàries, la fita més significativa és el naixement per fecundació *in vitro*, de *Louise Brown* a Gran Bretanya, l'any **1978** (*Steptoe* i *Edwards*). Després d'aquest fet, cal destacar l'any 1981, quan *Martin Evans* i *Matthew Kaufman* van aconseguir derivar la primera línia de cèl·lules mare embrionàries a partir d'un blastocist de ratolí sobre *feeders* (monocapa cel·lular sobre la qual es deriven les CME), alhora que *Gail R. Martin*, independentment, ho feia sobre un medi condicionat per al cultiu de CME. L'any 1996 es va aconseguir diferenciar cèl·lules mare embrionàries d'un ratolí en una línia de cèl·lules cardíques, i es va demostrar d'aquesta manera, l'enorme potencial de diferenciació que tenien aquestes cèl·lules. Finalment, l'any **1998** la *Universitat de Wisconsin* (*Thomson* i col·laboradors), va obtenir les primeres línies de CME humanes, i de la mateixa manera que s'havia fet amb el ratolí, es va determinar el seu gran potencial per diferenciar-se en diferents tipus cel·lulars.

Actualment, l'avenç més recent és el descobriment de les cèl·lules mare pluripotents induïdes (iPS); cèl·lules mare obtingudes a partir de la reprogramació cel·lular de cèl·lules somàtiques adultes.

Malgrat els espectaculars avenços que ha experimentat el camp de les CME durant els últims anys, cal dir també que alguns dels avenços anunciats han resultat ser frauds; com per exemple, dos articles publicats a la revista *Science* l'any 2004, en els quals un equip de sudcoreans dirigit per *Woo Suk Hwang*¹ assegurava que havia obtingut dues línies de cèl·lules mare embrionàries a partir d'un embrió clonat i onze línies cel·lulars procedents de pacients afectats per diferents malalties.

Propietats de les cèl·lules mare

El cos d'un individu humà adult està format per uns 200 tipus cel·lulars diferents, però les cèl·lules mare no són de cap tipus cel·lular específic, sinó que són l'origen de tots ells. Aquesta és una de les seves dues característiques principals, la **diferenciació**, juntament amb l'**autorenovació**. Les cèl·lules mare, especialment les embrionàries, poden seguir qualsevol de les dues vies:

→ Autorenovació

Les CM tenen la capacitat de renovar-se a sí mateixes indefinidament. D'aquesta manera

¹ A l'annex s'hi poden trobar articles procedents de premsa espanyola que il·lustren aquests frauds.



aconsegueixen perpetuar-se i originar noves cèl·lules mare sense patir modificacions, i per tant, amb les mateixes característiques. Es tracta d'un procés en el qual la cèl·lula es divideix en dues cèl·lules idèntiques a ella mateixa.

→ Diferenciació

És el procés mitjançant el qual, una cèl·lula mare indiferenciada es transforma en una cèl·lula especialitzada. Depenent de la capacitat de diferenciació de cada cèl·lula, la qual és condicionada pels factors de la *plasticitat* i l'*origen*, trobem diferents tipus de potencialitat:

- *Multipotents*: són aquelles cèl·lules que tenen la capacitat de diferenciar-se en teixits concrets, corresponents a tipus cel·lulars semblants del teixit del qual procedeixen.
- *Pluripotents*: són aquelles cèl·lules que tenen la capacitat de diferenciar-se en tots els teixits cel·lulars, però no poden donar lloc a un embrió.
- *Totipotents*: són aquelles cèl·lules que tenen la capacitat de diferenciar-se en qualsevol tipus cel·lular pertanyent a qualsevol teixit de l'organisme adult. També poden transformar-se en teixits extraembrionaris, és a dir, poden donar lloc a un embrió. Aquesta és la raó per la qual es diu que cada una de les cèl·lules d'un embrió de 8 cèl·lules o menys, pot donar lloc a un embrió, ja que es tracta de cèl·lules totipotents.

Les cèl·lules mare embrionàries tenen més plasticitat que les adultes, fet que representa una diferència de potencialitat entre ambdós tipus. Les CME tenen la capacitat de diferenciar-se en les tres línies germinals (ectoderm, endoderm i mesoderm), mentre que les CM adultes, generalment, no posseeixen la versatilitat de transformar-se en un altre teixit que no sigui aquell del qual procedeixen.

En el moment en què arribem a controlar aquestes dues propietats, sabrem com dirigir l'especialització d'una cèl·lula indiferenciada, a més de com aconseguir que una CM es renovi i es mantingui indefinidament indiferenciada, fet que ja podem dur a terme actualment en els laboratoris.

El fet de dominar completament aquests processos ens permetrà pensar en possibles tractaments per a la medicina regenerativa.



Tipus de cèl·lules mare

Les cèl·lules mare poden ser classificades segons la seva font. Com ja he citat anteriorment, es poden trobar en tres localitzacions diferents: en embrions (massa cel·lular interna dels blastocists), en alguns teixits fetals (cordó umbilical, placenta) i en teixits adults.

1. Cèl·lules mare fetals

Les cèl·lules mare fetals són aquelles que s'obtenen a partir de teixits fetals, concretament del cordó umbilical (derivades de la sang de la placenta i de la sang del cordó umbilical després de néixer).

Cal destacar que la potencialitat d'aquest tipus de cèl·lules mare és menor que la de les cèl·lules mare embrionàries, però tot i així, les CM fetals compten amb l'avantatge que la seva utilització provoca menys debat ètic que aquestes.

Per altra banda, les cèl·lules mare fetals han estat emprades des de l'any 1988 en el tractament de leucèmies, com per exemple, la *leucèmia limfòcita aguda* o en malalties hematopoiètiques (relacionades amb la sang) com la *malaltia de Gunther*.

Un altre cas a part, és el de les cèl·lules obtingudes a partir de fetus procedents d'avortaments, les quals no s'utilitzen en les terapèutiques anomenades anteriorment. Aquest cas ens planteja el problema ètic d'utilitzar fetus avortats deliberadament per a extreure'n cèl·lules mare, fet que resulta ser il·lícit, ja que no es permet dur a terme un avortament amb la finalitat de destinar el fetus a l'extracció de CM.

2. Cèl·lules mare adultes

Les cèl·lules mare adultes són derivades de teixits adults d'un ésser humà. Es tracta d'aquelles cèl·lules que es mantenen indiferenciades enmig de teixits especialitzats. La potencialitat d'aquest tipus de cèl·lules és menor que la de les CM embrionàries, ja que generalment són *multipotents* (divisió asimètrica de la cèl·lula), és a dir, tenen la capacitat de diferenciar-se en diferents tipus cel·lulars sempre que siguin corresponents a un mateix teixit, que serà aquell del qual procedeixen. Recentment però, s'ha publicat un conjunt d'estudis que demostren que alguns tipus determinats de cèl·lules mare adultes poden ser *pluripotents*, és a dir, poden diferenciar-se cap a llinatges diferents als del seu teixit d'origen. Aquest fet suposa un augment de plasticitat i versatilitat de les CM adultes, el qual ha estat anomenat *transdiferenciació*.



Actualment, s'ha pogut aïllar CM adultes a partir de teixits com per exemple la medul·la òssia, el cervell, la sang perifèrica, la pell, el fetge, el sistema digestiu, el múscle esquelètic... etc. A més, la teràpia clínica mitjançant aquest tipus de cèl·lules és una realitat ja des de fa molts anys en algunes malalties determinades, com ara aquelles que requereixen un transplantament de medul·la òssia, i avui en dia s'està treballant amb altres tipus de cèl·lules mare adultes com per exemple les *cèl·lules mare mesenquimals* (cèl·lules no hematopoiètiques que resideixen en tots els teixits), per a crear nous tractaments, tot i que aquests són encara una mica empírics.

3. Cèl·lules mare embrionàries (CME)

Les cèl·lules mare embrionàries són aquelles que s'obtenen a partir d'embrions, els quals normalment procedeixen de donacions per part de parelles sotmeses a tècniques de reproducció assistida (TRA). Concretament, aquestes cèl·lules es deriven de la massa cel·lular interna (**MCI**) del **blastocist**, és a dir, de l'embrió humà de 5-6 dies. Aquest estadi es caracteritza per la seva pluripotencialitat, ja que encara no s'ha produït la diferenciació de teixits ni la formació d'òrgans.



Blastocist.

Les dues propietats principals de les CME són l'autorenovació i la capacitat de diferenciar-se en les tres línies germinals de l'embrió (ectoderm, endoderm i mesoderm) i, per tant, en qualsevol tipus cel·lular que existeixi en un organisme adult de l'espècie humana. Són, a més, aquestes propietats, les que constitueixen la importància terapèutica d'aquestes cèl·lules, ja que les converteixen en principals candidates per al tractament de patologies produïdes per un dèficit en la funció cel·lular, com per exemple la fallada cardíaca, la *malaltia de Parkinson*, o la *diabetis mellitus*.

Actualment, diversos grups arreu del món estan treballant per a conèixer els mecanismes de diferenciació, així com les tècniques alternatives a la utilització d'embrions, amb la finalitat d'aconseguir una teràpia eficaç i segura.



Finalment, cal citar el **debat ètic** que acompanya aquest tipus de cèl·lules mare, el qual es basa en el fet que l'obtenció de CME requereix la destrucció d'un embrió humà. Més endavant tractaré aquest tema referent a l'àmbit de la bioètica.

↳ **Derivació i cultiu de cèl·lules mare embrionàries (CME)**

La derivació de cèl·lules mare embrionàries és un dels objectius més importants en la recerca amb embrions, de la mateixa manera que ho és la recerca destinada a ampliar els nostres coneixements sobre els processos de fecundació, desenvolupament embrionari i implantació, per tal de poder millorar les tècniques de reproducció assistida i els seus resultats.

Actualment, la recerca amb embrions humans està permesa al nostre país des de l'aprovació de la *Llei 45/2003* sobre Tècniques de Reproducció Assistida, la qual permet l'ús d'embrions creats abans de Novembre de 2003, per a la investigació, amb el previ consentiment dels progenitors. A més, amb la promulgació de la *Llei 14/2006*, qualsevol parella que tingui embrions congelats, pot decidir el futur d'aquests entre quatre opcions: la utilització per la parella, la donació amb finalitat reproductiva, la donació per a la recerca o simplement, la seva destrucció. Les parelles que decideixin donar els seus embrions han de ser informades dels aspectes ètics i legals relacionats amb la donació, així com del projecte d'investigació al qual van destinats. A més, per poder iniciar un projecte científic és necessari obtenir l'aprovació del *Comitè Clínic d'Investigació* del centre i de *Control de la Donación de Células y Tejidos Humanos* del *Instituto de Salud Carlos III*.

A Espanya, la congelació d'embrions humans als centres de reproducció assistida va començar en la dècada dels vuitanta i, avui en dia, aproximadament, podem trobar més de cinquanta mil embrions congelats en aquests centres.

En segon lloc i fent referència a la derivació de CME humanes, ens situem en l'any 1998, quan *Thomson et al.* van publicar la derivació de la primera línia de cèl·lules mare embrionàries humanes a partir de l'aïllament de la massa cel·lular interna (MCI) d'un embrió humà en estadi de blastocist. En aquesta etapa, l'embrió està constituït per aproximadament 150 o 200 cèl·lules i presenta dues estructures: una d'elles formada per una capa de cèl·lules que l'envolta i el recobreix, i l'altra és una massa cel·lular interna.



Després d'aquesta primera derivació, s'han produït un nombre considerable de línies de CME humanes a partir d'embrions procedents dels programes de fecundació *in vitro* (FIV), els quals ja no tenen un projecte parental i han estat donats per a recerca per les parelles. Aquests embrions normalment han estat sotmesos a processos de congelació i, posteriorment a la seva donació han de ser descongelats i cultivats fins a l'estadi de blastocist. La supervivència després del procés de *congelació-descongelació* acostuma a ser d'un 60-70% i, aproximadament un 35% dels embrions cultivats *in vitro* assoleixen l'estadi de blastocist, dels quals no tots presenten una bona qualitat morfològica. Tot i així, sembla ser que la qualitat dels embrions utilitzats és un factor important però no determinant a l'hora de dur a terme el procés, ja que han estat publicades algunes derivacions de CME a partir d'embrions descartats (*Mitalipova et al.*, 2003), bloquejats (*Zhang et al.*, 2006) o de mala qualitat (*Aran et al.*, 2007) .

Una segona font possible d'embrions per a obtenir cèl·lules mare és el *clonatge per transferència nuclear*. Tot i que aquesta opció ofereixi l'avantatge de poder aconseguir embrions amb unes característiques específiques, no podem oblidar l'inconvenient que suposa el debat ètic i moral que neix de l'acció de clonar i de la manipulació genètica que aquesta requereix.

1. Metodologia, material i obtenció

L'embrió en estadi de blastocist és el lloc de procedència de les cèl·lules mare embrionàries, concretament la massa cel·lular interna. En condicions de cultiu *in vitro*, la MCI origina les cèl·lules mare, però en canvi, donaria lloc al fetus si l'embrió s'implantés en l'úter d'una pacient (condicions *in vivo*).

El cultiu *in vitro* d'aquesta estructura és realitza sobre una monocapa de cèl·lules nodridores (fibroblasts) anomenades *feeders*. Aquestes cèl·lules segreguen factors que, juntament amb d'addició d'altres factors de creixement al medi del cultiu, afavoreixen el creixement de les cèl·lules de la MCI en estat indiferenciat.

Actualment, la metodologia de derivació de CME és encara empírica. Aquest fet provoca que sigui possible utilitzar diferents protocols en diversos passos del procés, com per exemple: l'aïllament o no de la MCI, o la presència o no de cèl·lules de suport (*feeders*) en el cultiu. De fet, l'objectiu que es pretén assolir és la derivació de cèl·lules mare embrionàries humanes en cultius lliures de *feeders* i de components d'origen animal, i en condicions químicament definides. Aquestes últimes són necessàries, juntament amb les



condicions GMP (*Good Manufactured Practice*), per un ús segur de les CME en terapèutica clínica.

Tot i les possibilitats de seguir diferents metodologies, generalment, per derivar cèl·lules mare embrionàries es procedeix de la següent manera: primerament es descongelen els embrions i són cultivats fins a l'estadi de blastocist. En segon lloc, es classifiquen els blastocists seguint la *classificació d'Stephenson*, la qual es realitza segons el grau d'expansió, la morfologia del trofèctoderm (cèl·lules de l'estructura exterior del blastocist), i l'aparença de la massa cel·lular interna; i es separen en tres grups d'acord amb la seva qualitat: bona qualitat, qualitat intermèdia i mala qualitat. Seguidament, s'aïlla la MCI dels blastocists mitjançant immunocirurgia, o en el cas que no s'utilitzi l'aïllament, es sembren els blastocists sencers, sobre fibroblasts humans, i són cultivats a 37°C i 5% CO₂ en medi hES (medi que afavoreix el creixement de les CME).



MCI sobre feeders.

Després de 4-5 dies de cultiu, apareixen les primeres cèl·lules conformant una colònia compacta amb les vores llises. A partir d'aquest moment, cada 5-7 dies, les colònies de CME són dissociades amb una pipeta de plàstic en diferents fragments i tornades a sembrar sobre noves monocapes de *feeders* per tal que es mantinguin indiferenciades. Finalment, són congelades periòdicament en 90% FBS (Invitrogen) i 10% DMSO (Sigma) i emmagatzemades en nitrogen líquid.

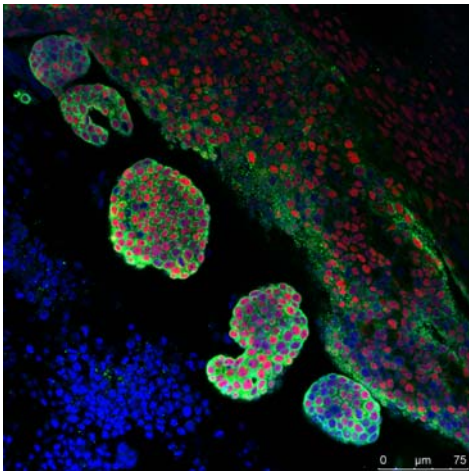
2. Caracterització

Després d'haver derivat una línia de cèl·lules mare és necessari avaluar la seva capacitat de diferenciació per determinar si aquesta línia es compon realment de CME. La majoria de metodologies emprades per caracteritzar una línia cel·lular, inclouen la valoració de diversos factors, sobretot aquells l'expressió dels quals està relacionada amb la indiferenciació.

En primer lloc, es valoren els *marcadors de pluripotencialitat* com per exemple el SSEA-3 o el TRA-1-80, mitjançant la immunofluorescència (tècnica que consisteix en etiquetar els anticossos o antigens amb colorants fluorescents) o la immunocitoquímica (tècnica que utilitza els anticossos com a reactius per a detectar molècules), els quals ens donen



informació sobre el nivell de potencialitat de les cèl·lules. Seguidament, es mesura l'activitat fosfatasa alcalina; factor específic d'aquelles cèl·lules que estan indiferenciades. S'analitzen també una sèrie de factors de transcripció que tenen un paper fonamental en



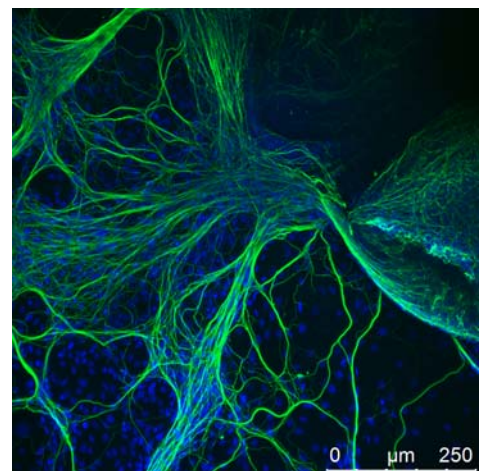
CM diferenciades a teixit glandular (endoderm).

l'autorenovació, així com també es realitza un anàlisi del cariotip de la línia cel·lular ja que freqüentment, s'hi han observat alteracions al llarg del cultiu. Finalment, per dur a terme una caracterització exhaustiva, és necessari valorar la capacitat de diferenciació de la línia cel·lular tant *in vivo* com *in vitro*. La diferenciació en condicions *in vivo* es valora induint la formació de teratomes (tumors que contenen diversos tipus cel·lulars), mitjançant la injecció de les CME en ratolins immunodeprimits per

tal de poder observar si les cèl·lules són capaces de diferenciar-se en les tres línies germinals (ectoderm, mesoderm i endoderm). La diferenciació *in vitro* es produeix en el laboratori, eliminant les condicions de cultiu que mantenen les cèl·lules en estat indiferenciat. En algunes ocasions també s'analitzen els antígens HLA per determinar la histocompatibilitat (conjunt de gens implicats en el reconeixement immunològic de l'organisme).

3. Diferenciació

La diferenciació és el procés mitjançant el qual una cèl·lula mare indiferenciada, es transforma en una cèl·lula especialitzada d'un determinat tipus cel·lular. Aquest procés és regulat gràcies als mecanismes epigenètics de les cèl·lules. Els mecanismes epigenètics són una sèrie de mecanismes referents a l'expressió dels gens que no van lligats a la pròpia seqüència d'aquests (ADN), sinó que estan relacionats amb altres factors com la interacció entre els gens, l'estructura de la cromatina o alguns factors ambientals. Tots aquests factors determinen l'expressió o no dels gens en diferents situacions.



CME diferenciades a neurones (ectoderm).

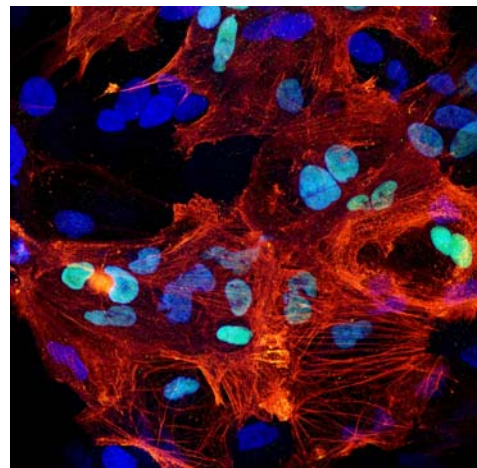


A part d'aquest aspecte, la diferenciació també pot comportar altres canvis en la cèl·lula, com per exemple en la polaritat, la forma, la mida o l'activitat metabòlica.

En condicions naturals, el procés de diferenciació té lloc al fetus però els humans hem estat capaços de reproduir-lo als laboratoris. Per tal que es produeixi la diferenciació de les CME és necessari eliminar tots aquells factors, components del **medi de cultiu**, que mantenen les cèl·lules indiferenciades: les *feeders* i els factors de creixement. Després d'aquest pas, la diferenciació de les CME serà dirigida cap a una de les tres línies germinals segons les condicions de cultiu establertes, ja que el medi on es troben les cèl·lules mare és un factor relacionat directament amb la seva diferenciació. De fet, hi ha un gran nombre de protocols per la diferenciació, i cada vegada s'estan millorant més.

- **Ectoderm:** és la capa germinativa més externa. Dóna lloc a estructures com l'epidermis o el tub neural (encèfal i medul·la espinal), és a dir, el sistema nerviós. S'aconsegueix que les cèl·lules mare embrionàries es diferenciïn en aquesta línia germinal afegint per exemple, al medi de cultiu (que normalment no conté sèrum ni FGF, el factor de creixement) *àcid retinoic* (la forma oxidada de la Vitamina A).
- **Mesoderm:** és la capa germinativa que dóna lloc a diverses estructures embrionàries que derivaran en teixits i òrgans com el cor, part dels ossos o els músculs. S'aconsegueix la diferenciació cap a aquesta línia germinal afegint per exemple, al medi de cultiu (normalment sense sèrum ni FGF), *àcid ascòrbic* (Vitamina C).
- **Endoderm:** és la capa germinal més interna. Dóna lloc a diferents estructures, com ara el fetge, el pàncrees, part del tub digestiu o la uretra.

Aquests sistemes de cultiu i d'altres referents a la identificació de poblacions cel·lulars (en l'espècie humana s'han obtingut diferenciacions a cèl·lules com per exemple: neurones, hematopoiètiques o cardiomiocits), es basen tant en els coneixements de biologia dels quals es disposa, com en l'experiència de treballar amb aquestes cèl·lules. Tot i que la investigació en CME avança ràpidament, els factors



CME diferenciades a teixit muscular (mesoderm).



genètics i ambientals que controlen el seu estat indiferenciat i els processos de diferenciació a diferents tipus cel·lulars, no estan completament establerts. I, de fet, és imprescindible poder controlar i dirigir la diferenciació cel·lular per a poder obtenir poblacions pures de cèl·lules especialitzades i, d'aquesta manera, poder plantejar una teràpia segura per al pacient i amb possibilitats d'èxit, perquè en el cas que es produís una mala diferenciació o una diferenciació incompleta, existiria el perill de la formació de tumors.

4. Cèl·lules mare pluripotents induïdes (iPS), reprogramació cel·lular

Es tracta d'una tècnica nova que ha estat demostrada molt recentment i que suposa una gran revolució en el camp de les cèl·lules mare, ja que ens permet **tornar enrere a partir d'una cèl·lula ja diferenciada**, és a dir, confirma que és possible convertir cèl·lules somàtiques adultes (cèl·lules que formen part d'un individu però que no participen en la formació de gàmetes) en cèl·lules indiferenciades i pluripotents (induced Pluripotent Stem Cells), les quals tenen les mateixes característiques que les CME, mitjançant la injecció de determinats gens relacionats amb la pluripotència.

Inicialment, es van utilitzar *retrovirus* o *lentivirus* com a vectors per introduir aquests gens dins de la cèl·lula, fet que comporta una integració permanent d'aquests virus en el genoma. Una vegada es troben dins del genoma, els virus poden reactivar factors de reprogramació o desactivar gens importants per al funcionament de la cèl·lula, fets que suposarien la formació de tumors. Per aquesta raó, s'estan estudiant diferents sistemes, com per exemple la introducció dels gens dins la cèl·lula mitjançant *plasmidis* (molècules d'ADN circular de doble cadena, que poden existir independentment del cromosoma o estar integrades en ell), amb la finalitat d'aconseguir tècniques més segures per a una possible i futura aplicació clínica.

A part d'aquest problema tècnic, cal destacar que les cèl·lules reprogramades es comporten de la mateixa manera que les CME i, al ser pluripotents, és necessari tenir en compte la possible formació de tumors si es produeix una mala diferenciació de les cèl·lules o si aquesta resulta ser incompleta.

Les primeres investigacions i estudis en reprogramació cel·lular es van realitzar amb fibroblastes de ratolí, per la facilitat que ofereixen aquest tipus de cèl·lules a l'hora d'obtenir-les i cultivar-les, però actualment ja s'ha aconseguit reprogramar altres tipus cel·lulars com ara els *queratinòcits* humans (cèl·lules predominants de l'epidermis).



La reprogramació pot suposar una tècnica de gran utilitat per l'aplicació clínica, ja que compta amb dos avantatges fonamentals respecte a altres tipus de cèl·lules mare: la generació de cèl·lules pluripotents genèticament idèntiques a cada pacient (cèl·lules pacient-específiques) li permet **evitar** el problema del **rebuig immunològic**, i el fet que les cèl·lules pluripotents puguin obtenir-se a partir de cèl·lules somàtiques li permet evitar la **utilització d'embrions**, evitant d'aquesta manera, tots els problemes ètics que comporta.

Per altra banda, la generació de iPS a partir de cèl·lules de pacients malalts pot representar un model per a la investigació d'aquestes patologies i el desenvolupament dels respectius tractaments.

Per totes aquestes raons, un gran nombre de grups de científics estan investigant actualment tots els factors que intervenen i condicionen la reprogramació cel·lular, per tal d'aconseguir optimitzar aquesta tècnica.

5. *Altres fonts de cèl·lules mare*

Davant de la dificultat que suposa l'obtenció d'ovòcits humans, i dels problemes ètics i morals que representa la utilització d'embrions per a obtenir CME, s'han buscat alternatives que permetin l'obtenció de CME a partir d'altres tipus cel·lulars o d'altres metodologies, encara que aquestes presentin alguns inconvenients. La *fusió de cèl·lules somàtiques i cèl·lules mare* és una de les alternatives proposades ; les CME són capaces de reprogramar cèl·lules somàtiques després de fusionar-se, però existeix un problema si aquesta tècnica s'utilitza amb una finalitat terapèutica, ja que l'eliminació dels cromosomes de les CME dona lloc a cèl·lules tetraploides (cèl·lules amb doble dotació cromosòmica).

També s'han aconseguit CME a partir d'*ovòcits partenogenètics* (generats exclusivament a partir del gàmet femení), els quals només representarien una font de cèl·lules mare per a les dones. D'altra banda, s'ha dit que les *cèl·lules mare espermatogòniques* (precursora dels espermatozoides) poden arribar a comportar-se com CM pluripotents, les quals tan sols representarien una font de cèl·lules mare per als homes. Tot i això, l'eficàcia d'aquestes dues tècniques és molt baixa.



Aplicacions de les cèl·lules mare

L'aplicació de les cèl·lules mare en tractaments clínics és probablement la utilització d'aquestes cèl·lules que genera més expectatives i la que ha estat tractada més vegades pels mitjans de comunicació. Tot i això, en recerca, el gran potencial de les CM ens permet treballar en diversos camps; distingim entre tres vessants diferents:

- **Terapèutica cel·lular** : es tracta de la possibilitat d'utilitzar cèl·lules mare en el tractament de determinades patologies o de poder trasplantar-les a pacients que presenten una pèrdua de funció cel·lular. Aquesta aplicació es planteja gràcies a la capacitat de les CM per transformar-se en diferents tipus cel·lulars, de manera que, si es disposa d'un cultiu de cèl·lules indiferenciades i s'aconsegueix diferenciar-les al tipus cel·lular desitjat en el laboratori, aquestes podran ser introduïdes al cos del pacient per substituir aquelles cèl·lules que estiguin malmeses.
- **Organogènesi**: les cèl·lules mare ens permeten aprofundir en l'estudi del desenvolupament i de l'organogènesi; ens mostren el procés en el què una cèl·lula indiferenciada s'especialitza i acaba organitzant-se per donar lloc a un òrgan funcional. A més, també ens possibiliten l'estudi del desenvolupament d'una sola cèl·lula després de la fecundació, la qual acaba convertint-se en fetus.
- **Estudi de malalties**: les cèl·lules mare poden ser útils per a descobrir els mecanismes que produeixen les malalties o quins són els gens que s'activen i s'inactiven en cadascuna d'elles. També són de gran utilitat per provar en el laboratori diferents tipus de substàncies i molècules que permetin tractar i curar diferents patologies.

1. Terapèutica cel·lular

La terapèutica cel·lular consisteix en el trasplantament de cèl·lules diferenciades, obtingudes a partir de cèl·lules mare, que han estat cultivades al laboratori i transformades en el tipus cel·lular necessari. Aquest trasplantament, està destinat a reparar teixits en els quals s'ha perdut la funcionalitat cel·lular.

Des de fa més de 50 anys, existeixen tractaments per a patologies de la sang i immunològiques mitjançant trasplantaments de medul·la òssia (CM adultes) o de cèl·lules de la sang del cordó umbilical (CM fetals). Qualsevol altre tipus de



transplantament de cèl·lules mare, es troba encara en fase experimental, és a dir, no s'ha demostrat que sigui un tractament segur.

↳ **Expectatives i aspectes de seguretat**

La terapèutica cel·lular és un camp molt esperançador que ens ofereix unes grans expectatives malgrat que encara no estiguin establerts determinats punts, com ara els factors genètics i ambientals que controlen l'estat de les cèl·lules mare i el seu desenvolupament, tant per especialitzar-se com per mantenir-les indiferenciades; o la importància de cadascun d'aquests factors en els processos de diferenciació.

Es pot plantejar l'aplicació de terapèutiques cel·lulars en un gran nombre de malalties, bàsicament aquelles en les quals s'ha perdut la funció cel·lular: alteracions neurodegeneratives, la malaltia de Parkinson, lesions medul·lars, la diabetis mellitus, accidents vasculars i d'altres en les quals les cèl·lules deixen de funcionar. Però per a poder aplicar aquestes terapèutiques, és necessari aconseguir una diferenciació cap a tots els següents tipus cel·lulars: neurones, cardiomiòcits, cèl·lules hematopoiètiques, cèl·lules endotelials, hepatòcits, cèl·lules del trofoectoderm (capa externa del blastocist) i cèl·lules d'illots pancreàtics.

Com ja he comentat anteriorment, els transplantaments de cèl·lules derivades de CM comporten certs riscos: en les CME la formació de teratomes (tumors) i en les CM pluripotents reprogramades la transmissió de virus. Per aquesta raó, és imprescindible optimitzar les tècniques d'obtenció i de cultiu de les cèl·lules mare per tal de poder garantir la seva eficàcia i seguretat en l'aplicació clínica, així com també és necessària una estandardització de les metodologies al laboratori.

Per tant, en el procés per a aconseguir l'aplicació terapèutica de les cèl·lules mare, és fonamental controlar la diferenciació cel·lular i dominar les metodologies de cultiu en el laboratori. Actualment, per exemple, la gran majoria de línies cel·lulars existents (CME) s'han cultivat en medis basats en productes d'origen animal. Aquest fet suposa un inconvenient a l'hora d'utilitzar-les en terapèutica, ja que algunes de les substàncies podrien interferir en el tractament i perjudicar al pacient.



D'altra banda, cal tenir la seguretat que els transplants siguin de **poblacions completament pures** de cèl·lules diferenciades prèviament *in vitro*, és a dir, s'ha d'aconseguir un 100% d'homogeneïtat, ja que si hi hagués una sola cèl·lula indiferenciada entre la població de cèl·lules diferenciades trasplantades, aquesta podria donar lloc a la formació d'un teratoma pel fet que és molt semblant a les cèl·lules cancerígenes. A més, una cèl·lula indiferenciada trasplantada pot diferenciar-se a l'atzar i transformar-se en un tipus cel·lular no desitjat, fet que també comportaria la formació d'un tumor.



Colònia de CME.

Un altre aspecte a tenir en compte és el fet que la majoria de teixits i òrgans estan constituïts per diversos tipus cel·lulars diferents, i per a regenerar-los és necessari desenvolupar **estructures molt complexes**. A més, és necessari que les cèl·lules trasplantades mantinguin la seva funcionalitat, s'integrin en el teixit i realitzin les connexions per poder restablir la funcionalitat de l'òrgan.

El **rebuig immunològic** és l'últim dels problemes a resoldre, el qual només afecta a les cèl·lules mare embrionàries. El transplantament de CME és un que compromet al sistema immune i requereix que el pacient es sotmeti a tractaments immunosupressors.

Tot aquest seguit de problemes tècnics que existeixen avui en dia provoquen que l'aplicació clínica no sigui immediata. Malgrat que les investigacions avancen ràpidament en aquest camp de les cèl·lules mare, encara queda molta recerca per fer, i cal ser prudent a l'hora de donar respostes i crear falses expectatives als pacients.

Rebuig immunològic

El rebuig immunològic representa un problema tècnic al plantejar l'aplicació clínica de les cèl·lules mare embrionàries.

De la mateixa manera que quan trasplantem un òrgan s'ha de fer un **tractament immunosupressor** al pacient per tal d'evitar el rebuig, ja que el nostre organisme té tendència a reaccionar contra qualsevol estructura que no sigui pròpia, també s'ha d'aplicar aquest tractament si trasplantem cèl·lules que no són genèticament idèntiques a



les del pacient. Els *tractaments immunosupressors* són bastant agressius, tot i que s'estiguin millorant, i el pacient els ha de seguir durant tota la vida, fet que l'exposa a un major risc d'agafar infeccions o desenvolupar tumors.

Una altra manera possible d'evitar el rebuig seria induir la **immunotolerància** mitjançant l'administració de material embrionari del donant o cèl·lules hematopoiètiques procedents de la mateixa línia de cèl·lules mare embrionàries que s'ha utilitzat per generar les cèl·lules que s'han de trasplantar.

També s'ha proposat la **manipulació genètica** de les línies de CME amb la finalitat d'eliminar les molècules del sistema d'histocompatibilitat, i evitar d'aquesta manera el rebuig immunològic.

Totes aquestes tècniques es troben encara en fase de desenvolupament i investigació.

Una última opció per evitar el rebuig immunitari seria el **clonatge**. Aquesta tècnica consisteix en obtenir les cèl·lules mare a partir d'una cèl·lula del propi pacient, fet que s'aconsegueix mitjançant la *transferència nuclear (SCNT)*.

La seva finalitat és produir cèl·lules genèticament idèntiques al pacient, i actualment, també existeix un segon camí per obtenir-les: la reprogramació de cèl·lules somàtiques (**iPS**).

Clonatge per transferència nuclear

El clonatge per transferència del nucli consisteix en la producció d'un individu genèticament idèntic al donant mitjançant la introducció del nucli d'una cèl·lula somàtica d'aquest individu en un òvul del qual s'ha eliminat el nucli (òvul enucleat).

L'any 1997, *Wilmot et al.* van utilitzar aquesta tècnica per aconseguir el naixement del primer organisme clonat, l'ovella Dolly. Aquest fet va representar una fita de gran importància, ja que va demostrar que una cèl·lula d'un individu adult podia reprogramar-se, és a dir, que una cèl·lula somàtica adulta era capaç de convertir-se en un embrió i donar lloc a un individu.

Actualment, ja s'han clonat moltes espècies de mamífers a partir d'aquest mètode anomenat *clonatge reproductiu*, el qual és un dels dos tipus de clonatges existents: **clonatge reproductiu** i **clonatge terapèutic**.



1. Clonatge reproductiu

Es tracta de la clonació amb finalitat reproductiva, és a dir, l'obtenció d'organismes complets a partir de cèl·lules somàtiques.

Aquest tipus de clonatge té sentit en el cas que es realitzi amb animals, per a perpetuar individus d'alt valor genètic, però en canvi, en l'espècie humana és una possibilitat que no es pot plantejar. El clonatge d'humans no significaria fer una còpia exacta del donant perquè, tot i que genèticament es tractaria d'una persona idèntica, fenotípicament seria diferent. Aquest fet seria provocat pel factor de *l'ambient*, el qual té un paper fonamental en el desenvolupament de les persones.

Una de les objeccions que presenta el clonatge reproductiu és la baixa eficàcia, la qual es veu representada en un nombre molt reduït de naixements obtinguts en animals clonats (menys del 10% dels embrions clonats). A més, cal afegir el percentatge d'avortaments, gestacions interrompudes i malformacions en els fetus clonats.

D'altra banda, és necessari controlar el perill que suposa aquesta tècnica en el cas que s'associï la idea del clonatge amb la recuperació de persones; ja siguin individus de gran valor per a la societat, o persones concretes, com per exemple familiars i amics.

2. Clonatge terapèutic

Es tracta d'una tècnica (SCNT) que consisteix en l'obtenció d'embrions clonats a partir dels quals es puguin derivar cèl·lules mare embrionàries. Aquestes cèl·lules mare embrionàries serien genèticament idèntiques al donant de la cèl·lula somàtica que ha aportat el nucli, és a dir, el material genètic.

L'avantatge es troba en què les cèl·lules obtingudes seran com les del propi pacient i, per tant, no hi haurà rebuig a l'hora de realitzar un transplantament. En el moment en que siguem capaços d'aconseguir tots els tipus cel·lulars, aquesta tècnica ens permetria trasplantar al pacient cèl·lules d'un tipus o d'un altre, segons la seva malaltia.

La SCNT representa un mitjà per a aconseguir cèl·lules mare que ens apropin a la medicina regenerativa.

Actualment, s'ha aconseguit la derivació de cèl·lules mare embrionàries a partir d'embrions obtinguts per transferència nuclear en ratolins i altres models d'animals. També s'han obtingut embrions a partir de transferència nuclear en l'espècie humana, però tot i això, encara no s'ha aconseguit derivar-ne CME.



2. Organogènesi

El procés d'organogènesi es produeix en el moment en que un embrió es va dividint i dona lloc a una estructura de moltes cèl·lules, les quals acaben generant tots els diferents teixits i òrgans amb una funció determinada.

Actualment, el procés d'organogènesi s'estudia a partir de models d'animals ja que, els embrions humans no es poden utilitzar de manera indiscriminada per a recerca i, a més, és impossible disposar d'embrions humans de més de 14 dies per a investigar en el laboratori. Per tant, les investigacions s'estan realitzant en diversos models d'animals: pollastre, ratolí, granota, determinats tipus de rèptils i peix zebra.

Aquests models ens són de gran utilitat per a estudiar els patrons d'organogènesi; la comprensió de la gènesi, de com a partir de determinades cèl·lules es formen els diferents òrgans i, per altra banda, de la localització dels òrgans, la manera en què se situen en l'organisme.

Alguns exemples d'aquests estudis són: la *capacitat de regeneració*, a partir d'alguns rèptils com ara la sargantana; o els *factors de creixement* que estimulen el desenvolupament de les extremitats, a partir del pollastre.

3. Estudi de malalties

Per últim, la tercera aplicació de les cèl·lules mare, en aquest cas embrionàries, és establir models per a l'estudi de malalties i el desenvolupament de nous fàrmacs.

La tècnica consisteix en cultivar cèl·lules mare afectades per alguna malformació o alguna patologia i, d'aquesta manera, poder observar els mecanismes que controlen les determinades malalties.

La millor opció en aquest cas és la transferència nuclear, ja que ens permet obtenir cèl·lules del propi pacient afectat.

En primer lloc, es fa una biòpsia al pacient i es cultiven en el laboratori les cèl·lules obtingudes. Seguidament, es transfereix el nucli d'una d'elles a un oòcit i s'obté un embrió del qual es podran extreure cèl·lules mare pluripotents. En el moment en que siguem capaços de dirigir i controlar la seva diferenciació, obtindrem cèl·lules amb la mateixa alteració que les cèl·lules afectades del pacient i, per tant, podrem estudiar els



mecanismes que controlen aquesta malaltia i provar diferents molècules i protocols per a tractar al pacient.

L'ATÀXIA DE FRIEDREICH

S'entén per *atàxia* el trastorn caracteritzat per la disminució o alteració de la capacitat de coordinar els moviments, la qual es manifesta en la dificultat per a realitzar moviments precisos o per a mantenir l'equilibri.

L'*atàxia* no és considerada una malaltia, sinó que es tracta d'un dels símptomes característics dels processos degeneratius i, generalment, és causada per una pèrdua de funció en el sistema cerebel·lós (regula la coordinació), o per alguna alteració en les principals vies que condueixen els impulsos nerviosos cap al cerebel, així com alteracions en el sistema vestibular (regula l'equilibri) i els sistemes sensitius (proporcionen dades referents a la posició de les diferents parts del cos).

Hi ha un gran nombre de causes que poden portar a l'aparició d'una *atàxia*, ja sigui una *atàxia* espontània (hemorràgia cerebral, trauma, exposició a certes drogues... etc) o una *atàxia* gradual (deficiències en certes vitamines, anomalies congènites en el cervell... etc), però jo tractaré aquelles *atàxies* que tenen una base genètica constituïda per la mutació d'una sèrie de gens, aquelles que es transmeten de generació en generació a través de gens defectuosos i seguint les lleis de l'herència genètica i l'atzar, les quals són anomenades *atàxies hereditàries*.

En aquest cas, l'herència genètica és autosòmica, és a dir, afecta de la mateixa manera als homes que a les dones. Per tant, és donen dos patrons diferents: *l'herència recessiva* (és necessari que els dos gens siguin portadors per tal que es manifesti l'atàxia) i *l'herència dominant* (tan sols és necessari un gen portador perquè es manifesti l'atàxia).

L'**Atàxia de Friedreich** és l'exemple més freqüent d'atàxia per herència recessiva.

L'Atàxia de Friedreich

L'Atàxia de Friedreich és una malaltia **neurodegenerativa hereditària** que produeix lesions i un dany progressiu en el sistema nerviós donant lloc, d'aquesta manera, a diferents símptomes que varien des de la debilitat muscular a malalties cardíaques.



El nom d'aquest tipus d'atàxia correspon al nom del metge que la va descobrir i descriure l'any 1860, *Nicholaus Friedreich*.

Tot i que es tracta d'una patologia estranya, és la més freqüent de les atàxies hereditàries, ja que afecta a una de cada 50.000 persones.

El símptoma de l'*atàxia* en l'Atàxia de Friedreich es dona en la degeneració del teixit nerviós en la medul·la espinal i dels nervis que controlen els moviments musculars en els braços i les cames. La medul·la espinal s'aprima i les cèl·lules nervioses perden alguns dels seus recobriments de mielina (capa d'aïllament de les neurones que ajuda a transmetre els impulsos nerviosos).

La proteïna que es troba alterada en l'Atàxia de Friedreich és la **frataxina** (implicada en el transport l'emmagatzematge o la manipulació d'àtoms de ferro en els mitocondris), pel fet que hi ha un defecte en un gen (FRDA) situat al **chromosoma 9** (descobert l'any 1996 per un grup de científics). S'hereta un codi anormal i es dona una repetició anòmala del triplet GAA. Normalment, la seqüència de bases GAA es repeteix entre 7 i 22 vegades, però en les persones que pateixen Atàxia de Friedreich hi trobem des de 800 a 1000 repeticions. Aquest tipus d'anomalia s'anomena **expansió de repetició triple**.

Aquestes mutacions en el gen de la frataxina són les causants de l'Atàxia de Friedreich i estan associades a la desmielinització i neurodegeneració dels ganglis situats en les arrels nervioses de la medul·la espinal. A més, la deficiència de frataxina desencadena un procés inflamatori i la mort de les cèl·lules de Schwann (cèl·lules que embolcallen els axons i formen la beina de mielina).

L'expansió triple repetida pertorba la conversió normal d'aminoàcids a proteïnes reduint d'aquesta manera, la quantitat de frataxina produïda. La frataxina es troba en els **mitocondris** (parts de la cèl·lula on es produeix l'energia). Sense un nivell normal d'aquesta proteïna, es produeix una mala incorporació del ferro i certes cèl·lules del cos (principalment cèl·lules del cervell, de la medul·la espinal i dels músculs) no poden suportar la *tensió oxidativa* produïda pels mitocondris. Conseqüentment, es formen **radicals lliures** els quals poden destruir aquestes cèl·lules, i disminueix la producció d'energia (ATP). El sistema nerviós, el pàncrees i el cor són especialment susceptibles a la presència de radicals lliures (formats quan l'excés de ferro reacciona amb l'oxigen), ja que les cèl·lules d'aquests teixits són destruïdes i no poden ser reemplaçades.



Els símptomes d'aquesta malaltia comencen generalment entre els 5 i els 20 anys, amb algunes excepcions. Normalment, el primer símptoma que apareix és la dificultat per caminar o la pèrdua d'equilibri i la falta de coordinació. Un altre dels símptomes inicials és les deformacions dels peus: peus caus, dits grossos en forma de martell, inversió dels peus o flexió dels dits dels peus. Amb el temps, van apareixent altres símptomes com ara la pèrdua de sensibilitat de les extremitats o la pèrdua de reflexos en els tendons. També apareix *disartria* (dificultats per parlar), *disfagia* (problemes per empassar), moviments espasmòdics dels ulls, una reducció de la velocitat de conducció nerviosa, *escoliosis* (desviació de la columna vertebral), i la pèrdua de visió i d'oïda. A més, aproximadament un 10% dels afectats per AF pateixen *diabetis mellitus*, i un 20% intolerància a la glucosa. Finalment, hi ha diferents formes de cardiopaties que acompanyen aquest tipus d'atàxia i afecten aproximadament a un 90% dels malalts; es tracta d'un dels símptomes més perillosos, el qual comprèn: miocarditis, cardiomiopatia, fibrosis miocàrdica, insuficiència cardíaca, bradicàrdia i taquicàrdia.

Cal destacar que tant els símptomes com la progressió de la patologia varien notablement d'un pacient a un altre, però generalment, després de 15 o 20 anys des de l'aparició dels primers signes de la malaltia, la persona afectada es veu obligada a utilitzar cadira de rodes i, en etapes posteriors, quedarà totalment incapacitada.

El diagnòstic de l'Atàxia de Friedreich es realitza a partir d'un examen clínic, el qual inclou un historial mèdic i un minuciós examen físic. La prova més important és la **prova genètica**, per a poder descartar diagnòstics erronis. A més, també es poden fer diferents proves: electromiograma (EMG), electrocardiograma, ecocardiograma, estudi de la conducció nerviosa, estudis electrofisiològics, radiografies del tòrax i de la columna vertebral, exploracions amb imatges de ressonància magnètica o extracció de líquids (sang, orina i líquid cefalorraquidi).

L'Atàxia de Friedreich és una condició òrfena, anomenada així en el sector farmacèutic per ser una patologia que no compta amb pressupost per a la investigació. Avui en dia, per tant, l'AF no té tractament.



Vivència de la Patricia

"Tot va començar quan tenia 12 anys. La meva mare em va portar al pediatra, el Dr. Ferret Pi, perquè em tocava passar la revisió rutinària de cada any. A l'acabar la revisió, el doctor em va dir que tenia **escoliosis** (desviació o curvatura de la columna vertebral), però com que la corba era cap al costat del cor, fet que indica que es tracta d'una malaltia, em va donar hora per a fer-me una visita amb el traumatòleg Dr. Ventura i amb el neuròleg Dr. Colomer a l'hospital de Sant Joan de Déu. Després de moltes proves; analítiques, ecocardiograma, tag, micció... etc, em van diagnosticar **Atàxia de Friedreich**.

El primer símptoma que vaig tenir va ser la falta d'equilibri quan anava en bicicleta o quan feia ballet. Seguidament, vaig anar perdent lentament cicomotricitat a les extremitats i també vaig notar una pèrdua de l'anomenada "cicomotricitat fina", que és aquella que afecta a determinades accions com ara: escriure, vocalitzar o omplir un got d'aigua.

Quan tenia 13 anys vaig començar a rebre tractament amb Idebenona (antioxidant) i, encara ara el segueixo prenent gràcies a una beca que va aconseguir la meva doctora, la Dra. Pineda.

El gener del 2006 em trobava en un dels pitjors moments de la malaltia, vaig tenir una baixada emocional i anímica i no em quedaven forces, de manera que vam decidir que havíem de fer alguna cosa per tal de millorar aquella situació. Va ser llavors quan vaig parlar amb la Sandra Méndez, una noia de 18 anys que també pateix Atàxia de Friedreich. La Sandra em va explicar que l'any 2005 havia anat a la Xina per a fer-se una operació que consistia en el transplantament de cèl·lules mare embrionàries a la medul·la espinal. Ella va assabentar-se d'aquesta opció per Internet, i quan jo ho vaig saber vaig anar ràpidament a consultar-ho amb la meva doctora. La Dra. Pineda em va dir que des del punt de vista mèdic em recomanava que no anés a Xina perquè, probablement notaria alguna millora després de l'operació però m'exposava a la possibilitat d'agafar algun virus que em perjudicés. En canvi, em va dir que si em parlava des del punt de vista d'una mare, podia marxar a Xina a operar-me.

Vaig anar a Xina per primera vegada a principis de febrer de l'any 2006 per tal de demanar hora per a l'operació. Em van fer diverses proves i tests i em van citar pel mes de maig.



Vaig viatjar a Xina per segona vegada el maig del 2006. Quan vaig arribar a Pequín em van fer un seguit de proves: analítica de sang, micció (extracció d'orina), ecocardiogrames i radiografies del tòrax i de la columna vertebral. Després em van traslladar a Qingdao, una ciutat de la província de Shandong, on m'operarien. En primer lloc em van sotmetre al test **ICARS**² (International Cooperative Ataxia Rating Scale) per a determinar el nivell d'atàxia que patia a partir d'una sèrie d'exercicis. Després em van explicar que m'implantarien a la medul·la espinal (segons la radiografia que em van fer a Pequín sabien el punt exacte en què me les havien d'injectar), cèl·lules mare embrionàries de menys de 16 setmanes, les quals serien tractades de manera que s'assemblassin a les meves pròpies cèl·lules.

L'operació va durar cinc hores. Jo era la segona persona en tot el món que s'operava d'atàxia amb cèl·lules mare i, els metges no sabien del cert si els resultats de l'operació serien bons, però van dir-me que el pitjor que em podia passar era que no hi hagués cap millora i em quedés igual que com estava. Així que era opció meva.

La recuperació va ser realment llarga, vaig estar-me tres setmanes sense poder moure'm del llit. Els dolors eren molt forts, de fet tinc dues cicatrius a l'esquena que toquen os i em feien molt de mal, de manera que van donar-me una espècie de walkie talkie que portava morfina, i jo podia injectar-me'n cada vegada que apretava un botó. Vaig estar una setmana sencera amb morfina i després vaig començar a rebre tot un seguit de teràpies, com per exemple: massatges, teràpia d'acupuntura, bicicleta i exercicis de rehabilitació al gimnàs de l'hospital. Vull dir també que no eren gaire higiènics, és a dir, totes les coses que fan servir per a tractar-te estan netes i desinfectades, però en canvi les instal·lacions i les tècniques que utilitzaven eren bastant antigues i brutes.



Sincerament, la experiència va ser molt dura però a la vegada gratificant. Després de l'operació vaig notar un canvi que va omplir-me d'esperança. Aquest canvi es basava majoritàriament en la millora de l'equilibri de les mans, per exemple a l'acostar-me una cullera plena de sopa a la boca; en la facilitat a l'hora de parlar, ja que se'm travava

² A l'annex s'hi poden trobar fotocòpies dels resultats dels tests ICARS d'abans i de després de l'operació. També s'hi troben els dos vídeos que mostren la sèrie d'exercicis.



menys la llengua que abans de l'operació; i sobretot en el fet que la primera vegada que vaig baixar del llit després d'operar-me vaig notar la planta del peu quan aquest es trobava en contacte amb el terra. Des que tinc l'Atàxia de Friedreich he anat perdent sensibilitat a les plantes dels peus i ara ja no les noto al caminar, no recordo com és aquesta sensació perquè quan camino sento com si no tingués peu, és a dir, com si al final de la cama hi tingués un monyó.

Finalment també van dir-me que havia guanyat to muscular, és a dir, que ja no era necessari que pensés què havia de fer cada vegada que volia moure una part del cos.

Vaig tornar a Barcelona satisfeta dels resultats obtinguts, ja que van dir-me que amb l'operació havia aconseguit una millora equivalent a un retrocés de 6 anys en la meua malaltia³. En aquest moment vaig començar un tractament amb Fosfatil-B (quelant de ferro) que va durar només un any, ja que era una prova que es va realitzar a diferents pacients i no va donar resultat: la majoria no van patir cap millora i en alguns casos, el fàrmac va provocar pneumònies.

El mes de juny d'aquest mateix any em van demanar si podia assistir a unes "Jornades de convivència i intercanvi" a Cubillos de Sil (Castellà i Lleó) juntament amb la Sandra, la meua companya que em va informar del tractament que s'estava realitzant a Xina, per a explicar la nostra experiència en la intervenció amb cèl·lules mare. A partir d'aquest moment, els malalts d'Atàxia de Friedreich van començar a informar-se dels tractaments que s'estaven duent a terme a orient i, avui en dia, ja hi ha un nombre considerable de persones que s'han sotmès a aquesta intervenció quirúrgica.

El mes de juliol vaig haver de tornar a Xina per fer-me una revisió mèdica per tal que els metges poguessin veure el progrés i els resultats després de l'operació. Vaig sotmetre'm per segona vegada al test ICARS i a d'altres proves semblants a les que em van fer abans de la intervenció, per a poder fer una comparació i veure l'evolució.

Actualment, ja han passat gairebé quatre anys des que vaig operar-me i la malaltia segueix avançant. He perdut sensibilitat a les extremitats i equilibri, fet que m'obliga a haver-me de desplaçar utilitzant un caminador en aquells trams de poca distància i en vehicle, preferentment cotxe, en aquells de distància llarga.

³ A l'annex s'hi pot trobar un informe neurològic de la Patricia que data del 09/08/2006, és a dir, uns mesos després de l'operació de Xina.



Em sento impotent davant de la meva situació i davant de qualsevol petit detall que no puc realitzar com voldria, com per exemple servir cafè o tapar un pot.

Finalment, voldria afegir la meva opinió sobre el debat ètic existent al voltant del tema de les cèl·lules mare i sobretot de la terapèutica cel·lular, ja que realment, és aquest el motiu pel qual vaig haver de viatjar a Xina per poder operar-me.

En primer lloc penso que és complicat perquè hi ha molts interessos per part de diferents institucions en aquest tema, com per exemple de les farmacèutiques, les qual tenen molt d'interès en el fet que diverses patologies no tinguin un tractament definitiu que permeti curar-les perquè, d'aquesta manera, elles guanyen diners cada vegada que la persona que està malalta compra un medicament (de fet jo estic consumint unes 30 pastilles diàries). Per altra banda també hi ha l'església, interessada en mostrar-se en contra de les cèl·lules mare embrionàries perquè consideren que un embrió és una persona i al destruir-lo, ja sigui amb una finalitat terapèutica o d'investigació, matem a aquesta persona. Personalment seria capaç d'entendre aquesta postura si es tractés d'una persona viva, però si parlem d'un conjunt de cèl·lules sóc incapaç de comprendre el fet que es pugui privar a una persona com jo de tenir una millor qualitat de vida o, simplement, de tenir-la perquè jo en aquests moments no en tinc.

Sóc una noia de 25 anys que ja no recorda el què és saltar ni córrer, una persona que no està vivint la seva edat perquè no pot i que troba milers de barreres a l'hora d'intentar millorar les seves condicions de vida; com haver-se'n d'anar a un altre continent sola durant un mes a operar-se i, a més, haver-s'ho de pagar tot perquè no rep cap tipus



d'ajuda per part de l'Estat, tot i que els polítics no deixin de parlar d'alguna cosa anomenada benestar. Tot i això, ara estic bastant contenta perquè s'han obert diferents centres d'investigació en cèl·lules mare a nivell terapèutic i de medicina regenerativa aquí a Espanya, i poc a poc ja apareixeran més coses. No s'ha de perdre mai l'esperança.

Patricia Conde Rodríguez



DEBAT ÈTIC

Els avenços en el coneixement del desenvolupament embrionari i de la plasticitat de les cèl·lules mare han obert la porta de la terapèutica cel·lular. Actualment, les cèl·lules mare han esdevingut un centre d'interès científic com a tractament potencial de malalties greus que fins ara són incurables; i és aquesta possible aplicació la causant de l'atractiu d'aquest tipus de cèl·lules. Aquest tema s'ha desplaçat al carrer, i no només als probables receptors d'aquesta teràpia, sinó també a diferents grups que se situen a favor o en contra, de manera que s'ha generat un gran debat bioètic al seu voltant.

La investigació amb cèl·lules mare presenta implicacions ètiques, socials i jurídiques, les quals han de ser analitzades des d'un punt de vista pluridisciplinar. Es tracta d'un tema de gran importància científica avui en dia, que dóna lloc a reaccions i opinions de caire ideològic davant de les quals és necessari un debat social informat (amb base tècnica i científica) per poder arribar a un mínim consens i, perquè es pugui donar lloc a la corresponent normativa jurídica concorde amb el sentit social. Endinsar-se en el món de les cèl·lules mare és un fet que no deixa indiferent a ningú, ni des del punt de vista merament científic ni des del debat social, ja que les CM tenen una identitat pròpia que fa que tothom en prengui partit, a favor o en contra. Aquest debat s'escapa dels laboratoris i dels àmbits científics per estendre's per la societat, sobretot a través dels mitjans de comunicació.

La principal controvèrsia referent a les cèl·lules mare es basa en *com són obtingudes*, i afecta concretament a aquelles que procedeixen de fetus o d'embrions. En el primer cas la preocupació es troba en el fet que es pot donar la situació d'avortaments provocats amb la finalitat d'aconseguir teixit fetal; i el segon fa referència a la utilització d'embrions, fet que comporta la seva destrucció o la possible creació artificial d'aquests per tal d'obtenir teixit cel·lular. A més, els embrions poden ser procedents de diferents fonts, algunes de les quals també estan qüestionades des del punt de vista ètic i moral: embrions sobrants de tècniques de reproducció assistida (congelats), o embrions creats exclusivament amb la finalitat d'investigar amb ells, els quals podrien ser obtinguts per fecundació *in vitro* o per transferència nuclear de cèl·lules somàtiques i clonació terapèutica.



Les cèl·lules mare embrionàries són les més problemàtiques, ja que impliquen la determinació de l'**estatus moral de l'embrió** (unió de cos i ànima), és a dir, el moment en què l'embrió és considerat com a individu o persona i, per tant, mereix el respecte i el tracte que requereix aquesta condició. A més, en aquest cas, serien aplicables els conceptes de **dignitat humana** i **drets humans** (tota persona té dret viure i ser respectada, i també té els seus drets i les seves obligacions), als quals recorren un gran nombre d'aquelles persones que han d'argumentar la seva posició en aquest debat ètic.

Principalment, podem definir tres posicions diferents en aquest tema:

1. L'embrió com a persona

Aquesta posició atorga el màxim valor al zigot, considerant-lo persona des del primer moment de la fecundació i, per tant, exigeix el màxim respecte des de l'inici. L'embrió hauria de ser tractat com a un subjecte en potència (serà persona) del qual no en podem disposar sense condicions, ja que la seva dignitat estableix els límits del domini per part dels altres.

Podem observar clarament aquesta posició quan *Vicente Bellver Capella* (professor de la Universitat de València i director del màster de Bioètica i Dret) afirma : "*L'embrió és un ésser completament desprotegit incapaç de defensar els seus drets per si mateix i amb una aparença molt diferent a la d'un ésser humà adult. Aquestes circumstàncies han conduït a algunes persones a considerar que l'embrió no és encara un ésser humà i que per tant, pot ser utilitzat al nostre servei; però aquestes circumstàncies no volen dir que encara no ens trobem davant d'un ésser humà, sinó que la fragilitat és inherent a la condició humana i que aquesta condició es manifesta en els inicis de la vida humana.*"

2. L'embrió preimplantatori com a conglomerat de cèl·lules

La segona posició considera que l'embrió és un conglomerat de cèl·lules, el qual no pot ser anomenat embrió fins el dia 14 de gestació. No se li atorguen l'estatut ni el respecte que mereix una persona i, per tant, la investigació i la seva utilització està permesa durant aquests primers dies.

Aquelles persones partidàries d'aquesta posició basen els seus arguments en nous coneixements científics, com són :



- El fet que la **fecundació és un procés** i no un moment, ja que la unió dels dos gàmetes suposa un procés en el temps que dura aproximadament 24 hores. Per tant, la persona no pot estar ja formada a la primera fase d'aquest procés, quan aquest encara no s'ha dut a terme (l'embrió és part d'un procés evolutiu potencial).
- En la primera fase el **zigot encara no té la capacitat de transcripció o expressió del seu genoma**, i no l'adquirirà fins que hagi format el seu sistema HLA (*Human Lymphocytic Antigen*).
- Les cèl·lules formades de les primeres divisions del zigot, anomenades **blastòmers**, **són totipotents**, és a dir, qualsevol d'elles pot desenvolupar-se en un altre individu en el mateix temps que el zigot segueix el seu procés sense aquesta cèl·lula.
- Durant aquest període es dona un **error natural en un alt percentatge de zigots**, és a dir, les pèrdues són considerables si comparem el nombre d'òvuls fecundats i el de nens vius, fet que ens porta a qüestionar-nos l'estatut de l'embrió: Es perden tantes vides amb categoria de persona?
- El procés d'**implantació** (l'embrió queda implantat a l'endometri, un teixit que revesteix l'interior de l'úter) s'inicia entre els dies 6 o 7 de gestació i finalitza aproximadament el dia 12. A partir d'aquest moment queden establerts els processos de desenvolupament i nutrició, de tal manera que l'embrió no implantat no podrà ser mai un ésser humà.
- Durant els primers 14 dies de gestació hi ha una **falta d'individualització**, ja que encara és possible donar lloc a bessons. Aquest fet disminueix la condició d'individu.
- Finalment, s'inicia la formació de la **línia primitiva** que donarà lloc al Sistema Nerviós Central (SNC) de l'embrió, aproximadament el dia 14 d'embaràs.

3. Teoria gradualista

La tercera i última posició és aquella que acorda gradualment l'estatus moral a l'embrió. Per a algunes persones serà al final de la vuitena setmana, quan l'embrió hagi finalitzat el procés d'organogènesi (formació dels òrgans) i passi a ser un fetus, i per a altres serà el moment en què el subjecte tingui capacitat per viure fora del si matern, és a dir, al voltant de les 23 setmanes. Finalment també trobem aquells que opinen que no es tracta d'un ésser viu fins el moment del naixement, basant-se en una definició de *persona* com a una entitat conscient, racional, capaç d'escollir i que té un sentit de preocupació moral.



Aquest conjunt d'opinions i de diferents posicions ha creat una situació d'incertesa sobre l'estatus moral de l'embrió i el moment en què comença la vida humana. Determinar aquest fet és de gran importància, ja que les conseqüències de la consideració que finalment rebí l'embrió, condicionaran la manera en què aquest serà tractat.

Actualment, podem diferenciar entre dos punts de vista a l'hora d'analitzar i tractar el tema de la investigació i la utilització de cèl·lules mare embrionàries: *el punt de vista científic i legislatiu* i *el punt de vista filosòficoreligiós*. A continuació presentaré objectivament aquestes dues tendències:



Embrió humà.

1) *Les cèl·lules mare embrionàries des del punt de vista científic i legislatiu*

La ciència és aquella disciplina que s'encarrega de saber, de conèixer i d'entendre com funciona la realitat. Actualment, la ciència està més estretament vinculada a la investigació i a l'experimentació que a la mera observació. En aquest punt, cal considerar que la investigació en el camp de les CME està basada en la manipulació i experimentació embrionària, fet que suposa la destrucció de l'embrió en qüestió.

En el debat ètic existent en aquest àmbit, els científics defensen i es basen en realitats científiques; diversos fets biològics que indiquen que l'embrió forma part d'un procés evolutiu potencial i, per tant, argumenten que no pot ser considerat un individu ple fins el moment en què neix. Per altra banda, determinen que el problema de la definició de l'estatus de l'embrió es troba en voler establir fites inamovibles sobre una cosa que és necessàriament evolutiva i gradual.

La major part de la comunitat científica dóna suport a la utilització d'embrions sobrants de processos de reproducció assistida per a obtenir cèl·lules mare embrionàries, però en canvi, la majoria de científics discrepen quan es tracta de debatre sobre la utilització d'embrions procedents d'altres fonts. Podem observar aquest fet en l'opinió de *M^a Pilar Nuñez Cubero*⁴ (llicenciada en Medicina i Cirurgia i Màster en Bioètica): *"No estoy de*

⁴ Citació de M^a Pilar Nuñez extreta de l'entrevista realitzada sobre aspectes relacionats amb les cèl·lules mare i la bioètica, transcrita a l'annex.



acuerdo en destruir embriones para obtener CME pero, sí me parece razonable utilizar los embriones que ya hay congelados si se van a tirar. De estos embriones el 50% están muertos y no sirven para nada, y del 50% restante únicamente un 10% o 20% son implantables. "

Per altra banda, també hi ha un consens internacional que accepta no crear embrions si no és estrictament necessari, és a dir, que prohibeix la creació artificial d'embrions destinats a la investigació científica.

A part d'aquests dos punts referents a l'opinió científica, també cal destacar el fet que la ciència avança i contínuament apareixen noves tècniques o innovacions en diferents àmbits. En el camp de les cèl·lules mare, la innovació més recent és la *reprogramació cel·lular*, les iPS. En alguns casos, innovacions com aquesta poden portar a pensar que ja no és necessari seguir investigant amb les tècniques bàsiques, és a dir, que les cèl·lules mare embrionàries poden ser substituïdes per les iPS en el camp d'investigació, ja que aquestes últimes no comporten cap tipus de problema ètic. Els científics s'esforcen en demostrar que aquest fet que molts grups posicionats en contra de les CME demanen, no és possible, ja que argumenten que és a partir de la investigació amb CME que s'han pogut crear les innovacions com les iPS i s'ha arribat al coneixement actual que tenim sobre aquest tipus de cèl·lules.

És necessari tenir en compte que la societat en la qual vivim avui en dia és una societat plural, constituïda per individus i col·lectius amb sensibilitats i interessos diversos, i en la qual les estructures estatals han d'ocupar-se d'establir límits en qüestions com el tema de les CME, proposant pautes de conducta assumibles per la majoria dels ciutadans i respectuoses amb les minories. Davant d'aquest fet trobem diverses opcions polítiques, i nombroses discrepàncies entre els diferents Estats a l'hora d'establir unes bases i unes pautes en aquest tema, fet que comporta que les lleis variïn d'un país a l'altre, essent molt restrictives en alguns llocs i més permissives en d'altres. L'obtenció i la utilització de cèl·lules mare, per tant, està regulada per lleis que difereixen entre els diferents països, les quals determinen els límits de la recerca i l'aplicació d'aquest tipus de cèl·lules.

Les opcions polítiques citades són les següents :

- No investigació en embrions humans i no recerca en CME procedents d'embrions humans actualment existents.
- Investigació en línies de CME però no en embrions humans.



- Investigació només en embrions sobrants que no són necessaris pel seu ús amb finalitat reproductiva.
- Investigació tant en embrions sobrants com en embrions creats específicament per investigació mitjançant tècniques *in vitro* (FIV).
- Investigació tant en embrions sobrants com en embrions creats específicament per a investigació mitjançant tècniques de clonació (transferència nuclear, oòcits - zigots).
- Investigació tant en embrions sobrants com en embrions creats específicament per investigació mitjançant tècniques de clonació de cèl·lules somàtiques humanes a oòcits d'animals no humans.

Concretament a Espanya, no hi ha cap Llei específica sobre l'embrió, però hi ha certes Lleis que regulen aquest tema:

- **Llei 35/1988** del 22 de Novembre (PSOE). És una de les primeres lleis referents a aquest tema que es van implantar entre els països del nostre entorn i, per tant, suposa un avanç científic i clínic. Es tracta d'una llei sobre *Tècniques de Reproducció Assistida*, la qual prohibeix la fecundació d'òvuls humans amb qualsevol finalitat que no sigui la procreació humana.
- **Llei 45/2003** del 21 de Novembre (PP). Es tracta d'una modificació de la *Llei 35/1988*, la qual té lloc pel fet que la ciència i la tècnica avancen contínuament. Aquesta llei representa una resposta restrictiva als problemes de destí dels pre-embrió: permet, tan sols, l'ús d'aquells embrions creats i congelats abans de Novembre de 2003 per a la investigació, amb el previ consentiment informat dels progenitors.
- **Real Decret 2132/2004** del 29 d'Octubre. Fa referència a la investigació amb cèl·lules mare embrionàries. A partir d'aquest document, s'estableixen els requisits i els procediments per a sol·licitar el desenvolupament de projectes d'investigació amb cèl·lules mare obtingudes a partir de pre-embrió sobrants.
- **Llei 14/2006** del 26 de Maig (PSOE). Es tracta d'una llei sobre *Tècniques de Reproducció Assistida Humana*, la qual ofereix una definició del concepte de *preembrió*: "*embrió in vitro constituït pel grup de cèl·lules resultants de la divisió progressiva de l'ovòcit que és fecundat fins a 14 dies més tard.*" Per altra banda, aquesta llei prohibeix la clonació d'éssers humans, i permet la recerca amb embrions sempre que es tracti d'un projecte autoritzat.
- **Ordre SCO/393/2006** del 8 de Febrer. Aquest document estableix l'organització i funcionament d'un Banc de Línies Cel·lulars. Determina que un Banc Nacional de



Línies Cel·lulars té com a objectiu garantir en tot el territori nacional la disponibilitat de línies de cèl·lules mare humanes embrionàries i adultes per a la investigació biomèdica.

- **Llei 14/2007** del 3 de Juliol. Aquesta última Llei fa referència a la Investigació Biomèdica, i autoritza l'ús de qualsevol tècnica d'obtenció de cèl·lules mare humanes sempre que la finalitat de la recerca no sigui crear un embrió. L'objectiu d'aquesta Llei és garantir el fet que l'Estat espanyol no quedi endarrerit respecte d'altres països en la recerca biomèdica, sempre tenint en compte uns límits ètics i jurídics. Per tant, totes les investigacions estaran basades en el respecte i la protecció dels drets fonamentals de les persones que hi participin, i el personal científic haurà de disposar d'un informe sobre el projecte per poder-lo dur a terme. Per altra banda, també regula el funcionament dels biobancs.

A partir d'aquesta Llei, la més recent, Espanya es va convertir en el quart país europeu, després de Bèlgica, Regne Unit i Suècia, que permetia legalment la transferència nuclear, la clonació terapèutica.

Dins del marc comparatiu europeu, Espanya és un dels països que es situen "a favor" del treball i la investigació amb cèl·lules mare embrionàries, juntament amb altres com per exemple, Regne Unit, Dinamarca, Bèlgica, Suècia, Luxemburg, Finlàndia o França. Dins d'aquest grup el Regne Unit és el país més destacable, ja que va ser el primer Estat europeu en acceptar i permetre el desenvolupament de les noves tecnologies relacionades amb les CME i, conseqüentment, reformà la seva legislació. A més, actualment és considerat un dels països més permissius en aquest àmbit, ja que autoritza legalment la creació d'embrions amb la finalitat d'utilitzar-los en investigació.

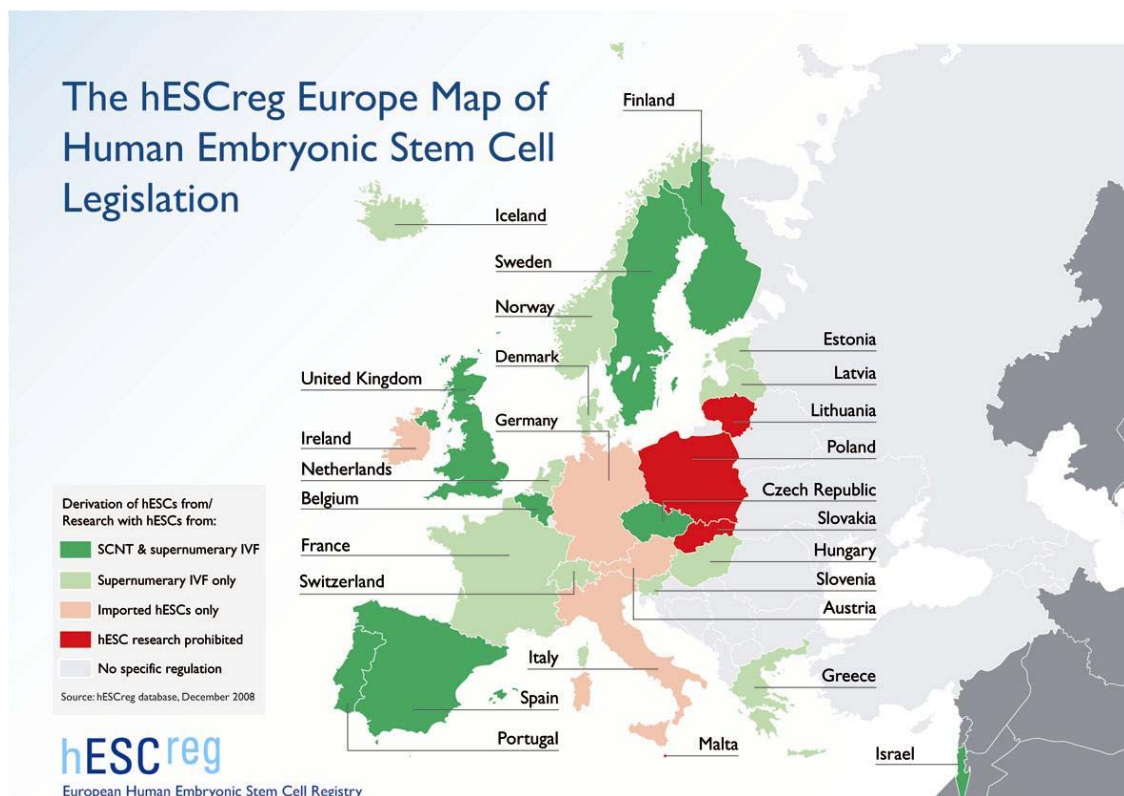
Per altra banda trobem aquells països que es pronuncien "en contra" de la recerca i la utilització de cèl·lules mare embrionàries, com ara Alemanya, Itàlia, Àustria i Portugal. D'entre aquests, Alemanya és el país més restrictiu, ja que no permet cap tipus de recerca, utilització o treball amb CME. En aquest Estat fins i tot està prohibida la derivació de CM, i és necessari importar les línies cel·lulars d'altres països si es vol investigar en aquest àmbit.

A més, en alguns països no hi ha legislació referent a aquest tema, i en d'altres, com per exemple Polònia, està expressament prohibit realitzar qualsevol tipus de treball a partir de CME.



Com s'ha pogut observar, existeixen diverses discrepàncies entre els Estats membres de la Unió Europea i, per tant, es presenten nombroses dificultats a l'hora d'intentar arribar a un consens. Pràcticament podríem considerar impossible aquest fet, però de moment podem trobar un elevat grau d'acord entre els diferents països en la consideració que l'embrió té un estatus especial tot i que aquest sigui indefinit i, per tant, s'han establert una sèrie de limitacions, les quals afecten a la investigació amb cèl·lules mare embrionàries finançada amb fons comunitaris (UE). Entre aquests paràmetres trobem la determinació que no es rebran subvencions per a: aquelles investigacions destinades a la clonació humana amb finalitat reproductiva; investigacions destinades a modificar l'herència genètica de persones; investigacions amb la finalitat de produir embrions humans per a l'obtenció de CME; ni a totes aquelles recerques prohibides en cadascun dels Estats membres en particular.

Finalment, cal destacar que les potències més importants actualment en l'àmbit de les cèl·lules mare a nivell mundial, són Japó i Estats Units.



Mapa europeu que mostra la legislació de cada país referent a les CME.



2) Les cèl·lules mare embrionàries des del punt de vista filosoficoreligiós

Es tracta del punt de vista que comparteixen tots aquells col·lectius, majoritàriament ideològics i religiosos, que es pronuncien en contra de les cèl·lules mare embrionàries per la raó que l'obtenció d'aquest tipus de cèl·lules comporta la destrucció d'embrions. Aquests grups argumenten que l'embrió, tot i ser un ésser desprotegit i incapaç de defensar els seus propis interessos, és un ésser humà i, per tant, consideren totalment inacceptable la seva instrumentalització al servei d'altres éssers humans, és a dir, la reducció de l'embrió a *cosa*. A més, sota la condició de persona de l'embrió, exigeixen respecte a la *dignitat* i a la *vida humana*, als *béns fonamentals* de tots els éssers humans i al *dret a viure*; i afirmen que no tot allò que és tècnicament possible és també èticament desitjable, convidant a la ciència a reflexionar sobre tots aquells aspectes morals i ètics vinculats a la investigació i manipulació de CME.

Una de les possibles respostes davant d'aquest conflicte ètic és la **política**, la qual es troba condicionada i relacionada amb la **indústria** i els **mitjans de comunicació**. Els defensors d'aquest punt de vista opinen que la política científica de les cèl·lules mare està estretament vinculada als seus patrocinadors, generalment inversors privats, els quals juntament amb les empreses biotecnològiques, els investigadors, els mitjans de comunicació, els governs i els comitès de bioètica condicionen la investigació amb cèl·lules mare. Es tracta de la relació cost-benefici, és a dir, del fet que les enormes inversions fetes en recerca han de donar grans beneficis amb rapidesa. Per altra banda, els mitjans de comunicació saben que "ven" informar sobre avenços científics i casos dramàtics provocats per greus malalties i, a més, a l'hora donar la informació es troben en mans d'aquells que han proporcionat el material informatiu, ja que normalment es tracta de temes tant específics que són incapaços de matisar-ne cap aspecte. Per aquesta raó, es demana el compromís d'aquests interlocutors (que estiguin informats) per tal que puguin oferir una informació rigorosa que permeti i doni lloc a la reflexió i al diàleg. Finalment, es considera que la indústria fusionada amb la ciència constitueix un poder amb la capacitat de decisió sobre el futur de la societat, la qual es divideix en dos moviments: favorable i desfavorable a les CME.

Concloent, ens trobem en un escenari sociopolític el qual enfronta per una banda els beneficis econòmics de les empreses, els interessos terapèutics dels malalts i la notorietat dels investigadors; amb els interessos dels embrions, incapaços de defensar-



se per si mateixos. Citant a l'escriptor *Hans Magnus Enzensberger*⁵: "*La realidad es que ya resulta del todo imposible establecer un consenso ético sobre las cuestiones básicas de la existencia humana. Cuando están en juego sus intereses vitales elementales, no puede confiar ni en los políticos ni en las principales religiones. Ese es un desafío que sobrepasa a la mayoría de las personas.*"

A continuació, citaré les principals religions a nivell mundial i la determinació de cadascuna sobre l'estatus moral de l'embrió (unió de cos i ànima):

- **Cristianisme:** per als romans (Vaticà) i l'Ortodòxia oriental, l'embrió és persona des de la unió dels gàmetes i, els protestants s'oposen totalment a la utilització d'embrions.
- **Judaisme:** l'embrió no és persona fins el dia 40 de desenvolupament.
- **Islam:** l'embrió no és persona fins el moment en què té forma i moviment voluntari.
- **Budisme:** no hi ha un dia definit per a establir l'estatus moral de l'embrió, però parla d'embrions no conscients.
- **Hinduisme:** permet la recerca amb embrions de menys de 14 dies.
- **Taoisme:** s'oposa a la mort d'embrions vius.

Centrant-nos en la religió cristiana pròpia del Vaticà, observem que l'Església és molt sensible en la defensa de la vida humana innocent. Des del punt de vista teològic, en aquest debat es fa referència a l'estatus de l'embrió i a les tècniques de reproducció assistida, temes recollits en la Instrucció ***Donum Vitae*** redactada l'any 1987, la qual presenta les bases del cristianisme davant d'aquests àmbits científics. *Donum Vitae* considera la vida de l'ésser humà com a valor fonamental sobre el qual es basen tots els altres valors de la persona i, per tant, afirma que la vida humana ha de ser respectada des del moment de la fecundació. Per altra banda, aquesta Instrucció cita el dret de tot ésser humà a la vida, a la família i al matrimoni, així com el dret dels fills a ser portats al món i ser educats pels seus pares. Concretament, això últim significa un rebuig a tota legislació que autoritzi l'avortament o el fet de convertir l'embrió en objecte d'experimentació.

⁵ Fragment extret d'un article publicat a Alemanya per l'escriptor Hans Magnus Enzensberger sobre el debat de la moralitat de les investigacions científiques. Article reproduït a "La Vanguardia" el dia 10 de juny de 2001.



Algunes de les consignes més importants del *Donum Vitae* són:

- S'afirma que *l'home ha rebut la missió de dominar la Terra*, i que la investigació científica constitueix una expressió significativa de la importància de l'home en la creació, és a dir, es tracta del reconeixement de la ciència com a mitjà perquè l'home pugui complir la seva missió.
- Per altra banda, remarca la temptació de l'home de transgredir els límits d'un domini raonable de la naturalesa i fa referència a la seva responsabilitat ètica: "*La ciencia sin conciencia no conduce sino a la ruina del hombre. Nuestro tiempo, más que los tiempos pasados, necesita de esa sabiduría para humanizar todas las cosas nuevas que el hombre va descubriendo. Está en peligro el futuro del hombre.*"
- Presenta una visió de l'ésser humà com a *totalitat unificada*, és a dir, el cos humà no és independent de l'ànima, de la mateixa manera que l'ànima no és independent del cos i, per tant, qualsevol intervenció sobre el cos humà afecta a la persona.
- Presenta la *Llei moral natural*: ordre racional pel qual l'home és cridat pel Creador per a dirigir i regular la seva vida i els seus actes, així com per disposar del seu cos. S'afirma que no es rebutgen les noves tecnologies pel fet que siguin artificials, sinó per la seva relació amb la *dignitat de la persona*.
- Considera l'acte sexual com a un acte inseparablement corporal i espiritual, "*La unión conyugal debe realizarse respetando la apertura a la generación y la procreación de una persona humana, debe ser el fruto y el término del amor sponsal*". Per tant, la fecundació artificial no és acceptada, ja que representa una contradicció als significats del matrimoni.
- Presenta un segona argument contra les tècniques de reproducció assistida: l'exigència ètica que el nou ésser humà sigui portat a la vida en un context personal i no tècnic; "*toda persona humana tiene derecho a ser el resultado de una donación, y ha de ser acogida en el gesto de unión y de amor de sus padres*".

Finalment, aquesta Instrucció rebutja la recerca i l'experimentació amb embrions humans vius, excepcions aquells casos en els quals hi hagi la certesa que no es farà mal a l'embrió ni a la mare.

Per altra banda, l'Església s'ha mostrat absolutament en contra del procés científic de la **clonació**. S'oposa als dos tipus; a la terapèutica, pel fet que és inacceptable la creació



artificial d'embrions amb l'única finalitat d'obtenir CME, i a la reproductiva, ja que s'obté sense l'aportació de dos gàmetes i es tracta, per tant, d'una reproducció asexual i agàmica basada en la transferència nuclear. L'individu que s'obté mitjançant aquest procés té la mateixa identitat genètica que el donant del nucli somàtic, és predeterminat i, per tant, la seva ànima espiritual és clonada, fet que resulta impossible i inacceptable si tenim en compte que *l'ànima d'un subjecte de l'espècie humana és creada directament per Déu*.

Per altra banda, es considera que en la clonació es produeix una instrumentalització de la dona (prestadora d'òvuls i d'úter), es perverteixen les relacions fonamentals entre persones humanes (maternitat, parentiu... etc), s'intenten imitar els processos que es donen en la naturalesa (reproduccions artificials) i s'alimenta la idea que alguns homes poden tenir sobre un domini total de l'existència dels altres (programar identitats biològiques). A més, la clonació és considerada un procés immoral pel fet que l'ésser clonat és un *home* tot i que es trobi en estat embrionari.

Cal destacar una vegada més, la diferència existent per als cristians entre la concepció de la vida com a fruit de l'amor i la visió de l'ésser humà com a producte industrial. L'home ha de ser tractat sempre i en tots els casos com a fi i valor, i mai com a mitjà o objecte. La clonació humana, per tant, és una terrible conseqüència proposada per una ciència sense valors.

"Es la mirada de quien ve la vida en su profundidad, percibiendo sus dimensiones de gratuidad, belleza, invitación a la libertad y a la responsabilidad. Es la mirada de quien no pretende apoderarse de la realidad, sino que la acoge como un don, descubriendo en cada cosa el reflejo del Creador y en cada persona su imagen viviente." (*Evangelium vitae*, 83).

Finalment, i davant d'aquest debat ètic entre religió i ciència, els partidaris de la utilització de cèl·lules mare embrionàries donen suport a totes aquelles alternatives possibles a les CME, com ara les iPS o les cèl·lules mare adultes. Argumenten que abans d'utilitzar els embrions preimplantatoris per a la investigació, hi ha altres opcions: realitzar el projecte parental pel qual han sigut creats i, per tant, implantar-los a l'úter de la mare; donar-los en adopció a parelles infèrtils en el cas que els seus progenitors decideixin suspendre el projecte parental; deixar-los morir o, en cas que estiguessin condemnats a la seva



destrucció i, solament en aquest cas, utilitzar-los per al tractament de malalties degeneratives.

*"Ciència i Religió cerquen la veritat. A la Religió la veritat és fruit de la fe i perdura al llarg del temps i, en canvi en la Ciència la veritat esdevé de la investigació, i no li queda més remei que anar reconeixent els errors i anar canviant en funció dels nous coneixements. Ciència i Religió haurien de fer un esforç d'humilitat: la Ciència per reconèixer que no tot allò que és possible tècnicament és èticament correcte, i la Religió per reconèixer que cap creença no està en possessió ni de la veritat ni de la moralitat absolutes."*⁶

⁶ Fragment extret de l'article "Medicina i Religió" escrit pel metge Andreu García Aznar el dia 10 de juny de 2008.



RESULTATS

Avui en dia no existeix cap **tractament** eficaç per a l'Atàxia de Friedreich i, per tant, cap solució definitiva per a la Patricia. De tota manera, existeixen tractaments per a molts dels símptomes i complicacions associats a aquesta malaltia. Principalment, cal destacar l'ajuda que pot proporcionar a l'afectat d'AF, el fet d'anar al fisioterapeuta, al logopeda o rebre teràpia psicològica per tal de poder fer front a la malaltia i aprendre a conviure amb ella.

Per altra banda, actualment hi ha diferents vies d'investigació en aquesta patologia. Una d'elles és la **teràpia gènica**, la qual consisteix en portar el gen de la frataxina al nucli de les cèl·lules utilitzant un virus com a vector; en aquest cas el vector també pot ser un adenovirus, un lentivirus o un herpes.

A més, s'estan duent a terme investigacions amb la finalitat d'**incorporar la frataxina a la cèl·lula**, fet que ja s'està realitzant en altres malalties gràcies a l'ajuda d'empreses de biotecnologia.

En tercer lloc trobem els nous **fàrmacs** per a l'Atàxia de Friedreich. Principalment s'utilitzen **antioxidants** en el tractament, com ara la *Vitamina E + coenzim Q10*, ja que són eficaços a nivell cardíac; la *Idebenona* (derivat del coenzim Q10, la qual es subministra a Espanya amb Vitamina B2: Riboflavina), que és important a nivell neurològic i ajuda a millorar alguns símptomes com ara la precisió dels moviments i la parla; la *mitoquinona*, utilitzada sobretot a USA i Austràlia; i el *NAC*, a partir del qual s'han realitzat petites proves i s'ha observat que es produeix una lleugera millora en el pacient. Un altre tipus de fàrmacs són els **quelants de ferro**, com ara la *deferiprona*, la qual elimina els dipòsits de ferro que es formen i els redistribueix dins de la cèl·lula. Altres grups d'investigació estan treballant amb **neuroprotectors** (*IGF-1*) i amb **hormones de creixement**, amb les quals s'estan fent assajos clínics.

Finalment, trobem aquells fàrmacs que provoquen un **augment de l'expressió del gen**: l'*EPO (Eritropoyetina)*, la qual augmenta l'expressió del gen de dues a cinc vegades i s'està provant en ratolins; les *poliamides*, les quals dissenyen molècules específiques per tal de poder arribar al triplet GAA però que encara no han estat provades en humans; l'*inhibidor d'histona desacetilasa*, el qual pretén mantenir la zona dels triplets GAA del



gen frataxina estesa; i la *pioglitazona*, un fàrmac que ha aparegut recentment, i que podria ser útil per tractar l'Atàxia de Friedreich. Aquest medicament activa un receptor anomenat PPAR i aquest fet provoca l'expressió d'un gran nombre d'enzims involucrats en el metabolisme mitocondrial. A més, la *pioglitazona* exerceix de protectora en algunes patologies neurològiques ja que inhibeix ens enzims causants de les inflamacions i activa gens antiinflamatoris.

Per altra banda, existeixen tractaments específics per a molts dels símptomes en concret; per exemple, per combatre la diabetis es pot fer dieta o injectar-se insulina, alguns problemes cardíacs es poden tractar farmacològicament i els problemes ortopèdics es solucionen amb cirurgia o algun tipus de suport. Cal afegir també l'acció d'altres fàrmacs com són l'*EPI-A0001*, el qual augmenta les funcions mitocondrials incrementant l'energia produïda (ATP) i disminueix l'estrès oxidatiu i la mort cel·lular; i la *melatonina*, una neurohormona antioxidant que actualment és objecte de proves al laboratori.

En darrer lloc trobem la prometedora **terapèutica cel·lular** a partir de les cèl·lules mare, esperada per tothom. L'evidència científica indica que tant la Terapèutica Cel·lular com la Medicina Regenerativa són vies que proporcionaran solucions terapèutiques a situacions patològiques que actualment no tenen tractament o, millores als tractaments ja disponibles. Es tracta de la possibilitat d'utilitzar cèl·lules mare en el tractament de determinades patologies o de poder trasplantar-les a pacients que presenten una pèrdua de funció cel·lular. Actualment, aquesta tècnica es troba en fase de desenvolupament i investigació. En alguns casos, com hem pogut observar, s'han realitzat trasplantaments de cèl·lules mare per tal de regenerar teixits i d'aquesta manera poder combatre determinades malalties; però es tracta d'un procés del qual avui en dia encara no en coneixem totes les limitacions i característiques i, per tant, pren una direcció futura.



CONCLUSIONS

Al finalitzar aquest treball puc concloure que ha sigut una experiència molt enriquidora i gratificant, ja que m'ha permès dur a terme una investigació realment interessant dins de l'àmbit científic, de la qual he après moltes coses i, per altra banda, m'ha proporcionat la oportunitat de poder comprendre tant la lluita de la Patricia, com els diferents punts de vista ètics i morals i opinions que genera la investigació amb cèl·lules mare.

Durant el procediment de realització del treball he pogut observar cèl·lules mare embrionàries i la forma en què són tractades al laboratori del CMRB (Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona), entrevistar a diferents persones amb diversos punts de vista i posicionaments en el debat bioètic de les CM, i compartir amb la Patricia la seva experiència, les seves sensacions i els seus pensaments.

Les cèl·lules mare representen una oportunitat i un repte per al futur de la terapèutica cel·lular i la medicina regenerativa. Actualment, s'estan destinant una gran quantitat d'esforços i recursos per tal d'avançar en la recerca i la investigació en aquest camp, en el coneixement de la biologia bàsica i les característiques d'aquestes cèl·lules, amb la finalitat que molts pacients puguin beneficiar-se del seu enorme potencial. Tot i això, encara es presenten molts obstacles que caldrà superar perquè l'aplicació clínica a partir de cèl·lules mare pugui arribar a ser un fet. No obstant, cal destacar que fins i tot en el pitjor dels casos, en el què no fos possible aconseguir utilitzar aquestes cèl·lules per a la terapèutica clínica, el seu valor en la investigació bàsica romandria inqüestionable.

Finalment, i donat la meva implicació personal en el treball, voldria afegir breument la meva opinió. Personalment, em posiciono a favor de la recerca amb cèl·lules mare. Penso que es tracta d'un camp que ens obre les portes a un gran nombre d'oportunitats i possibilitats futures i, per tant, estic a favor de seguir investigant en aquesta línia. Conseqüentment, considero que un embrió és un conjunt de cèl·lules i, també un projecte de vida, però per a mi no és persona fins que es tracta d'un ésser autònom.

Per últim, aprovo la decisió de la Patricia d'haver viatjat a Xina per tal de poder ser tractada a partir de cèl·lules mare, ja que he viscut la seva malaltia i la seva desesperació davant del fet de no trobar solucions i entenc el seu sentiment d'impotència perquè jo l'he experimentat quan he sentit que no podia fer res per millorar la seva situació.



BIBLIOGRAFIA

Documents i articles consultats:

→ Totes les imatges i vídeos referents a cèl·lules mare o a altres aspectes científics que es troben en el treball, han sigut cedits pel CMRB.

- VEIGA, Anna. “*Medicina regenerativa: el regal de les cèl·lules mare*”. Gener de 2006. Document referent a una conferència realitzada al Col·legi de Periodistes de Barcelona. Proporcionat pel CMRB (Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona).
- “*Derivació de línies de cèl·lules mare embrionàries humanes*”. Any 2008. Document elaborat pel CMRB i el Servei de Medicina de la Reproducció, Departament d'Obstetrícia, Ginecologia i Reproducció, Institut Universitari Dexeus. Proporcionat pel CMRB.
- VEIGA, Anna; ARAN, Begoña i IZPISÚA, Juan Carlos. “*Células madre pluripotentes*”. 2009. Document creat per les institucions CMRB, Institut Universitari Dexeus i The Salk Institute for Biomedical Studies, la Jolla, USA. Proporcionat pel CMRB.
- “*Document sobre les cèl·lules mare embrionàries*” i “*Document sobre la investigació amb embrions*”. Desembre i juliol de 2001, respectivament. Elaborats pel grup d'Opinió de l'Observatori de Bioètica i Dret, Parc Científic de Barcelona. Proporcionats pel CMRB.
- “*El tractament amb cèl·lules mare: realitat o ficció?*”. Dossier “Els Juliols” de la UB. Coordinadors: Ramon Gomis i Belén Nadal. 2006.
- NUÑEZ CUBERO, M^a Pilar. “*Reflexiones éticas: del imperativo categórico kantiano al imperativo tecnológico*”. Juliol de 2004.
- MAGNUS ENZENSBERGER, Hans. “*Golpistas en el laboratorio*”. Alemanya. Reproduït a La Vanguardia per Eusebio Val. Barcelona. Juliol 2001.



- *“Reflexiones sobre la clonación” i “La procreación asistida: Donum Vitae”.*

Documents de Pontificia Academia Pro Vita. Proporcionats pel capellà Jossy Karaparambil.

Pàgines web consultades:

- <http://www.bioeticayderecho.ub.es> [Consulta: 27/08/09]

Informació sobre el debat ètic.

- <http://epigenome.eu/es> [Consulta: 27/08/09]

Informació sobre cèl·lules mare.

- <http://www.liebertonline.com> [Consulta: 27/08/09]

Informació sobre cèl·lules mare i biologia.

- <http://www.scirus.com/srsapp> [Consulta: 27/08/09]

Informació sobre els àmbits científics del treball.

- <http://www.umich.edu/Es/news/08/stemcellsqa.php> [Consulta: 28/08/09]

Informació sobre les cèl·lules mare.

- <http://www.pnas.org> [Consulta: 28/08/09]

Informació sobre les cèl·lules mare.

- <http://www.hispataxia.org> [Consulta: 7/09/09]

Informació sobre l'Atàxia de Friedreich.

- <http://www.babelfamily.org> [Consulta: 7/09/09]

Informació sobre l'Atàxia de Friedreich.

- <http://www.stemcellschina.com/index.php> [Consulta: 7/09/09]

Informació sobre casos de pacients tractats a Xina amb cèl·lules mare.



· <http://www.dmedicina.com/enfermedades/neurologicas/ataxia> [Consulta: 7/09/09]

Informació sobre l'Atàxia de Friedreich.

· www.cmr.b.eu [Consultada diversos dies diferents]

Web del Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona.

· <http://www.vatican.va> [Consulta: 05/10/09]

Informació sobre el punt de vista filosòficoreligiós del debat bioètic.

· <http://www.isciii.es> [Consulta: 10/10/09]

Web de l'Institut de Salut Carlos III.

· <http://www.stemcellscience.org> [Consulta: 10/10/09]

Informació sobre la recerca en el camp de les cèl·lules mare.