

MEDICINA REGENERATIVA



EL REGALO DE LAS CÉLULAS MADRE

ANNA VEIGA



MEDICINA REGENERATIVA

EL REGALO DE LAS CÉLULAS MADRE

**Conferencia pronunciada por la Dra. Anna Veiga
en el Colegio de Periodistas de Barcelona**

Barcelona, 26 de enero de 2006



© Anna Veiga, 2007

© *Associació Catalana de Comunicació Científica (ACCC)*, 2007
Rambla de Catalunya, 10 1º - 08007 Barcelona
www.accc.cat

Con la colaboración de:
Instituto Novartis de Comunicación en Biomedicina (INCB)
www.novartis.es

Depósito legal: B-27.769-2007

PRESENTACIÓN

MERCÈ PIQUERAS
Presidenta *Associació Catalana de
Comunicació Científica*

En enero de 2007 se presentó en Bonn, en el Bundenhaus (antiguo Parlamento), el VII Programa Marco (VII PM) de Investigación y Desarrollo Tecnológico de la Comisión Europea, que cuenta con un presupuesto de más de 50.000 millones de euros para el periodo 2007-2013. Este Programa Marco presenta muchas novedades, entre las que destacan la creación de un Consejo Europeo de la Investigación (ERC, del inglés *European Research Council*) y la simplificación de los requisitos para solicitar ayudas: los participantes sólo tendrán que inscribirse una vez y tendrán a su disposición un servicio unificado de consultas. Según Fotis Kafatos, primer presidente del ERC, el nuevo organismo se centrará en la creatividad individual, y se dirigirá a los investigadores individuales más que a las redes. En un principio, el ERC gestionará sólo alrededor del 15% del presupuesto en I+D del VII PM, pero los criterios que aplicará para la distribución de subvenciones no serán geográficos sino de calidad científica. Andreu Mas-Colell, que fue *conseller d'Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya* y que será secretario general del ERC de 2009 a 2011 opina que dicha nueva institución “será un estímulo para la ciencia en Catalunya y nos ofrecerá

un espejo en el que mirarnos para saber cuál es el nivel de nuestra investigación en el resto de Europa”.

La fundación del ERC responde a una de las medidas desarrolladas en la Unión Europea para acercarse a las dos grandes potencias mundiales en investigación científica y tecnológica: los Estados Unidos y Japón. Si hay un campo de investigación en el que Europa puede aventajar a esos países es el de las células madre. Y eso, a pesar de las discrepancias entre los estados miembros de la Unión Europea y la dificultad para alcanzar un consenso en relación a la investigación en células madre, que llegó a bloquear la aprobación del VII PM por parte del Parlamento Europeo. El acuerdo fue posible gracias al compromiso recogido en el texto elaborado por Janez Potocnik, comisario de Ciencia e Investigación de la Comisión Europea, que marcó las limitaciones a la investigación con células madre financiada con fondos comunitarios: no se subvencionará la investigación destinada a la clonación humana con finalidades reproductivas, la destinada a modificar la herencia genética de las personas, si los posibles cambios producidos fuesen heredables, ni la destinada a la producción de embriones humanos para la obtención de células madre embrionarias. Tampoco se subvencionarán actividades de investigación que estén prohibidas en todos los estados miembros ni nin-

gún tipo de investigación que esté prohibida en el estado donde se debería llevar a cabo.

Según el Eurobarómetro 2005, en Europa, el índice de aceptación de la biotecnología por parte de la ciudadanía fue disminuyendo desde 1991 hasta alcanzar un mínimo en 1999. A partir de ese año la tendencia se invirtió y la aceptación que obtuvo en 2005 fue como la de 1991. En relación al uso de células madre embrionarias para la investigación, un 50% la aprobó; el mayor grado de aceptación se dio en Bélgica, Suecia, Dinamarca, Holanda e Italia. En los países donde la aceptación fue baja (estados del Báltico, Eslovenia, Malta, Irlanda y Portugal), aproximadamente una tercera parte de las personas encuestadas no supieron qué contestar. Y a la pregunta sobre qué tipo de información desearían recibir sobre la investigación en células madre, la mayoría se inclinaba por las consecuencias sociales, en términos de riesgo y beneficio, y en saber si las regulaciones y el control de los aspectos éticos eran adecuados.

Anna Veiga, recibió en 2006 el premio de Pensamiento y Cultura Científica de la *Generalitat de Catalunya* “por su contribución al conocimiento de los avances de la ciencia, especialmente en el ámbito de la biomedicina”. A sus méritos como investigadora, que la han llevado a la dirección del banco de células

madre del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona, hay que añadir los de ser una excelente divulgadora, mediante sus colaboraciones en la prensa escrita, intervención en medios de comunicación o conferencias dirigidas a un público general. La Dra. Veiga sabe transmitir esa información que el Eurobarómetro indicaba que interesa a la población. Una muestra de ello es la conferencia que pronunció en el Centro Internacional de la Prensa en enero de 2006 y que está recogida en las páginas que siguen.



ANNA VEIGA

MEDICINA REGENERATIVA: EL REGALO DE LAS CÉLULAS MADRE

26 DE ENERO DE 2006

La promesa de la medicina regenerativa pasa por la comprensión y aplicación de las posibilidades que nos ofrecen el conocimiento de las células madre, sus procesos y regularización y los factores ambientales que modulan su diferenciación. La obtención y utilización de estas células está regulada por leyes que pueden diferir entre países, y dictan los límites tanto de la investigación que nos ha de conducir a este conocimiento como a su aplicación.

Numerosos factores científicos, éticos y prácticos implicados en la medicina regenerativa hacen necesario un debate basado en el conocimiento. Por todo ello, es preciso saber, en primer lugar, de qué estamos hablando cuando nos referimos a embriones, clonación o pluripotencialidad. En segundo lugar, es preciso reflexionar sobre los aspectos

comunicativos asociados. En el Centro de Medicina Regenerativa del *Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona* estamos trabajando para avanzar en este campo y conseguir que enfermedades que en estos momentos son incurables puedan algún día llegar a ser resueltas de forma eficaz, y también para transmitir apropiadamente los conocimientos que se generan al respecto. En esta línea de planteamiento hablaremos aquí de células madre y de sus posibilidades terapéuticas.

Células madre

Las células madre son unas células indiferenciadas que se pueden hallar en tres localizaciones distintas: en embriones (masa celular interna de los blastocistos), en tejidos fetales (cordón umbilical) y en tejidos adultos. Ya hace años que se está investigando con células madre

adultas, pero el campo que en estos momentos está más avanzado es el de las células madre procedentes de embriones. Aquí hablaremos principalmente sobre estas últimas.

Breve historia

Las primeras fases de desarrollo embrionario fueron absolutamente desconocidas hasta que no se supo cómo cultivar un embrión en el laboratorio y cómo observar los procesos que ocurrían en él. Como las células madre embrionarias se obtienen de embriones, se considera que el punto de partida de esta historia es el momento en el que se domina su cultivo y empiezan a obtenerse los primeros nacimientos por fecundación *in vitro*.

En 1878 se intentó, por vez primera, fecundar en el laboratorio un oocito de mamífero, pero no pudo conseguirse hasta finales de 1959 (en conejos). En el año 1968 se intentó en humanos, objetivo que tuvo su culminación 10 años después. Por tanto, cuando hablamos de células madre embrionarias, 1978 es el año clave, con el nacimiento en Gran Bretaña, mediante fecundación *in vitro*, de Louise Brown. En aquel momento nadie podía imaginarse lo que esto comportaría.

Tres años después del nacimiento de Louise, se empezó a derivar la primera línea de células madre embrionarias a partir de un blastocisto de ratón, y en 1996 se consiguió diferenciar células madre embrionarias de ratón en una línea de células cardíacas (se acostumbra a trabajar con modelos animales porque son más simples, más fáciles de manipular y con menos implicaciones éticas). Fue entonces cuando se demostró que estas células madre embrionarias tenían un enorme potencial de diferenciación y podrían convertirse en distintos tipos celulares.

Otra fecha importante es la de 1998, veinte años después del nacimiento de Louise Brown. La Univer-

sidad de Wisconsin obtuvo las primeras líneas de células madre embrionarias humanas y se determinó, al igual como se hizo con el ratón, que éstas tenían el potencial de convertirse en diferentes tipos celulares. Estamos mencionando

hechos muy recientes, que nos dan una idea de la novedad del campo de investigación, a pesar de los avances espectaculares que ha experimentado. Y aún queda mucho por hacer. También debemos decir que algunos de los descubrimientos anunciados han sido, desgraciada-

En 1878 se intentó, por vez primera, fecundar en el laboratorio un oocito de mamífero, pero no pudo conseguirse hasta finales de 1959 (en conejos).

mente, fraudes. En el año 2004 se publicó en la revista *Science* la obtención de dos líneas de células madre embrionarias a partir de un embrión clonado, por parte de un equipo de investigadores surcoreanos dirigidos por Woo Suk Hwang. Dejando aparte el debate de qué sentido tiene tal descubrimiento a partir de un embrión clonado, debemos dejar claro que este hecho aparentemente importante fue un fraude. Aunque entonces, parecía ser un logro esperanzador. A los pocos meses, anunciaron que no tan sólo habían conseguido obtener células madre embrionarias a partir de un blastocisto clonado, sino que habían logrado 11 líneas celulares procedentes de pacientes afectados por distintas enfermedades. Por tanto, parecía que íbamos por el buen camino en cuanto a los modelos para estudiar determinadas enfermedades. Además, teniendo en cuenta que entre los años 2004 y 2005 la eficacia de la técnica se había incrementado unas 10 veces, la comunidad científica estaba absolutamente maravillada. Se hablaba con admiración del equipo de Hwang, compuesto por más de 200 personas, que trabajaba 24 horas diarias. ¡Todos deseábamos haber nacido en Corea! Pero, desgraciadamente, resultó una farsa. Los trabajos descritos en los dos artículos de

La células madre no pertenecen a ningún tipo celular específico, pero están en el origen de todos ellos.

Science son una falacia. El equipo de Hwang sólo consiguió probar la clonación de un perro.

Propiedades

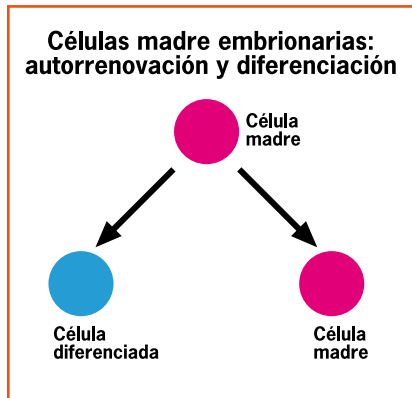
Las células madre no pertenecen a ningún tipo celular específico, pero están en el origen de todos ellos. Esta es la principal característica: la pluripotencia (o totipotencia, en algunos casos). El cuerpo de un individuo adulto de la especie humana está formado por unos 200 tipos de células distintas, y una célula madre totipotente tendría la capacidad de transformarse en cualquiera de estos tipos; pero lo más usual es que sean pluripotentes, es decir, que se puedan diferenciar en distintos tipos celulares, pero no en todos. Las células madre embrionarias tienen más plasticidad que las adultas: tienen la posibilidad de transformarse en más tipos celulares. Por tanto, y sin emitir juicios de valor, debemos destacar la diferencia de potencialidad entre los dos tipos: una célula madre adulta del tejido muscular sólo podrá convertirse, en principio, en el tipo celular de tejido del que procede y no poseerá la versatilidad de diferenciarse en una neurona.

Renovación y diferenciación

Las células madre, en especial las embrionarias, pueden seguir una de las dos vías que se ilustran en la figura 1. Cada célula puede renovarse

indefinidamente, perpetuándose ella misma y originando nuevas células madre sin modificar en absoluto el patrón y sus características. O puede diferenciarse, o sea, transformarse en una célula cualquiera. Por tanto, cuando realmente controlemos estas propiedades sabremos exactamente cómo hacer que una célula se renueve y se mantenga indefinidamente como célula no diferenciada, y cómo hacer que se transforme en una célula especializada. Pero, sobre todo, sabremos cómo dirigir esta especialización hacia un determinado tipo celular. Cuando dominemos estos procesos, cuando podamos controlar su diferenciación en células sanguíneas, neuronas o células musculares, habremos conseguido un gran avance en el campo de las células madre, que nos posibilitará plantear posibles tratamientos. Será el momento de empezar a pensar en la posibilidad de curar determinadas enfermedades degenerativas.

Figura 1

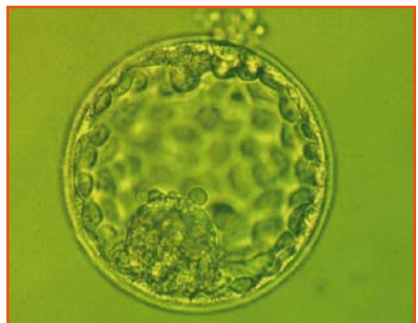


Las dos vías que pueden seguir las células madre.

Obtención

Las células madre embrionarias se obtienen de embriones en estadios muy primeros, de tan sólo cinco días. En esta etapa, los embriones, que reciben el nombre de blastocistos, tienen la longitud de la cabeza de un alfiler y se han de manipular al microscopio. La figura 2 muestra un embrión en esta etapa, con un número de células aproximado de entre 150 o 200. Ya presenta dos estructuras claras: una de ellas formada por una capa de células que envuelve y recubre al embrión; la segunda es una masa celular interna, que daría lugar al feto si se implantase en el útero de una paciente, que es lo que se hace en los procesos de fecundación *in vitro*. La cubierta daría lugar a las membranas, al cordón umbilical y a la placenta.

Figura 2



Blastocisto en el día 5 de su desarrollo (aproximadamente 150 células). La masa celular interna da lugar a las tres líneas del embrión: ectodermo, mesodermo y endodermo.

Si, en vez de ser implantado, utilizamos este embrión para la experimentación, conseguiremos algo distinto: las preciadas células ma-

dre obtenidas de la masa celular interna. En el útero, el embrión dará lugar al feto y, en la placa de Petri, a células madre embrionarias.

Para obtener estas células madre embrionarias se sigue un delicado proceso que parte del embrión en el estadio de blastocisto. Se extrae la masa celular interna y se cultiva en unas determinadas condiciones para conseguir una colonia de células madre capaces de dividirse y proliferar de una forma totalmente indiferenciada.

En la obtención de estas células es preciso disponer de embriones. Generalmente proceden de programas de fecundación *in vitro*, es decir, se trata de embriones que se han obtenido por reproducción asistida. Pero son embriones que ya no tienen un proyecto parental y han sido donados por las parejas para la investigación. Una segunda posible fuente de embriones para la obtención de células madre es la clonación por

transferencia nuclear. Permite obtener embriones con unas características específicas que, en cierta manera, presentan unas ventajas respecto de los anteriores, pero también ciertos inconvenientes.

Aplicaciones

Una de las principales utilidades de las células madre es el tratamiento de enfermedades degenerativas. Eso despierta grandes expectativas en el campo de la biomedicina y se menciona (especialmente en el caso de las células madre embrionarias) con asiduidad en los medios de comunicación, siendo un campo de avances significativos, que se convierten en noticia para toda la sociedad. Aunque el reto de la investigación en células madre tiene tres ramas muy diferentes:

- **Terapia celular.** Si disponemos de un cultivo de células madre pluripotentes, es decir, con células indiferenciadas capaces de transformarse en diversos

DONACIÓN DE EMBRIONES

En nuestro país, la donación de embriones para la investigación está regulada por una ley de noviembre de 2003, que permite investigar con embriones de más de cinco años. En mayo de 2006 se aprueba una nueva ley de reproducción asistida que regula de forma completa toda la investigación que se pueda hacer con embriones humanos. Si los pacientes quieren darlos, deberán firmar un consentimiento informado específico que indique la investigación en concreto a la que se quieran destinar. La evaluación de los proyectos recae en el Instituto de Salud Carlos III, que recibe propuestas de los centros de investigación en las que se indican los objetivos del estudio y el centro de reproducción asistida con el que se colaborará para la obtención de embriones.

tipos celulares, y somos capaces en el laboratorio de transformarlas en células de médula ósea, o en neuronas, o en células del músculo cardíaco, o en células del páncreas, podríamos plantear en un futuro la posibilidad de utilizarlas para realizar terapia celular, trasplantándolas a enfermos que presenten un fallo en la función celular de alguno de los tipos mencionados, por ejemplo en enfermos de Parkinson, que hayan sufrido un infarto de miocardio, o diabetes. Por tanto, podríamos pensar en la posibilidad de un tratamiento mediante esta metodología.

- **Organogénesis.** Las células madre permiten profundizar en el estudio del desarrollo y de la organogénesis. Nos pueden enseñar cómo conseguir una célula muy especializada a partir de una indiferenciada, y cómo la especializada acaba organizándose para dar paso a un órgano funcional que se sitúe donde debe y que haga lo que debe hacer. Y, además, nos han de ayudar a entender el desarrollo a partir de una sola célula: cómo, justo después de la fecundación, una sola célula acaba convirtiéndose en un feto, con todas las características de nuestra especie.
- **Modelos para el estudio de enfermedades.** Las células madre pueden ser útiles para descubrir

los mecanismos que producen las enfermedades o qué genes se activan e inactivan en cada una de ellas. También lo pueden ser para intentar probar en el laboratorio diferentes tipos de sustancias y moléculas que permitan curar las mencionadas enfermedades, como se hacía (incluso se hace) cuando se ensayan antibióticos sobre una cepa de bacterias que crece en una placa de Petri, para saber a qué tipo de antibiótico es sensible esta cepa en concreto. Imaginemos lo mismo, con una línea celular procedente de un paciente enfermo, que hemos convertido en células madre o en células diferenciadas, y probemos sobre su cultivo distintas sustancias para determinar qué acción tienen sobre aquel tipo celular. Los resultados serán muy útiles para identificar la terapia más eficaz para tratar directamente al paciente.

Terapia celular

La terapia celular consiste en el trasplante de células diferenciadas, preparadas a partir de células madre, que han sido cultivadas en el laboratorio y transformadas en el tipo celular que se necesita. Así, en vez de trasplantar un corazón completo a un paciente con problemas cardíacos graves, podríamos plantearnos trasplantarle únicamente una cantidad determinada de cardiomiocitos

que reparasen la parte del corazón dañada. Las nuevas células sustituirían las que no latían.

Expectativas

Se puede plantear la aplicación de terapias celulares en numerosas enfermedades, básicamente en aquellas en las que se ha perdido la función celular. Y se consideran candidatas las alteraciones neurodegenerativas, más la enfermedad de Parkinson, pero no la de Alzheimer, a pesar de que es posible que en el futuro encontremos también aplicaciones en esta enfermedad. Asimismo, se puede pensar en reparar accidentes vasculares, lesiones medulares, diabetes mellitus y muchas otras enfermedades en las que las células dejan de funcionar. De todos modos, para poder aplicar estas terapias celulares hemos de conseguir todos los tipos celulares indicados en la tabla 1.

Debemos saber cómo hacer las células del corazón, del hígado, del páncreas, o neuronas a partir de un embrión como el de la figura 2, un blastocisto con una masa celular interna que, si se trabaja en el laboratorio, puede dar lugar a todos estos tipos celulares y, si lo implantamos en el útero de una mujer, podrá formar un feto.

Se trata, pues, de un campo esperanzador en el que se abren unas enormes expectativas, a pesar de que aún queden por establecer mu-

TIPOS CELULARES DIFERENCIADOS A PARTIR DE CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

- Cardiomiocitos (músculo cardíaco)
- Neuronas
- Células hematopoyéticas
- Células de islotes pancreáticos
- Células endoteliales
- Hepatocitos
- Células de trofoectodermo
(capa externa del blastocisto)

chos de los factores genéticos y ambientales (de cultivo) que controlen el desarrollo de las células madre embrionarias, tanto para mantenerlas en estado indiferenciado como para transformarlas. Asimismo, queda por saber qué importancia tiene cada uno de estos factores genéticos y ambientales en los diferentes procesos que hacen que una célula se diferencie en otra muy especializada.

Actualmente se dispone ya de numerosos tipos celulares humanos: de músculo cardíaco, neuronales, hematopoyéticos, pancreáticos, endoteliales, hepatocitos, de trofoectodermo, etc., y la lista crece día a día, ya que los avances en esta disciplina son muy rápidos.

En todo el mundo existen muchos grupos de investigadores que trabajan en células madre embrionarias, en especial en los países en los que

la legislación permite realizar la investigación con material embrionario (entre los cuales podemos incluirnos). La mayoría de las células madre embrionarias proceden de donaciones de procesos de fecundación *in vitro*. Es necesario que existan en todo el mundo bancos de células madre para que puedan resolverse posibles incompatibilidades en el momento de plantear terapias de aplicación clínica, como en el caso de células de la sangre del cordón umbilical o de los órganos para el trasplante, y también es necesario disponer de

registros para saber qué líneas hay disponibles. Han de estar bien caracterizadas, saber cómo trabajar con ellas y evaluar su utilidad real.

A pesar de todo lo que se ha comentado en cuanto a la promesa terapéutica, debe tenerse en cuenta que las aplicaciones clínicas no son inmediatas. Aún queda mucha investigación por realizar y es preciso ser prudente en el momento de dar respuestas, ya que, a pesar de que parece que se avanza a una gran velocidad (incluso más de lo que se podía pensar en un principio), se ha de evitar crear falsas expectativas a los pacientes, porque muchas veces las enfermedades que padecen son graves e invalidantes y se les debe prevenir de que aún no estamos en

disposición de empezar a realizar estos tratamientos.

Aspectos de seguridad

Para conseguir la aplicación terapéutica de las células madre embrionarias es crucial dominar las metodologías para su cultivo en el laboratorio y controlar totalmente la diferenciación celular. Pero se precisan garantías de que los métodos de cultivo son seguros y no comportan riesgo alguno para el paciente. En estos momentos, la mayoría de las líneas celulares existentes procedentes de las

células madre embrionarias se han obtenido en medios basados en productos de origen animal y, por tanto, no pueden utilizarse para la terapia celular, puesto que algunas de las sustancias (células, anticuerpos o componentes del suero) podrían interferir en el momento de realizar un trasplante, y esto supondría un riesgo para la salud del paciente.

Por otro lado, es preciso tener la seguridad de que todo el cultivo se diferencia en el tipo que estamos seleccionando. Por ejemplo, si se prepara un cultivo de células madre embrionarias con la intención de diferenciarlas en cardiomiocitos para trasplantarlos a un paciente que ha sufrido un infarto de miocardio, hemos de conseguir un 100%

Aún queda mucha investigación por realizar y es preciso ser prudente en el momento de dar respuestas.

de homogeneidad: un cultivo puro de células cardíacas que latan totalmente, para que cuando las trasplantemos al paciente restauren la función perdida del latido. Pero si obtenemos un cultivo en el que latan entre un 70 y un 80% de células querrá decir que no se han diferenciado todas en células cardíacas. Si se trasplantasen a un paciente infartado, una parte de dichas células restauraría la función, pero, probablemente, crearíamos un problema mucho más grave porque estaríamos trasplantando también células no diferenciadas, que se parecen mucho a las cancerígenas y podrían generar un tumor.

Problemas técnicos

Uno de los problemas que se puede plantear es el rechazo. Haciendo un paralelismo con los órganos, antes de trasplantar a un paciente un corazón, un pulmón o un hígado, debe realizársele un tratamiento inmunosupresor que evite el rechazo del órgano procedente de otra persona, ya que la tendencia del organismo es reaccionar contra cualquier estructura no propia, como si fuese un cuerpo extraño. Debe mencionarse que las terapias inmunosupresoras han cambiado mucho, y no son tan agresivas como las aplicadas años atrás. No obstante, los enfermos trasplantados han de seguir estos

La clonación por transferencia de núcleo produce un individuo genéticamente idéntico al donante.

tratamientos. También en terapia celular existen formas de evitar el rechazo. Una de ellas sería administrar al enfermo un tratamiento inmunosupresor antes de trasplantarle células extrañas. Otra sería inducir la inmunotolerancia mediante

la administración previa de material embrionario o hematológico del donante. Pero, otra vía muy elegante de evitar el rechazo inmunitario sería la clonación, es decir, conseguir las células madre a

partir de una célula del propio enfermo: no existirá rechazo porque el sistema inmunitario del enfermo reconocerá la nueva estructura como propia. Esta solución se consigue por transferencia nuclear, mediante un procedimiento que se conoce como clonación terapéutica (es lo que, falsamente, había obtenido el grupo de investigación surcoreano de Hwang).

Clonación por transferencia nuclear

La clonación por transferencia de núcleo produce un individuo genéticamente idéntico al donante. Consiste en introducir el núcleo de una célula somática de este individuo (por ejemplo, epitelial) en un óvulo del cual se ha eliminado el núcleo.

En 1997 un grupo de investigación del Instituto Roslin de Edimburgo

consiguió el primer nacimiento de un organismo clonado: la oveja Dolly. El trabajo se publicó en la revista *Nature* y fue un descubrimiento de vital importancia: si bien ya se sabía que las células embrionarias (de un embrión de ocho células), o las células fetales de determinadas especies podían reprogramarse, no fue hasta el nacimiento de la oveja Dolly, que se pudo demostrar que una célula de un individuo adulto también lo podía hacer. Dolly nos demostró que una célula somática de un individuo adulto era capaz de convertirse en un embrión y resultar de todo ello el nacimiento de un individuo.

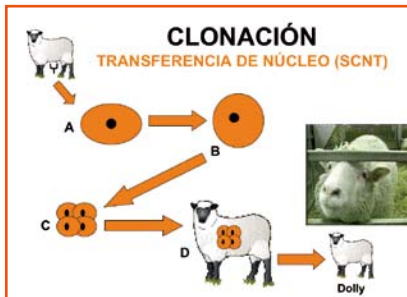
Por este método ya se han clonado muchas especies de mamíferos (oveja, macaco, cerdo, vaca, gato, ratón, conejo, mula, ciervo, caballo, cabra, perro). El primero, la oveja Dolly, se clonó a partir de un cultivo de células de glándula mamaria. A

una de estas células se le extrajo el núcleo, que se transfirió a un óvulo enucleado. El óvulo hacía de protector y aportaba el material celular para convertirse en embrión, cuya formación inducían mediante estímulos eléctricos. El embrión se implantó en una oveja portadora que, a pesar de gestar el organismo clonado, no tenía relación alguna con él desde el punto de vista genético (figura 3). El grupo que lo consiguió tuvo que trabajar con más de 400 óvulos, ya que la técnica era, en aquellos momentos, poco eficaz y poco segura.

CLONACIÓN REPRODUCTIVA

Los casos indicados de organismos completos generados a partir de células somáticas ilustran el concepto de clonación reproductiva. Si bien en animales puede tener sentido intentar crear un nuevo individuo genéticamente idéntico al donante para perpetuar animales de un gran valor genético, en el caso de la especie humana, esta posibilidad no puede plantearse. De todas formas, la clonación de personas no significaría realizar una copia exacta del donante. Aunque genéticamente sería una persona idéntica, fenotípicamente sería diferente. Las personas no somos únicamente lo que nuestros genes codifican. El ambiente tiene un papel absolutamente trascendental en nuestro desarrollo, y un ejemplo muy aclarador lo tenemos en los mellizos idénticos, ya que aunque su constitución genética

Figura 3



Esquema de clonación reproductiva: el caso de la oveja Dolly.

- A. Célula de glándula mamaria.
- B. Transferencia a óvulo enucleado.
- C. Embrión.
- D. Transferencia a oveja portadora.

sea la misma y su aspecto físico sea prácticamente el mismo, se trata de dos individuos diferentes.

Cuando se plantea el debate de la clonación para resolver problemas reproductivos y proporcionar hijos a las parejas que los desean, es preciso decirles que existen técnicas mucho más eficientes y seguras, basadas en la reproducción asistida. De hecho, una de las objeciones metodológicas a la clonación reproductiva es su baja

eficacia y falta de seguridad, aparte de los enormes riesgos de malformaciones que comporta, y la posibilidad que, a largo plazo, la madre sufra un cáncer de útero.

Su baja eficacia se manifiesta con el reducido número de nacimientos obtenidos en animales clonados (menos de un 10% de los embriones clonados). Sin contar con que existe un porcentaje de gestaciones interrumpidas, numerosos abortos y graves malformaciones en los fetos clónicos que afectan a la vida del animal recién nacido.

A pesar de estas evidencias, la empresa Clonaid, fundada en el año 1997 por el líder de la secta de los

raelianos, afirma haber conseguido el nacimiento de 13 niños clonados. La comunidad científica internacional no ha recibido prueba alguna

de que sea cierto, por lo que no da credibilidad a estas afirmaciones. Pero la historia de este fraude ha levantado una fuerte polémica en torno a la clonación reproductiva de seres humanos, en parte por el eco que ha tenido en los medios de comunicación. Frente a sucesos como el mencionado, es preciso una reflexión conjunta en

tre científicos, medios de comunicación y sociedad, sobre los límites de la ciencia y sobre el tratamiento de la información. El peligro radica en que se asocie la idea de clonación con la recuperación de individuos de gran valor para la sociedad, como genios o grandes líderes, o bien para personas concretas, como pueden ser los intentos de algunas parejas de volver a tener un hijo fallecido.

CLONACIÓN TERAPÉUTICA

Es preciso, por tanto, alejar los fantasmas de las clonaciones de Einstein, Elvis Presley, Jesucristo o de la persona anónima que alguien desee recuperar. Cuando hablamos de clonación nos referimos al medio con

Cuando se plantea el debate de la clonación para resolver problemas reproductivos y proporcionar hijos a las parejas que los desean, es preciso decirles que existen técnicas mucho más eficientes y seguras, basadas en la reproducción asistida.

el cual conseguir células madre que puedan acercarnos a la medicina regenerativa.

Volvamos al embrión de la figura 2, donde aparece destacada la masa celular interna a partir de la cual se consiguen las células madre embrionarias. Pero imaginemos que este embrión no proviene de una donación tras un programa de fecundación *in vitro*, sino que ha sido creado por transferencia nuclear a partir de una célula de un determinado enfermo.

Siguiendo este ejemplo, imaginemos que al enfermo se le ha hecho una biopsia de piel y que se han cultivado en el laboratorio las células obtenidas.

A continuación se extrae el núcleo de una de estas células y se transfiere a un óvulo procedente de una donación, al que se le ha extraído su propio núcleo (óvulo enucleado), de la misma forma

como se hizo con la oveja Dolly. Si se activa la división de este oocito se obtiene un blastocisto como el de la figura 2, de aproximadamente 150 o 200 células, portador de una masa celular interna que cultivaremos en el laboratorio y que nos proporcionará unas líneas de células madre embrionarias indiferenciadas. Cuando seamos capaces

de obtener cualquier tipo celular podremos trasplantar al enfermo células de uno u otro tipo, según su enfermedad, con el fin de curarlo. La ventaja será evidente: serán células madre como las propias, puesto que provienen de una célula suya, no provocando rechazo alguno.

Organogénesis

A medida que un embrión se va dividiendo, se va formando una estructura de muchas células que acaban generando los diferentes tejidos y órganos con una función determinada. Este proceso de organogénesis se estudia en modelos animales, ya que no es posible disponer de embriones humanos de más de 14 días para manipular

en el laboratorio e ir observando qué cambios van ocurriendo; aparte de que los embriones humanos no pueden utilizarse de forma indiscriminada para la investigación. Así pues, nos basamos en diversos modelos

animales: ratón, pollo, rana, pez cebra (muy útil para estudios de desarrollo cardíaco) y determinados tipos de reptiles como el ajolote mexicano, que tiene una capacidad de regeneración de tejidos realmente espectacular. Es de todos conocido que si a una lagartija se le corta la cola, ésta vuelve a desarrollarse. En otras especies,

Cuando hablamos de clonación nos referimos al medio con el cual conseguir células madre que puedan acercarnos a la medicina regenerativa.

como la nuestra, esta capacidad de regeneración se ha perdido en el curso del desarrollo embrionario. A pesar de ello, aún poseemos los genes que controlan dichos procesos de regeneración y, por tanto, estudiando estos modelos animales podríamos llegar a descubrir por qué no son activos y cómo se puede inducir su expresión.

En el caso de embriones de pollo, su estudio nos permite identificar qué factores de crecimiento estimulan, por ejemplo, el desarrollo de los primordios de las extremidades. En ciertos estudios, en los que se aumentaba la dosis de los factores de crecimiento, se han obtenido embriones de pollo de tres patas. Modelos animales como éstos nos sirven para estudiar patrones de organogénesis: cómo a partir de unas células determinadas, se forman los diferentes órganos y se sitúan en el organismo, proceso que no ocurre al azar. Aún queda mucho por hacer en cuanto al estudio y la comprensión de la génesis y localización de los órganos.

Estudio de enfermedades

Finalmente, la tercera aplicación que hemos comentado del trabajo

con células madre, en este caso embrionarias, es establecer modelos para el estudio de enfermedades y el desarrollo de fármacos. Un buen punto de partida es, nuevamente, la transferencia nuclear, ya que trabajamos con las células del propio enfermo. Imaginemos, por ejemplo, que realizamos una biopsia de páncreas a un paciente afectado de cáncer en dicho órgano. Se cultivan en el laboratorio las células obtenidas y se transfiere el núcleo de una de ellas, como hemos mencionado anteriormente, en un oocito. Se obtiene un embrión como el de la figura 2, del que podemos extraer células madre embrionarias pluri-

potentes. Si somos capaces de dirigir su diferenciación adecuadamente, obtendremos células pancreáticas con la misma alteración que las originales y, por tanto, podremos estudiar los mecanismos que controlan dicha enfermedad y ensayar diferentes protocolos y moléculas para tratar al enfermo.

Se trata de un planteamiento comparable al de un antibiograma, método habitual en los laboratorios de microbiología para decidir el antibiótico más eficaz para tratar una infección. Por esta vía se podrá determinar *in vitro* qué agentes quimioterapéuticos resultan más

A medida que un embrión se va dividiendo, se va formando una estructura de muchas células que acaban generando los diferentes tejidos y órganos con una función determinada.

eficaces en determinados casos de neoplasias.

El debate ético

Para obtener células madre embrionarias es preciso partir de embriones, lo que genera un debate ético, por tratarse de embriones que será necesario destruir. La mayor parte de la comunidad científica apoya la utilización de embriones sobrantes de los procesos de reproducción asistida para obtener células madre embrionarias. También existe un consenso internacional que acepta no crear embriones si no es estrictamente necesario. Hemos visto, por ejemplo, que el trabajo con embriones permite estudiar modelos de enfermedades.

Pero se necesitan líneas celulares con la enfermedad que deseamos estudiar, por lo que deberíamos crear embriones afectados con esta enfermedad. Las leyes varían de un país a otro, siendo en unos muy restrictivas y en otros más permisivas. En Europa nos encontramos con las dos situaciones (tabla 2), con países que están en contra y otros, entre los que nos contamos, que están a favor.

La situación varía cuando hablamos de transferencia nuclear. Actualmente, los únicos países de Europa en los que se puede llevar a cabo son Suecia, el Reino Unido y Bélgica. En cuanto a España, esperamos que la ley de biomedicina (aprobada en mayo de 2006) nos permita

Tabla 2

POSICIÓN DE LOS DIFERENTES PAÍSES RESPECTO AL TRABAJO CON CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

Países	A favor	En contra	Otras opciones
Europa	Suecia Finlandia Dinamarca Bélgica Luxemburgo Reino Unido Irlanda Francia España	Alemania Austria Italia Portugal	
Naciones Unidas			Moratoria
Estados Unidos			No con fondos federales, sólo con privados*

*Con excepciones como California, Nueva Jersey o Nueva York.

NOTA: datos de 2005.

ponerlo en práctica. En cuanto a las Naciones Unidas, a finales de 2005, Estados Unidos intentó promover la prohibición de trabajar con células madre embrionarias, instando a la ONU a pronunciarse en contra de cualquier tipo de clonación, tanto reproductiva como terapéutica. No obstante, no se llegó a consenso alguno, y se decidió aplazar las votaciones que habrían de llevar a una resolución. En Estados Unidos existe una situación muy peculiar respecto de las células madre embrionarias: no se puede trabajar con embriones ni con células madre embrionarias con fondos federales, sólo con las líneas que se hayan creado antes de 2001. En cambio, sí se puede trabajar con fondos privados. Existen excepciones: en algunos Estados se permite la utilización de fondos federales para este tipo de investigación (California, Nueva Jersey o Nueva York, entre otros).

Uno de los países permisivos respecto al trabajo con células madre embrionarias, como ya hemos dicho anteriormente, es España, que cuenta con tres centros: Barcelona, Valencia y Andalucía (el centro andaluz se reparte en tres localizaciones diferentes). El Centro de Medicina Regenerativa del *Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona* tiene un banco de células madre del que yo soy la responsable. Las principales funciones son derivar, caracterizar, cultivar, almacenar, conservar y

poner a disposición de los investigadores líneas de células madre embrionarias.

COLOQUIO

¿Qué posibilidades abre la utilización de células madre para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer?

A pesar de que en un futuro se pueda llegar a plantear alguna solución a partir de las células madre en la enfermedad de Alzheimer, es muy probable que sea mucho más simple de hacer con otras enfermedades, como la de Parkinson. La razón no está al alcance de mi campo de conocimiento, pero eso es lo que afirman los neurólogos.

¿Qué diferencia existe entre células madre, células pluripotenciales, células totipotenciales y células troncales?

Las células madre son las troncales; son sinónimas. Yo prefiero utilizar el término células madre. La totipotencialidad y pluripotencialidad vienen dadas por la posibilidad de originar todos o determinados tipos celulares.

¿No induce a error decir células madre? Cualquier célula que se divide para formar otras es una célula «madre».

Bien, es «madre» de las dos células que origina, pero no es un término que la defina. Una célula madre tie-

ne las características que comentaba al principio: perpetuarse para volver a formar una célula madre, o diferenciarse. Y será pluripotente o totipotente según se pueda transformar en muchos tipos celulares o en todos los tipos celulares. Por ejemplo, en un embrión de ocho células, cada una de ellas es totipotente, porque todas podrían dar lugar a un individuo. Es el caso de las células madre embrionarias, que, en principio, pueden llegar a ser totipotentes.

Hace mucho tiempo que sabemos cultivar microorganismos (aunque no lo tengamos todo resuelto), pero hace menos que sabemos cultivar células animales, y nos encontramos con ciertos problemas, como la densidad de los cultivos. Podemos hacer que las células nos den moléculas interesantes, proteínas terapéuticas. Pero el punto crítico está en dominar la apoptosis: podemos hacer crecer un cultivo pero se acaba muriendo. En el caso de las células madre, ¿cuál es ese punto crítico?: ¿también la apoptosis? ¿la diferenciación, quizás?

La diferenciación espontánea. Es decir, conseguir mantener unas condiciones de cultivo que hagan que aquellas células no se diferencien. También es difícil conseguir que tengan un crecimiento regular y suficiente que nos permita ir las propagando, que las podamos congelar

y obtener de ellas una colonia suficiente. Pero, el principal problema es la diferenciación espontánea.

¿Cómo se desarrolla su trabajo en el banco de células madre? ¿cuántas líneas celulares ha llegado a obtener? Y ¿cuáles son las expectativas de trabajo en el futuro?

En estos momentos se están derivando las primeras líneas a partir de embriones donados, en un proyecto de colaboración con el *Institut Dexeus* y la Clínica Teknon de Barcelona. También estamos realizando acuerdos con otros centros de reproducción que quieran participar. Se están descongelando embriones e introduciéndolos hasta el estadio de blastocisto. Después, a partir de aquí es preciso sembrarlos para conseguir las líneas celulares.

¿Y habéis conseguido alguna?

Lo estamos haciendo, pero aún no lo hemos publicado. Hasta que no esté bien caracterizada, no podemos decir que hemos conseguido una línea. Por tanto, hemos de esperar a tener todas las pruebas que nos indiquen claramente que estamos ante un material útil.

ANNA VEIGA

Nacida en Barcelona en el año 1956, es licenciada en biología (1979) y doctora en ciencias biológicas (1991) por la Universidad Autónoma de Barcelona. Se ha especializado en embriología y en reproducción humana, campos en los que ha trabajado desde su incorporación, en 1982, al *Institut Dexeus* de Barcelona, donde dirige el Servicio de Medicina de la Reproducción. Su último gran éxito profesional fue asumir la dirección del banco de células madre del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona. También es miembro del Comité Europeo para la Reproducción Humana y de Embriología, y es presidenta de la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción.

Esta investigadora catalana ha sido pionera en muchos aspectos. Como madre, ha trabajado muchas de las horas que, incluso en su generación, se suponía debían dedicarse a los hijos. Su entorno personal le ha permitido convertirse en una investigadora de éxito sin dejar de atender y educar a su hijo. Como profesional, formó parte del equipo de médicos que llevó a cabo la primera fecundación *in vitro* en el Estado español, en 1984. La primera niña probeta de España lleva por nombre Anna, en su honor.

Sus conocimientos han sido reconocidos en numerosas ocasiones: en

el año 2004 recibió la *Creu de Sant Jordi*, de la *Generalitat de Catalunya*; en 2005, la medalla Narcís Monturiol, por sus aportaciones en el campo de la embriología humana, y en 2006 el premio de Pensamiento y Cultura Científica de la *Generalitat de Catalunya*, por su contribución al conocimiento de los avances de la ciencia, especialmente en el ámbito de la biomedicina.

Anna Veiga es una mujer emprendedora; es así como lo decidió, en el año 2004, la Asociación de Mujeres Empresarias y Emprendedoras, al otorgarle el premio. La Dra. Veiga es una personalidad habitual en los medios de comunicación, desde donde difunde, siempre que es requerida, conocimientos sobre embriología y células madre. Está convencida de que el avance de la ciencia implica la normalización de su presencia en la sociedad, y es optimista en cuanto a las posibilidades que esta sintonía brindará a las futuras generaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAVISTER BD: Recent progress in the study of early events in mammalian fertilization. *Development, Growth & Differentiation* 1980; 22: 385-402. [doi:10.1111/j.1440-169X.1980.00385.x].

BETTERIDGE KJ: Comparative aspects of conceptus growth: a historical perspective. *Reproduction* 2001; 122 (1): 11-19.

BOADA M, VEIGA A, BARRI PN: Spanish regulations on assisted reproduction techniques. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2003; 20: 271-275. [doi:10.1023/A:1024558404061].

FISCHBACH GD, FISCHBACH RL: Stem cells: science, policy, and ethics. *Journal of Clinical Investigation* 2004; 114: 1364-1370. [doi:10.1172/JCI20042354].

GREELY HT: Moving human embryonic stem cells from legislature to lab: remaining legal and ethical questions. *PLoS Medicine* 2006; 3: e143. [doi:10.1371/journal.pmed.0030143].

HOCHEDLINGER K, JAENISCH R: Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349: 275-286.

JAENISCH R: Human cloning: the science and ethics of nuclear transplantation. *The New England Journal of Medicine* 2004; 351: 2787-2791.

RUSNAK AJ, CHUDLEY AE: Stem cell research: cloning, therapy and scientific fraud. *Clinical Genetics* 2006; 70 (4): 302-305. [doi:10.1111/j.1399-0004.2006.00678.x].

STEPHENSON EL, BRAUDE PR: Proposal for a universal minimum information convention for the reporting on the derivation of human embryonic stem cell lines. *Regenerative Medicine* 2006; 1: 739-750. [doi:10.2217/17460751.1.6.739].

TAUER C: International policy failures: cloning and stem cell research. *The Lancet* 2004; 364:209-214.

VEIGA A, CAMARASA MV, ARAN B, IZPISUA-BELMONTE JC: Selection of embryos for stem cell derivation: can we optimize the process? En: Pellicer A, Simon C (eds.). *Stem cells in human reproduction: basic science and therapeutic potential*. Informa Healthcare, UK/C, 2006, pp. 135-148.

MEDICINA REGENERATIVA

EL REGALO DE LAS CÉLULAS MADRE

Instituto Novartis
de Comunicación en Biomedicina

 NOVARTIS

Comunicación Científica y Biomedicina
El presente documento es un producto de la
Comunicación Científica y Biomedicina
del Instituto Novartis de Comunicación en
Biomedicina. El contenido de este documento
no debe ser considerado como una
recomendación o asesoramiento de ningún
tipo. El uso de este documento es a
propósito de fines educativos y de
comunicación. No se garantiza la
exactitud de la información contenida
en este documento. El uso de este
documento es a propósito de fines
educativos y de comunicación. No se
garantiza la exactitud de la información
contenida en este documento. El uso
de este documento es a propósito de
fines educativos y de comunicación.