

ARTÍCULO

Células madre y transplante nuclear¹

Amelia Sánchez Capelo *

*Departamento de Neurobiología-Investigación, Hospital Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar Viejo Km 9,100, 28034 Madrid*

corr-ele: amelia.capelo@hrc.es

Asociación para el Avance de la Ciencia y la Tecnología en España (AACTE)

© 2002 AACTE

Desde la AACTE nos proponemos con este artículo participar en el debate sobre la investigación en células madre, debido al alto potencial terapéutico que poseen y a la dificultad que encuentran los científicos españoles para poder contribuir al desarrollo de esta estrategia terapéutica. Además, nos proponemos examinar los beneficios potenciales, riesgos y alternativas a la investigación en clonación terapéutica. Así mismo, queremos proponer la creación de un comité que evalúe la posibilidad de poder investigar en células madre humanas en España. En el apartado de “recomendaciones” hacemos una propuesta de regulación legal en este tema.

1. Terminología

La clonación terapéutica ha sido definida por el HGAC/HFEA (Human Genetics Advisory Committee / Human Fertilisation and Embryology Authority) del Reino Unido como “la aplicación médica o científica de la tecnología de la clonación sin la generación de un feto o niño genéticamente idéntico. Estas técnicas pueden ayudar al avance de la investigación fundamental y, por tanto, todas sus aplicaciones pueden llevar a una utilidad terapéutica inminente”.

Debemos hacer una distinción entre la clonación terapéutica y la clonación reproductiva, definida como la reproducción de una animal entero a partir de una célula simple por reproducción asexual.

El término de clonación terapéutica puede llevar a confusión, ya que ha sido usado por algunos como terapia para parejas infértiles. La generación de seres humanos utilizando las técnicas de la clonación es considerada

clonación reproductiva en la comunidad científica y su discusión no forma parte de este artículo.

Además, las técnicas de la clonación terapéutica no se utilizan necesariamente para crear una copia del tejido del enfermo, si no más bien para generar tejido que sea genéticamente compatible con el receptor, con lo que podría ser más apropiado nombrar esta metodología con el nombre de la técnica (transplante nuclear) y no con un nombre (clonación) que determina un fin que no es necesariamente el que se busca.

2. Células madre

Las células madre son las células precursoras que dan lugar a las distintas células especializadas de los órganos y tejidos; son las células precursoras de los hepatocitos (células del hígado), miocitos (del músculo), neuronas (del cerebro), etc. Son células no diferenciadas con capacidad de generar células maduras y

¹ Documento consensado por la Junta Directiva de la AACTE.

El presente texto, así como sus conclusiones y propuestas están avaladas por los siguientes especialistas en el tema: Prof. Bernat Soria, del Instituto de Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante; Prof. Juan Carlos Izpisua Belmonte, del Gene Expression Laboratory, perteneciente al Salk Institute for Biological Studies, California; Rafael Sánchez Olmos, Presidente de la Federación de Diabéticos Españoles.

* Vocal de la Junta Directiva de la AACTE

especializadas (diferenciadas). Además, tienen la capacidad de generarse a sí mismas.

Un embrión de cinco días post-fertilización (llamado blastocisto) consiste en una pequeña bola con unas 50-100 células, de las cuales un pequeño número tienen la capacidad de generar todos los tejidos que van a constituir el feto, al mismo tiempo que se reproducen en sí mismas. Son las células madre embrionarias totipotenciales. Sin embargo, cuando el embrión progresa en su desarrollo, con la formación de órganos y tejidos, la proporción de células madre totipotenciales disminuye y la capacidad de generar las distintas células especializadas (diferenciadas) es cada vez más restringida. Es por esto que se suele hablar de células madre totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y de potencial restringido. Mientras que las células madre embrionarias son capaces de producir los diferentes tipos de células especializadas que hacen un cuerpo humano, las células madre adultas probablemente tienen un potencial menor.

En los últimos dos años se ha abierto un debate sobre la posibilidad de utilizar células madre de origen adulto, como alternativa a las de origen embrionario. Diversos experimentos mostraron que podían ser tan maleables como las embrionarias. Sin embargo, hacen falta más experimentos que demuestren su potencialidad, ya que numerosos laboratorios no han sido capaces de reproducir tales resultados. Además, muy recientemente se han publicado trabajos que ponen en duda la versatilidad de las células madre adultas, observando que algunos de los resultados que se obtuvieron previamente pueden deberse a un fenómeno de fusión celular y que las células producidas pueden ser muy anormales para ser utilizadas terapéuticamente.

3. Aplicación terapéutica

El potencial terapéutico de las células madre embrionarias es enorme. Se podrían utilizar como fuente ilimitada de células que serían transplantadas a un tejido dañado. Así, por ejemplo, pacientes con enfermedades degenerativas del cerebro (Alzheimer, Parkinson, etc), del hígado (hepatitis), páncreas (diabetes), sangre (leucemias), articulaciones (artritis reumatoide), corazón y riñón podrían reemplazar sus células dañadas por otras nuevas en perfecto estado. Otras enfermedades que podrían aliviarse son la distrofia muscular, la fibrosis quística y pacientes con quemaduras

graves o fracturas. Por un lado se podría reconstruir un tejido dañado y, en ocasiones de déficit hormonal o de otra sustancia, se podrían modificar genéticamente las células madre para que secretasen hormonas, factores de crecimiento u otras moléculas deficitarias en el enfermo.

Las células madre embrionarias se obtienen tras cinco días de fecundar un óvulo (en este estadio mide menos de una quinta parte de un milímetro). Estas células pueden ser cultivadas en los laboratorios antes de diferenciarlas en células especializadas de la piel, hígado, corazón, cerebro, etc. Las características de las células madre embrionarias son que pueden ser cultivadas en los laboratorios de forma ilimitada, pueden formar cualquier célula del cuerpo, son genéticamente estables y su genoma puede ser manipulado para corregir déficits.

4. Posible Rechazo Inmunológico

Uno de los posibles problemas en el uso de las células madre es el rechazo inmunológico una vez transplantadas. El problema puede provenir cuando las células transplantadas no son del mismo paciente. Para evitar este posible problema se puede recurrir a la inmunosupresión del paciente. También se podrían modificar genéticamente las células madre para reducir el rechazo. Es aquí donde el intelecto nos lleva a pensar en el transplante nuclear para evitar este problema. La generación *in vitro* de células genéticamente idénticas a las del paciente evitaría cualquier tipo de rechazo.

Sin embargo, la mayoría de los estudios enfocados en el rechazo inmunológico se han realizado con el transplante de órganos humanos o de cerdos. Muy pocos estudios hay sobre el rechazo inmunológico al transplante de células aisladas y es posible que sea menor o distinto al de órganos enteros. En el transplante de órganos existe toda la irrigación sanguínea del donante, no estando presente en las células madre aisladas. Sería necesario investigar más a fondo si el transplante de células madre provoca rechazo. Un ejemplo son las células madre mesenquimales, que dan lugar a músculo y tejido conectivo. Su transplante es efectivo para acelerar la reparación de huesos dañados, sin observarse rechazo inmunológico. Sería interesante saber por qué estas células escapan al sistema inmune y si ocurre lo mismo para otro tipo de células madre.

5. Transplante nuclear

La técnica que actualmente se está utilizando en la llamada clonación terapéutica consiste en el transplante del núcleo de células especializadas en huevos u oocitos fecundados, cuyos núcleos han sido previamente quitados. Una vez transplantado, el núcleo especializado parece sufrir una “reprogramación”, adquiriendo las características de un núcleo de oocito. La posible utilidad de esta técnica es evitar el rechazo de un injerto. Para ello se transplantaría el núcleo de células de un paciente en oocitos anucleados y se dejaría alcanzar el estadio donde se producen las células madre embrionarias, se extraerían y manipularían *in vitro* para producir el tejido necesitado por el paciente. Sin embargo, hay que tener en cuenta una serie de cuestiones antes de considerarlo una opción terapéutica:

- los niveles de éxito que se han obtenido con el núcleo de fuentes postnatales han sido extremadamente bajos o sin éxito alguno. Se desconoce si los problemas son solamente técnicos o reflejan limitaciones en la capacidad de la mayoría de los núcleos a reprogramarse.
- La técnica del transplante nuclear produce errores en todas las etapas del desarrollo y tras el nacimiento, produciéndose la muerte de los clones como resultado de diferentes anomalías. Ian Wilmut, el primero en utilizar esta técnica para la generación de la oveja Dolly, la describe: “cloning by the present methods is a lottery, a stochastic process”.
- Se debería hacer un análisis muy extensivo de la integridad del genoma de las células madre clonadas antes de que su uso terapéutico pudiese ser contemplado.

6. Conclusiones

La técnica del transplante nuclear probablemente no será eficaz durante bastante tiempo y puede presentar problemas serios en cuestión de seguridad, por cuanto el núcleo donado puede ser anormal. Además, si esta aproximación para reemplazar tejidos dañados funcionase, el coste sería considerable. Esto supondría que sólo podría ser beneficiosa para los pacientes que pudiesen permitírselo económicamente. Otras opciones como la reprogramación de núcleos de células adultas para producir células madre, sin necesitar oocitos, podría ser una alternativa, aunque esta

posibilidad aún tiene que ser explorada y no impediría el riesgo de inestabilidad del genoma.

El uso de células madre de origen embrionario, fetal o adulto podría ser una opción más realista en el corto plazo, aunque el problema de rechazo inmunológico tendrá que ser abordado en profundidad.

7. Recomendaciones

La erradicación de las enfermedades debe ser un objetivo de cualquier sociedad moderna. Las células madre ofrecen la posibilidad de curar enfermedades que hasta ahora se consideran incurables y nuestra sociedad no debe dejar pasar esta oportunidad. La comunidad científica considera que es posible conciliar las dos posturas éticas que se han abierto: por un lado la utilización de células madre humanas de origen embrionario y por otro, la demanda moral de paliar el sufrimiento de centenares de miles de personas que sufren enfermedades incurables. Además, debemos tener en cuenta que si esta tecnología se desarrolla en el extranjero, será muy difícil negar a los enfermos españoles sus beneficios.

Creemos que, siguiendo la recomendaciones abajo descritas, es posible llegar a un consenso en esta materia y pedimos la creación de un comité que evalúe esta propuesta, junto con otras que se puedan incorporar, para dotar a la sociedad de instrumentos para luchar contra las enfermedades.

1. Generación de un número limitado de líneas de células madre de origen humano embrionario. El material de partida para estas líneas de células sería un número limitado de embriones que actualmente se desechan en las clínicas de fertilización. De esta forma se garantizaría la no creación de embriones para este propósito, que podría estar prohibida, y la utilización de embriones que actualmente son destruidos. Estos embriones excendentarios de las clínicas de fertilización serían utilizados con previo consentimiento de los donantes y prohibiendo cualquier ánimo de lucro. La carga ética que actualmente lleva la destrucción de embriones por parte de las clínicas de fertilización podría paliarse en gran medida si algunas de las células embrionarias tuviesen un gran impacto en la curación de enfermedades graves.

2. Creación de un banco de células madre.

Este banco se encargaría de:

- generar las líneas de células bajo el control de un comité (vease punto 3).
- almacenar varios tipos de células madre que representan a los distintos tejidos, clasificándolos por producción de tejidos.
- caracterizar las células cuidadosamente en posibles defectos cromosómicos o infecciones virales o de otros patógenos.
- caracterizar el posible rechazo inmunológico de los distintos tipos de células madre y de su progenie.
- realizar un estudio sistemático y comparativo de las distintas células madre.
- distribución de las líneas a los grupos de investigación españoles que lo soliciten (ver punto 3).

3. Creación de un comité que impartiese licencias de investigación y estableciese mecanismos de control y seguridad. Este comité garantizaría el uso y distribución en los términos que indicase la ley.

Los puntos 1, 2 y 3 llevarían a permitir la investigación con células madre embrionarias humanas, para estudiar la posibilidad de nuevos tratamientos de terapia celular para enfermedades y daños graves. La creación del banco de células madre y del comité de control garantizaría el buen uso de estas células. En estos bancos, el origen de las células madre estaría completamente controlado, con lo que se evitaría el riesgo de mercantilismo con tejidos, embriones o fetos humanos. Estos bancos serían de gran utilidad para la comunidad científica española y servirían de control para este tipo de investigación biomédica.
