

# LA DÉCADA PRODIGIOSA DE LAS CÉLULAS TRONCALES (1998-2008) Y LA MEDICINA REGENERATIVA

Juan-Ramón Lacadena<sup>1</sup>

## RESUMEN

En el presente trabajo se hace una revisión de los progresos científicos que se han llevado a cabo durante la década 1998-2008 relacionados con las células troncales y su posible aplicación en la Medicina regenerativa. En el contexto global de la reprogramación nuclear, se hace referencia a las células troncales embrionarias (células ES), células troncales adultas (células AS), células troncales pluripotentes inducidas (células iPS) y células troncales embrionarias obtenidas por transferencia nuclear (células ES-SCNT). También se hace referencia a la técnica de reprogramación directa que permite transformar un tipo de célula diferenciada en otro sin pasar por la fase pluripotente. Se discuten los aspectos éticos generales relativos a la obtención de las células troncales y su utilización en la Medicina regenerativa.

**PALABRAS CLAVE:** Reprogramación nuclear – células troncales embrionarias – células ES – células troncales adultas – células AS – células troncales pluripotentes inducidas – células iPS – células troncales embrionarias clónicas – células ES-SCNT – transferencia nuclear – reprogramación directa – medicina regenerativa – aspectos éticos de las células troncales y su utilización.

## ABSTRACT

In the present article, scientific progress on stem cells and their utilization in regenerative Medicine carried out during the 1998-2008's decade is reviewed. In a global context of nuclear reprogramming, references are made to embryo stem cells (ES cells), adult stem cells (AS cells), induced pluripotent stem cells (iPS cells) and embryo stem cells obtained by somatic cell nuclear transfer (ES-SCNT cells). Direct reprogramming which transform a differentiated cell into another type without passing through a pluripotent state is also analyzed. General ethical aspects of stem cell research and the utilization in regenerative Medicine are discussed.

**KEY WORDS:** Nuclear reprogramming – embryonic stem cells – ES cells – adult stem cells – AS cells – induced pluripotent stem cells – iPS cells – nuclear transfer embryo stem cells – ES-SCNT cells – direct reprogramming – regenerative medicine – ethical aspects of stem cell research and applications.

---

<sup>1</sup> Profesor Emérito, Departamento de Genética, Facultad de Biología, Universidad Complutense de Madrid, España. Magíster en Bioética. E-mail: jrlgbucm@bio.ucm.es

# LA DÉCADA PRODIGIOSA DE LAS CÉLULAS TRONCALES (1998-2008) Y LA MEDICINA REGENERATIVA<sup>2</sup>

Juan-Ramón Lacadena

Profesor Emérito de la Universidad Complutense, Madrid, España

[jrlgbucm@bio.ucm.es](mailto:jrlgbucm@bio.ucm.es)

## INTRODUCCIÓN: REPROGRAMACIÓN NUCLEAR

Desde el punto de vista genético, por *reprogramación nuclear* se entiende el cambio en la expresión génica de una clase de célula a otro tipo de célula no relacionada con ella. Como señalan Gurdon y Melton<sup>3</sup>, las primeras evidencias experimentales sobre reprogramación se obtuvieron en las décadas de los 50 y 60 del siglo pasado con los trabajos sobre clonación en anfibios. A partir de ahí habría que tener en cuenta las técnicas de clonación por *transferencia nuclear de células somáticas en mamíferos* (SCNT, somatic cell nuclear transfer), la  *fusión celular*, las *células troncales* embrionarias y adultas, la *inducción de pluripotencia* por expresión génica ectópica (células iPS, induced pluripotent stem cells) y la *reprogramación directa* que permite transformar un tipo de célula diferenciada en otra sin pasar por la fase intermedia equivalente de una célula pluripotente.

En el presente artículo se tratarán los aspectos científicos y éticos de las diferentes técnicas de reprogramación nuclear y sus aplicaciones en la Medicina Regenerativa.

## I. CÉLULAS TRONCALES Y MEDICINA REGENERATIVA

En 1981, Martin J. Evans<sup>4</sup> aisló y cultivó las células troncales pluripotentes embrionarias en el ratón, siendo galardonado por ello con el premio Nobel de Medicina o Fisiología en 2007. Diecisiete años después de la investigación de Evans, en 1998, James A. Thomson<sup>5</sup> identificó y cultivó las células troncales pluripotentes de los blastocistos humanos, iniciando lo que ya se conoce como la “década prodigiosa” de las células troncales.

---

<sup>1</sup> El presente trabajo está basado en otros previos del autor de los que selecciono especialmente LACADENA, J.R., *Células troncales y reprogramación celular: ¿una esperanza ética para la terapia celular del futuro?* *Moralía* 31 (2008) 65-95. De hecho, el presente artículo supone una actualización de los datos a febrero de 2009 así como una actualización y reorganización del tema dentro de un contexto general de la reprogramación nuclear y celular. Asimismo, el lector interesado puede consultar varios artículos sobre el tema de las células troncales y la clonación humana en la página web del autor sobre “Genética y Bioética” del Centro Nacional de Información y Comunicación Educativa, Ministerio de Educación y Ciencia (<http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica>).

<sup>3</sup> J.B. GURDON – D.A. MELTON, *Nuclear reprogramming in cells*: *Science* 322 (2008) 1811-1815.

<sup>4</sup> M.J. EVANS – M.H. KAUFMAN, *Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos*: *Nature* 292 (1981):154-156.

<sup>5</sup> J.A. THOMSON – J. ITSKOVITZ-ELDOR – S.S. SHAPIRO – M.A. WAKNITZ – J.J. SWIERGIEL – V.S. MARSHALL – J.M. JONES, *Embryonic stem cells derived from human blastocysts*: *Science* 282 (1998) 1145-1147.

La *terapia celular*, basada en la transferencia de células o tejidos a los tejidos u órganos dañados, es una de las grandes esperanzas de la *Medicina Regenerativa* del futuro. El establecimiento de cultivos celulares de tejidos humanos en el laboratorio es a veces difícil y en determinados casos, hasta ahora, incluso imposible. Por ello, desde el punto de vista clínico es innegable el avance que supondría la posibilidad de poner a punto técnicas que permitieran obtener cualquier tipo de cultivos de tejidos y, acaso en un futuro más lejano, de órganos. En este contexto, no cabe duda que el uso de las *células troncales* o *células madre* puede resultar fundamental.

Aunque en el lenguaje común está muy extendido el uso del término *célula madre* yo prefiero utilizar el de *célula troncal* como científicamente más correcto habida cuenta que su origen procede del alemán *stammzelle* (Haeckel, 1868) y su traducción inglesa *stem cell* (Wilson, 1896) cuyo significado científico en español es *célula troncal*, en el sentido biológico de que del tronco (la *célula indiferenciada*) salen las ramas (las *células diferenciadas* que han de formar los diferentes tejidos). Originalmente, Haeckel (1868) utilizó por vez primera el término *stammzelle* con un significado evolutivo para describir el organismo unicelular del cual evolucionaron todos los organismos multicelulares (lo que hoy día se conoce como *progenote*). También se utilizó en un contexto embriológico de desarrollo (Häcker, 1892) y en el contexto de la hematopoyesis (Pappenheim, 1905) (ver Ramalho-Santos y Willenbring, 2007<sup>6</sup>).

Por *célula troncal* se entiende *cualquier célula indiferenciada que tiene la doble capacidad de dividirse de forma ilimitada y, en un cierto momento, diferenciarse dando lugar a diferentes tipos de células especializadas*. De acuerdo con esta segunda capacidad, las células troncales pueden ser *totipotentes*, *pluripotentes* y *multipotentes* en razón a su mayor o menor versatilidad o potencialidad, tal como se definen a continuación:

- *Célula totipotente*: Célula troncal que tiene la capacidad de diferenciarse en el embrión y en tejidos y membranas extraembriónicas. Las células totipotentes contribuyen a todos los tipos celulares de un organismo adulto. La *totipotencia* es la capacidad funcional de una célula de dar lugar a un individuo completo tras un proceso de desarrollo normal. Las células totipotentes de un embrión muy temprano tienen la capacidad de diferenciarse en membranas y tejidos extraembriónicos, en el embrión y en todos los tejidos y órganos postembriónicos. En el embrión humano, parece ser que solamente son totipotentes los blastómeros hasta el estadio de mórula de 16 células.
- *Célula pluripotente*: Célula troncal presente en los estadios tempranos de desarrollo embrionario (*blastocisto*) que puede generar todos los tipos de células en el feto y en el adulto y es capaz de autorrenovación. Las células pluripotentes, sin embargo, no son capaces de desarrollarse en un organismo completo. La *pluripotencia* es la capacidad funcional de una célula de dar lugar a varios linajes celulares o tejidos diferentes. Las células troncales embrionarias (ES) presentes en la *masa celular interna* (MCI) del blastocisto humano son pluripotentes, pero no totipotentes; es decir, pueden originar distintos tejidos u órganos pero no dar lugar al desarrollo completo de un embrión porque no

---

<sup>6</sup> M. RAMALHO-SANTOS – H. WILLENBRING, *On the origin of the term “stem cell”*: Cell Stem Cell 1 (2007) 35-38.

pueden producir las membranas y tejidos extraembrionarios necesarios para el proceso de gestación. No obstante, podría ocurrir que una célula pluripotente de la masa celular interna se convirtiera en totipotente.

- *Célula multipotente*: Célula troncal presente en los tejidos u órganos adultos que tiene una capacidad limitada de reactivar su programa genético como respuesta a determinados estímulos que le permiten dar lugar a algunos, pero no todos, los linajes celulares diferenciados. La *multipotencia* es la capacidad funcional de una célula de dar lugar a alguno, pero no todos, los linajes celulares. Algunas células troncales presentes en tejidos u órganos adultos son multipotentes. A veces se utiliza el término *plasticidad* como equivalente a multipotencia.

Hay varias clases de células troncales (*embrionarias, adultas, pluripotentes inducidas*) cuya eficacia en el establecimiento de cultivos de tejidos en el laboratorio y sus valoraciones éticas y jurídicas son diferentes.

Para una mejor comprensión global por parte del lector, se resumen a continuación las distintas aproximaciones al problema que se van a tratar en este trabajo en cuanto se refiere a los diferentes tipos de células troncales (Cuadro 1) o de posibles aplicaciones clínicas (Cuadro 2):

### Cuadro 1. Diferentes clases de células troncales

(Se indican los principales autores responsables de la investigación y las fechas en las que se hicieron los primeros experimentos fundamentales)

- Células troncales embrionarias pluripotentes (células ES, *embryo stem*): ratón (Evans, 1981<sup>7</sup>), humano (Thomson, 1998<sup>8</sup>)
- Células troncales embrionarias pluripotentes a partir de un solo blastómero, sin destrucción del embrión: ratón (Lanza, 2006<sup>9</sup>), humano (Lanza, 2006<sup>10</sup>)
- Células troncales adultas multipotentes (células AS, *adult stem*): ratón (Vescovi, 1996<sup>11</sup>; Mezey, 2000<sup>12</sup>; Anversa, 2001<sup>13</sup>; Verfaillie, 2002<sup>14</sup>)

<sup>7</sup> M.J. EVANS – M.H. KAUFMAN, *Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos*: Nature 292 (1981) 154-156.

<sup>8</sup> J.A. THOMSON – J. ITSKOVITZ-ELDOR – S.S. SHAPIRO – M.A. WAKNITZ – J.J. SWIERGIEL – V.S. MARSHALL – J.M. JONES, *Embryonic stem cells derived from human blastocysts*: Science 282 (1998) 1145-1147.

<sup>9</sup> Y. CHUNG – I. KLIMANSKAYA – S. BECKER – J. MARH – S-J. LU – J. JOHNSON – L. MEISNER – R. LANZA, *Embryonic and extraembryonic stem cell lines derived from single mouse blastomeres*. Nature 439 (2006) 216-219.

<sup>10</sup> I. KLIMANSKAYA – Y. CHUNG – S. BECKER – S-J. LU – R. LANZA, *Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres*: Nature 444 (2006) 481-485.

<sup>11</sup> C.R.R. BJORNSON - R.L. RIETZE – B.A. REYNOLDS – M.C. MAGLI – A.L. VESCOVI, *Turning brain into blood: A hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo*: Science 283 (1999) 534-537.

<sup>12</sup> E. MEZEY – K.J. CHANDROSS – G. HARTA – R.K. MAKI – S.R. McKERCHER, *Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow*: Science 290 (2000) 1779-1782.

<sup>13</sup> D. ORLIC – J. KAJSTURA – S. CLIMENTI – I. JAKONIOUK – S.M. ANDERSON – B. LI – J. PICKEL – R. McKAY – B. NADAL-GINARD – D.M. BODINE – A. LERI – P. ANVERSA, *Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium*: Nature 410 (2001) 701-705

- Células troncales pluripotentes inducidas (células iPS, *induced pluripotent stem*): ratón (Yamanaka, 2006<sup>15</sup>, 2008<sup>16</sup>; Jaenisch, 2007<sup>17</sup>, 2009<sup>18</sup>, Schöler, 2009<sup>19</sup>; Blasco, 2009<sup>20</sup>), humano (Yamanaka, 2007<sup>21</sup>; Thomson, 2007<sup>22</sup>; Park, 2008<sup>23</sup>; Jaenisch, 2008<sup>24</sup>, 2009<sup>18</sup>; Lowry, 2008<sup>25</sup>; Izpisúa Belmonte, 2008<sup>26</sup>; Melton, 2008<sup>27</sup>)

<sup>14</sup> Y. JIANG – B.N. JAHAGIRDAR – R.L. REINHARDT – R.E. SCHWARTYZ – C.D. KEENE – X.R. ORTIZ-GONZALEZ – M. REYES – T. LENVIK – T. LUND – M. BLACKSTAD – J. DU – S. ALDRICH – A. LISBERG – W.C. LOW – D.A. LARGAESPADA – C.M. VERFAILLIE, *Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow*: Nature 418 (2002) 41-49.

<sup>15</sup> K. TAKAHASHI – S. YAMANAKA, *Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors*: Cell 126 (2006) 663-676.

<sup>16</sup> K. OKITA – M. NAKAWAGA – H. HYENJONG – T. ICHISAKA – S. YAMANAKA, *Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors*: Science 322 (2008) 949-953.

<sup>17</sup> N. MAHERALI – R. SRIDHARAN – W. XIE – J. UTIKAL – S. EMINLI – K. ARNOLD – M. STADTFELD – R. YACHENKO – J. TC HIEU – R. JAENISCH – K. PLATH – K. HOCHEDLINGER, *Directly reprogrammed fibroblasts show global epigenetic remodelling and widespread tissue contribution*: Cell Stem Cell 1 (2007) 55-70. M. WERNING – A. MEISSNER – R. FOREMAN – T. BRAMBRINK – M. KU – K. HOCHEDLINGER – B.E. BERNSTEIN – R. JAENISCH, *In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state*: Nature 448 (2007) 318-324. J. HANNA – M. WERNING – S. MARKOULAKI – CH-W. SUN – A. MEISSNER – J.P. CASSADI – C. BEARD – T. BRAMBRINK – L-CH. WU – T.M. TOWNES – R. JAENISCH, *Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin*: Science 318 (2007) 1920-1923.

<sup>18</sup> B.W. CAREY – S. MARKOULAKI – J. HANNA – K. SAHA – Q. GAO – M. MITALIPOVA – R. JAENISCH, *Reprogramming of murine and human and somatic cells using a single polycistronic vector*: Proc Nat Acad Sci 106 (2009):157-162.

<sup>19</sup> J.B. KIM – V. SEBASTIANO – G. WU – M.J. ARAÚZO-BRAVO – P. SASSE – L. GENTILE – K. KO – D. RUAU – M. EHRICH – D. van den BOOM – J. MEYER – K. HÜBNER – C. BERNEMANN – C. ORTMEIER – M. ZENKE – B.K. FLEISCHMANN – H. ZAEHRES – H.R. SCHÖLER, *Oct4-induced pluripotency in adult neural stem cells*: Cell 136 (2009) 411-419.

<sup>20</sup> R.M. MARION – K. STRATI – H. LI – A. TEJERA – S. SCHOEFTNER – S. ORTEGA – M. SERRANO – M.A. BLASCO, *Telomeres acquire embryonic stem cells characteristics in induced pluripotent stem cells*: Cell Stem Cell 4 (2009) 141-154.

<sup>21</sup> K. TAKAHASHI – K. TANABE – M. OHNUKI – M. NARITA – T. ICHISAKA – K. TOMODA – S. YAMANAKA, *Induction of pluripotent cells from adult human fibroblasts by defined factors*: Cell 131 (2007) 1-12.

<sup>22</sup> J. YU – M.A. VODYANIK – K. SMUGA-OTTO – J. ANTOSIEWICZ-BOURGET – J.L. FRANE – S. TIAN – J. NIE – G.A. JONSDOTTIR – V. RUOTTI – R. STEWART – I.I. SLUKVIN – J.A. THOMSON, *Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells*: Science 318 (2007) 1917-1920.

<sup>23</sup> I.H. PARK – R. ZHAO – J.A. WEST – A. YABUUCHI – H. HUO – T.A. INCE – P.H. LEROU – M.W. LENSCH – G.Q. DALEY, *Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors*: Nature 451 (2008) 141-146.

<sup>24</sup> R. JAENISCH – R. YOUNG, *Stem cells, the molecular circuitry of pluripotency and nuclear reprogramming*: Cell 132 (2008) 567-582.

<sup>25</sup> W.E. LOWRY – L. RICHTER – R. YACHECHKO – A.D. PYLE – J. TCHIEU – R. SRIDHARAN – A.T. CLARK – K. PLATH, *Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts*: Proc Natl Acad Sci 105 (2008) 2883-2888.

<sup>26</sup> T. AASEN – A. RAYA – M.J. BARRERO – E. GARRETA – A. CONSIGLIO – F. GONZÁLEZ – R. VASSENA – J. BILIC – V. PEKARIK – G. TISCORNIA – M. EDEL – S. BOUÉ – J.C. IZPISÚA BELMONTE, *Efficient and rapid generation of induced pluripotent stem cells from human keratinocytes*: Nature Biotechnology 26 (2008) 1276-1278.

Aplicaciones terapéuticas en ratón (anemia falciforme HbS, Jaenisch, 2007<sup>17</sup>; hemofilia A, Ward y Ma, 2009<sup>28</sup>) y en humano (esclerosis lateral amiotrófica, ELA, Eggan, 2008<sup>29</sup>; distrofia muscular y enfermedad de Huntington, Park, 2008<sup>30</sup>; atrofia muscular espinal, AME, Svendsen, 2009<sup>31</sup>)

- Reprogramación directa: transformación de una célula diferenciada adulta en otra de otro tipo sin pasar por un estadio intermedio de reversión troncal pluripotente (Melton, 2008<sup>32</sup>).  
Aplicación terapéutica: transformación de células exocrinas de páncreas en células beta pancreáticas (islotes de Langerhans) productoras de insulina en ratones adultos diabéticos
- Células troncales embrionarias clónicas (embrión somático, embrión SCNT, *somatic cell nuclear transfer*): primates no humanos, macaco rhesus (Mitalipov, 2007<sup>33</sup>), humano (blastocistos SCNT) (French, 2008<sup>34</sup>)
- Células troncales embrionarias partenogenéticas: primates no humanos, macaco (*Macaca fascicularis*) (Cibelli y Lanza, 2002<sup>35</sup>)

Para una mejor comprensión de la posible aplicación clínica de las células troncales, se resumen en el Cuadro 2 las técnicas utilizables según se trate de transferencia celular heteróloga (con posibles rechazos inmunológicos) o autóloga, con transferencia al propio paciente y, por tanto, sin rechazo inmunológico:

---

<sup>27</sup> D. HUANGFU – K. OSAFUNE – R. MAEHR – W. GO – A. EIJKELENBOOM – S. CHEN – W. MUHLESTEIN – D.A. MELTON, *Induction of pluripotent stem cells from primary human fibroblasts with only Oct4 and Sox2*: Nature Biotechnology 26 (2008) 1269-1275.

<sup>28</sup> D. XU – Z. ALIPIO – L.M. FINK – D.M. ADCOCK – J. YANG – D.C. WARD – Y. MA, *Phenotypic correction of murine hemophilia A using an iPS cell-based therapy*: Proc Nat Acad Sci 106 (2009) 808-813.

<sup>29</sup> J.T. DIMOS – K.T. RODOLFA – K.K. NIAKAN – L.M. WEISENTHAL – H. MITSUMOTO – W. CHUNG – G.F. CROFT – G. SAPHIER – R. LEIBEL – R. GOLAND – H. WICHTERLE – C.E. HENDERSON – K. EGGAN, *Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons*: Science 321 (2008) 1218-1221.

<sup>30</sup> I.H. PARK et al., *Disease-specific induced pluripotent stem cells*: Cell 134 (2008) 877-886.

<sup>31</sup> A.D. EBERT – J. YU – F.F. ROSE Jr – V.B. MATTIS – C.L. LORSON – J.A. THOMSON – C.N. SVENDSEN, *Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient*: Nature 457 (2009) 277-281.

<sup>32</sup> Q. ZHOU – J. BROWN – A. KANAREK – J. RAJAGOPAL – D.A. MELTON, *In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to  $\beta$ -cells*: Nature 455 (2008) 627-632.

<sup>33</sup> J.A. BYRNE – D.A. PEDERSEN – L.L. CLEPPER – M. NELSON – W.G. SANGER – S. GOKHALE – D.P. WOLF – S.M. MITALIPOV, *Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer*: 2007 Nature (2007) DOI:10.1038/nature 06357.

<sup>34</sup> A. J. FRENCH – C.A. ADAMS – L.S. ANDERSON – J.R. KITCHEN – M.R. HUGHES – S.H. WOOD, *Development of human cloned blastocysts following somatic cell transfer (SCNT) with adult fibroblasts*: Stem Cells on line (2008). DOI: 10.1634/stem.cells 2007-0252.

<sup>35</sup> J.B. CIBELLI – K.A. GRANT – K.B. CHAPMAN – K. CUNNIFF – T. WORST – H.L. GREEN – S.J. WALKER – P.H. GUTIN – L. VILNER – V. TABAR – T. DOMINKO – J. KANE – P.J. WETTSTEIN – R.P. LANZA – L. STUDER – K.E. VRANA – M.D. WEST, *Parthenogenetic stem cells in nonhuman primates*: Science 295 (2002) 819.

## Cuadro 2. Aplicación clínica en la terapia celular

### Aproximación clínica

- Transferencia celular heteróloga
  - Células ES de embriones obtenidos por FIV (sobrantes de técnicas de reproducción asistida o producidos ex profeso)
  - Células AS de donante (trasplante, diagnóstico genético preimplantacional histocompatible: selección de embriones con fines terapéuticos)
- Transferencia celular autóloga
  - Células AS del paciente
  - Células iPS del paciente
  - Reprogramación directa
  - Clonación terapéutica (embrión somático)

## II. CÉLULAS TRONCALES EMBRIONARIAS (*CÉLULAS ES, EMBRYONIC STEM CELLS*)

Es evidente la posible utilización de las células ES en Medicina como terapia celular directa o como productoras de cultivos de tejidos *in vitro* para sustituir *in situ* los tejidos u órganos dañados. En el organismo humano adulto se estima que existen algo más de 200 tipos de células diferentes cuyo origen se puede retrotraer a las células troncales pluripotentes indiferenciadas presentes en la *masa celular interna* (MCI) del embrión en su fase de *blastocisto*. La cuestión científica está en llegar a conocer cuáles son las instrucciones por las que una célula pluripotente indiferenciada se diferencia hacia un determinado tipo celular.

¿De dónde pueden obtenerse las células ES?, esencialmente de tres fuentes:

- 1) de la MCI de embriones producidos por FIV con el único propósito de obtener cultivos de tejidos;
- 2) de la MCI de embriones sobrantes de programas de FIV;
- 3) de la MCI de *embriones somáticos* obtenidos por técnicas de clonación mediante transferencia de núcleos: método idóneo para evitar el rechazo inmunológico del trasplante al facilitar un posible autotrasplante. Este sería el caso de la aplicación de la técnica de *transferencia nuclear* a la *clonación no reproductiva con fines terapéuticos*. Se trata, por tanto, de transferir el núcleo de una célula somática diferenciada al citoplasma de un ovocito previamente enucleado, convirtiéndolo así en el equivalente de un cigoto que puede iniciar un proceso de desarrollo embrionario normal. Sin embargo, el destino de este embrión no es el de ser transferido al útero de una mujer para dar lugar tras la

gestación al nacimiento de un individuo clónico de la persona a quien perteneciera la célula somática donadora del núcleo, sino el de mantenerlo en el laboratorio durante un tiempo máximo de catorce días a partir del momento de la transferencia del núcleo y utilizar sus células troncales pluripotentes para tratar de establecer en el laboratorio determinados cultivos de tejidos u órganos (esto último parece, hoy por hoy, más difícil de conseguir). Es fácil imaginar lo que supondría para un paciente poder ser trasplantado con su propio tejido (u órgano si fuera posible), evitando cualquier problema de rechazo inmunológico.

Tal como he argumentado en otras ocasiones anteriores<sup>36</sup>, en mi opinión, la utilización de las células troncales embrionarias tiene una valoración ética negativa por cuanto implica la destrucción de embriones humanos, sea cual sea su origen.

Por ello, tuvo mucha resonancia en los medios de comunicación el que, en 2006, el grupo de investigación dirigido por el Dr. Robert Lanza<sup>37</sup>, de la compañía biotecnológica Advanced Cell Technology (Worcester, Massachusetts, USA) y la Universidad de Wisconsin, hacía público un trabajo en el que demostraban que no era imprescindible destruir completamente un embrión de ratón para obtener células troncales. En dicho trabajo, Lanza y colaboradores describían la obtención de líneas celulares estables a partir de células troncales derivadas de blastómeros individuales biopsiados de embriones de ratón en fase de 8 células<sup>38</sup>. En condiciones adecuadas, dichos blastómeros daban lugar a líneas celulares troncales estables y pluripotentes capaces de diferenciarse en células y tejidos de las tres capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo), mientras que, por otro lado, los embriones biopsiados de siete células eran capaces de evolucionar en un proceso normal de gestación cuando se transferían al útero de un ratón hembra. Es decir, habían logrado obtener células troncales embrionarias sin destruir el embrión de ratón.

Hasta entonces, normalmente las células troncales embrionarias (células ES) se habían obtenido de la masa celular interna (MCI) de los blastocistos<sup>39</sup> aunque, en

---

<sup>36</sup> J.R. LACADENA, *Células troncales humanas: ciencia y ética*: Moralia 24 (2001) 425-468. J.R. LACADENA, *Células troncales embrionarias humanas: Fines y medios*, en J.J. FERRER – J.L. MARTÍNEZ (eds.), *Bioética: un diálogo plural*. Homenaje a Javier Gafo Fernández, S.J., Universidad Pontificia Comillas, Madrid (2002) 117-152. J.R. LACADENA, *Experimentación con embriones. El dilema ético de los embriones sobrantes, los embriones somáticos y los embriones partenogenéticos*. En J.L. Martínez (ed.) *Células troncales embrionarias: Aspectos científicos, éticos y legales*. Col. Dilemas Éticos de la Medicina actual, vol. 17, Univ. Pontificia Comillas, Madrid, Editorial Desclée de Brouwer, Bilbao (2003) 67-102. J.R. LACADENA, *Clonación terapéutica humana en el horizonte científico*, en C.M. ROMEO CASABONA (dir.) *Investigación con células troncales*, Monografías Humanitas, 4 (2004) 43-54. J.R. LACADENA, *Clonación humana con fines terapéuticos: del imperativo categórico al imperativo tecnológica*, en P.F. HOOFT (coord.) “Bioética”, *Jurisprudencia Argentina*, Número especial (2005) 50-61.

<sup>37</sup> Y. CHUNG – I. KLIMANSKAYA – S. BECKER – J. MARH – S.-J. LU – J. JOHNSON – L. MEISNER – R. LANZA, *Embryonic and extraembryonic stem cell lines derived from single mouse blastomeres*: Nature 439 (2006) 216-219.

<sup>38</sup> Este trabajo fue ampliamente comentado por el autor en su página web: J.R. LACADENA, *Células troncales embrionarias sin destrucción de embriones viables: Aspectos científicos y éticos*: Página web sobre “Genética y Bioética” <http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica> (octubre, 2005)

<sup>39</sup> M.J. EVANS – M.H. KAUFMAN, *Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos*: Nature (1981) 292:154-156. J.A. THOMSON – J. ITSKOVITZ-ELDOR – S.S. SHAPIRO – M.A. WAKNITZ – J.J. SWIERGIEL – V.S. MARSHALL – J.M. JONES, *Embryonic stem cells derived*



algunos pocos casos, se han podido obtener también a partir de embriones en fases previas de división (por ejemplo, mórula) en especies diferentes: monos<sup>40</sup>, ratón<sup>41</sup>, bovinos<sup>42</sup> y humanos<sup>43</sup>. Por eso, la investigación de Lanza y colaboradores tuvo tanta repercusión mundial. De hecho, los propios investigadores y todos los expertos del mundo aceptaban que el experimento abría las puertas de la esperanza a que pudieran aplicarse las mismas técnicas en embriones humanos, salvando el serio obstáculo ético que supone la destrucción de embriones en la obtención de las correspondientes células troncales embrionarias.

Y así fue, en efecto: unos meses más tarde, el 23 de agosto de 2006, la revista *Nature* publicaba en versión *online* los resultados experimentales obtenidos de nuevo por el grupo de Lanza<sup>44</sup>: la obtención de líneas celulares troncales embrionarias humanas (*células hES*, por *human embryo stem*) derivadas a partir de blastómeros individuales. Los medios de comunicación social echaron las campanas al vuelo con titulares de prensa como el siguiente: “científicos de EEUU logran células madre sin destruir los embriones”, cuyo verdadero significado será comentado posteriormente.

El trabajo de Lanza y colaboradores<sup>45</sup> constaba de una serie de 10 experimentos separados en los que obtuvieron células troncales embrionarias humanas (hES) a partir de blastómeros individuales. De un total de 91 blastómeros obtenidos de los 16 embriones utilizados en los 10 experimentos, se obtuvieron 19 masas celulares de crecimiento similar a células ES y solamente dos líneas celulares hSE estables. Estas dos líneas mantuvieron su capacidad de proliferación indiferenciada durante más de ocho meses, mostrando ambas un cariotipo normal (46,XX) así como los marcadores moleculares de pluripotencia (Oct-4, SSEA-3, SSEA-4, TRA-1-60, TRA-1-81, nanog y fosfatasa alcalina). Las células conservaban la capacidad de formar derivados de las tres capas germinales embrionarias (mesodermo, ectodermo y endodermo) tanto *in vitro* como en teratomas.

Al tener conocimiento de los resultados experimentales de Lanza y colaboradores, la comunidad científica ha lanzado el mensaje de que ya estaban resueltos los problemas éticos que de alguna manera empañaban el horizonte de la aplicación de las células troncales embrionarias humanas en la Medicina Regenerativa del futuro porque podían obtenerse sin necesidad de destruir los embriones puesto que los embriones biopsiados pueden ser transferidos al útero de la mujer sin aparente

---

*from human blastocysts*: Science (1998) 282:1145-1147. R. LANZA et al. (eds.) *Essentials of Stem Cell Biology*, Elsevier/Academic, San Diego 2006.

<sup>40</sup> M.A. SUKOYAN et al., Embryonic stem cells derived from morulae, inner cell mass, and blastocysts of mink: comparisons of their pluripotencies: *Mol. Reprod. Dev.* 36 (1993)148-158.

<sup>41</sup> F. DELHAISE, F. et al., Establishment of an embryonic stem cell line from 8-cell stage mouse embryos: *Eur. J. Morphol.* 34 (1996) 237-243.

<sup>42</sup> M. MITALIPOVA – Z. BEYHAN – N.L. FIRST, Pluripotency of bovine embryonic cell line derived from precompacting embryos: *Cloning 3* (2001) 59-67.

<sup>43</sup> N. STRELCHENKO, N. et al., *Morula-derived human embryonic stem cells*: *Reprod. BioMed.* 9 (2004) 623-629.

<sup>44</sup> I. KLIMANSKAYA – Y. CHUNG – S. BECKER – S-J. LU – R. LANZA, *Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres*: *Nature online*, DOI:10.1038/05142, 599 (23 Agosto 2006)

<sup>45</sup> Para más detalles del experimento ver J.R. LACADENA, *Células troncales embrionarias sin destrucción de embriones viables: Aspectos científicos y éticos*: Página web sobre “Genética y Bioética” <http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica> (octubre, 2005)

pérdida de viabilidad en comparación con embriones a los que no se les ha extraído ningún blastómero. De hecho, en programas de Reproducción Humana Asistida mediante FIV se viene utilizando la técnica de diagnóstico genético preimplantacional (DGP) en la que se analizan las características genéticas del embrión a partir de un blastómero separado de un embrión en estadio de unas pocas células. No obstante, desde el punto de vista ético podrían plantearse algunas dudas:

- 1) En primer lugar, habría que cuestionar si los “cuerpos embrioides” en los que derivan los blastómeros a través de las varias etapas de manipulación realmente no pueden equipararse con los blastocistos normales; especialmente en aquellos casos en los que se forman células troncales embrionarias (ES) y extraembrionarias (ET).
- 2) ¿Cuál es el estatuto de los blastómeros individuales de un embrión de 8- o 10-células? ¿son totipotentes y, por tanto, potencialmente capaces de originar un ser humano? A pesar de que se ha venido aceptando en tiempos anteriores que los blastómeros humanos mantenían su totipotencia hasta el estadio embrionario de 16 células, aseguran Lanza y colaboradores<sup>46</sup> que nunca se ha demostrado en mamíferos que puedan generarse organismos completos a partir de blastómeros individuales procedentes de mórulas en estadio de 8- a 16-células.
- 3) Si al blastómero aislado del embrión se le agregan células troncales embrionarias para que les sirven de estímulo, eso implica que se ha tenido que destruir previamente otro embrión. Y otro tanto habría que decir de las células troncales embrionarias que se utilizan como co-cultivo. La única solución sería realizar la estimulación del blastómero humano y el co-cultivo con células embrionarias de ratón, pero no sabemos si sería un procedimiento igualmente eficaz. Por otro lado, parece que lo que se pretende es eliminar el uso de células no humanas en el proceso.
- 4) ¿Cuál será el destino del embrión resultante de 7 células? ¿Realmente las parejas que se sometan a un programa de FIV desearán correr el riesgo de que se manipulen innecesariamente sus embriones si no iban a realizar el DGP?
- 5) ¿Quién solicitará la aplicación de esta técnica a pesar de que se ofrezca la posibilidad de que se pueda crear un banco de líneas celulares del propio hijo?

En este contexto hay que señalar que, en enero de 2008, la Comisión de Seguimiento y Control de la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos del Ministerio Sanidad y Consumo de España aprobó, en aplicación de la Ley 14/2007 de Investigación biomédica, el primer proyecto de investigación español para la obtención de líneas celulares troncales embrionarias derivadas de simples blastómeros sin destruir el embrión. El proyecto está dirigido por el Dr. Carlos Simón, del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia, en colaboración con el propio Dr. Robert Lanza<sup>47</sup>.

---

<sup>46</sup> I. KLIMANSKAYA – Y. CHUNG – S. BECKER – S-J. LU – R. LANZA, *Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres*: Nature 444 (2006) 481-485.

<sup>47</sup> Es importante señalar que, en mi opinión, desde el punto de vista jurídico español no está claro cómo encaja esta técnica dentro de la Ley 14/2006 sobre técnicas de reproducción humana asistida puesto que no se trata de un diagnóstico genético preimplantacional (Art. 12) ni de una manipulación que

### III. CÉLULAS TRONCALES ADULTAS

En cualquier caso, hay que tener presente la noticia esperanzadora de que podría ser innecesaria la utilización de células troncales embrionarias si llegan a hacerse una realidad clínica los datos experimentales que vienen produciéndose año tras año que parecen indicar la posibilidad de establecer los cultivos de tejidos a partir de células troncales adultas (células AS, *adult stem cells*) presentes en los propios órganos adultos. Esto evitaría cualquier problema ético puesto que la manipulación sólo afectaría a las células somáticas del organismo humano sin necesidad de crear un embrión.

En 2001, los National Institutes of Health (NIH) de los Estados Unidos señalaban algunas características de las células AS<sup>48</sup>:

- Las células AS pueden proliferar sin diferenciarse durante un largo período de tiempo (característica conocida como “autorrenovación a largo plazo”), pudiendo dar lugar a células maduras con formas características y funciones especializadas.
- Algunas células AS tienen la capacidad de diferenciarse en otros tejidos diferentes a aquél del que proceden (multipotencia, plasticidad)
- Las células AS son raras, difíciles de identificar y de origen desconocido. Los métodos de caracterización están basados en la determinación de marcadores de superficie celular y sus patrones de diferenciación *in vitro*.
- Se han obtenido células AS a partir de cerebro, médula ósea, sangre periférica, pulpa dental, cuerda espinal, vasos sanguíneos, músculo esquelético, epitelios de la piel y del sistema digestivo, córnea, retina, hígado y páncreas y en tejido muscular y adiposo; es decir, se han encontrado células AS en tejidos derivados de las tres capas germinales embrionarias.

La primera evidencia científica de la multipotencia o plasticidad de las células AS la obtuvieron Vescovi y colaboradores<sup>49</sup> al demostrar que tras la inyección de células troncales del tejido nervioso en la médula ósea aquellas se transformaban en células sanguíneas. Casi dos años después, otro grupo de investigación ratificaba el resultado anterior, pero en dirección contraria: células troncales hematopoyéticas podían generar neuronas<sup>50</sup>. Pero la posible aplicación clínica de estas técnicas no llegó hasta 2001 en que el cardiólogo Anversa y colaboradores, utilizando ratones, demostraron la posibilidad de regenerar tejido cardíaco infartado a partir de células troncales hematopoyéticas<sup>51</sup>. Estos experimentos con modelos animales han sido aplicados en la clínica humana con resultados variables. Aunque durante la primera

---

favorezca terapéuticamente al propio embrión (Art. 13) ni de la utilización de preembriones con fines de investigación (Art. 15.1.d) que son las situaciones que contempla la ley.

<sup>48</sup> COMMITTEE ON THE BIOLOGICAL AND BIOMEDICAL APPLICATIONS OF STEM CELL RESEARCH, NATIONAL RESEARCH COUNCIL AND INSTITUTE OF MEDICINE. *Stem Cells and the Future of Regenerative Medicine*: National Academy Press, Washington D.C. (2001)

<sup>49</sup> C.R.R. BJORNSON - R.L. RIETZE – B.A. REYNOLDS – M.C. MAGLI – A.L. VESCOVI, *Turning brain into blood: A hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo*: Science 283 (1999) 534-537.

<sup>50</sup> E. MEZEY – K.J. CHANDROSS – G. HARTA – R.K. MAKI – S.R. McKERCHER, *Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow*: Science 290 (2000) 1779-1782.

<sup>51</sup> D. ORLIC – J. KAJSTURA – S. CLIMENTI – I. JAKONIOUK – S.M. ANDERSON – B. LI – J. PICKEL – R. McKAY – B. NADAL-GINARD – D.M. BODINE – A. LERI – P. ANVERSA, *Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium*: Nature 410 (2001) 701-705

mitad de 2002 había más dudas que certezas sobre la verdadera plasticidad de las células troncales AS<sup>52</sup>, sin embargo, el 4 de julio de 2002 se publicó en la revista *Nature* un artículo referente a células troncales adultas que merece un comentario especial por la repercusión que ha tenido en este campo científico. Se trata de la investigación realizada por un grupo de investigadores de la Universidad de Minnesota, dirigidos por la Dra. Catherine M. Verfaillie, en la que se demostraba que células troncales adultas de ratón procedentes del mesénquima de la médula ósea (células MAPC, por *mesenchymal adult pluripotent cell*) tienen muchas de las características pluripotenciales de las células troncales embrionarias<sup>53</sup>: En la primera parte de la investigación, se tomaron células del mesénquima de la médula ósea de ratón y se marcaron genéticamente con un gen “chivato” que produce fluorescencia azul. Algunas de estas células (entre 1 y 12) se inyectaron en embriones tempranos, comprobándose que en algunos casos los individuos quiméricos que se desarrollaron mostraban el marcador fluorescente hasta en un 45 % de sus tejidos, lo cual demuestra la versatilidad (pluripotencia) de las células troncales adultas originarias. En la segunda parte del experimento, Verfaillie y colaboradores inyectaron en un ratón adulto las células mesenquimales genéticamente marcadas y 24 horas más tarde comprobaron que estaban creciendo colonias de tales células en diversas partes del ratón, especialmente en intestino, pulmón e hígado.

La importancia de las investigaciones con células troncales adultas se pone de manifiesto por los datos suministrados en 2009 por los NIH (National Institutes of Health) de los Estados Unidos (información obtenida el 26 de enero de 2009 en [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)) según los cuales actualmente hay en el mundo un total de 2.307 ensayos clínicos actualmente en marcha frente a solamente 5 con células troncales embrionarias. Por ejemplo, en Estados Unidos hay 1.642 investigaciones con células AS y sólo 2 con células ES y en Israel hay 54 de células AS y 2 de células ES, mientras que en Europa, Canadá y Australia hay, respectivamente, 442, 135 y 76 investigaciones con células AS y ninguna con células ES. Sin embargo, es posible que con la entrada en el gobierno de los Estados Unidos de la Administración Obama se incremente el número de investigaciones con células embrionarias. Ya la empresa *Geron* ha anunciado el inicio de una investigación clínica para tratar de corregir lesiones irreversibles de médula espinal utilizando células troncales embrionarias. Casi simultáneamente, en el Reino Unido se ha autorizado otra investigación con células ES para tratar casos de infarto cerebral mediante la inyección de las células ES directamente en el cerebro de los pacientes. En ambos casos se trata, sobre todo, de comprobar que el tratamiento con las células ES no induce la producción de tumores (investigación en fase I).

En el contexto de las aplicaciones clínicas de las células troncales adultas podría decirse que “el negocio de las células corre más que la ciencia”<sup>54</sup>. Esta cita hace referencia a que, junto a los bancos privados de cordón umbilical que existen ya desde

---

<sup>52</sup> Ver la discusión en L. MONTOLIU, *Células troncales humanas: aspectos científicos*, en J.L. MARTÍNEZ (ed), *Células troncales humanas: Aspectos científicos, éticos y jurídicos*. Col. Dilemas Éticos de la Medicina Actual, Universidad Pontificia Comillas, Madrid, Desclée de Brouwer, Bilbao (2003) 23-62.

<sup>53</sup> Y. JIANG – B.N. JAHAGIRDAR – R.L. REINHARDT – R.E. SCHWARTYZ – C.D. KEENE – X.R. ORTIZ-GONZALEZ – M. REYES – T. LENVIK – T. LUND – M. BLACKSTAD – J. DU – S. ALDRICH – A. LISBERG – W.C. LOW – D.A. LARGAESPADA – C.M. VERFAILLIE, *Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow*: *Nature* (2002) 418:41-49

<sup>54</sup> J. PRATS, *El negocio de las células corre más que la ciencia*: *El País Digital* (28 enero 2009)

hace años, han surgido en diversas partes del mundo compañías que conservan también células troncales mesenquimales procedentes de dientes de leche (“algún día, el Hada de los Dientes -equivalente anglosajón al Ratón Pérez español- le podría salvar la vida a tus hijos”, dice el anuncio comercial de la empresa norteamericana *Bioden*), de sangre menstrual (la empresa *C’Elle* utiliza como eslogan publicitario “tu milagro mensual”) o de grasa corporal para un eventual uso del donante cuando se desarrollen aplicaciones terapéuticas. Como señala el artículo periodístico en palabras del Dr. Matesanz, director de la Organización Nacional de Trasplantes de España, “este fenómeno de guardar cada vez más muestras biológicas encaja en toda una filosofía de sociedad rica”.

En España, se estima que unas 25.600 familias han guardado muestras de cordón umbilical aunque la mayoría (25.000) han optado por bancos extranjeros para evitar la legislación española que obliga a compartir, en su caso, las muestras con quien las necesite, de manera que sólo unas 600 familias han optado por alguna de entre la docena de empresas privadas que existen. Además, es importante poner de manifiesto que la gente normalmente no sabe que, en cifras estimativas, en el mundo se han realizado unos 8.000 trasplantes con células troncales de donante frente a solamente cuatro casos de autotrasplante.

#### **IV. LA REPROGRAMACIÓN CELULAR: CÉLULAS TRONCALES PLURIPOTENTES INDUCIDAS (iPS), UNA ESPERANZA ÉTICA PARA EL FUTURO**

Como señalaba anteriormente, la historia de la células troncales embrionarias empezó en 1981 cuando Sir Martin J. Evans –que, como se ha indicado anteriormente, fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2007– logró aislarlas y cultivarlas a partir de embriones de ratón en fase de blastocisto<sup>55</sup>. Años más tarde, en 1998, el grupo dirigido por James A. Thomson, de la Universidad de Wisconsin-Madison, consiguió aislar y mantener en cultivo células troncales embrionarias a partir de blastocistos humanos<sup>56</sup>, continuando de alguna manera lo que Evans había logrado en ratones en 1981. Esta investigación de Thomson supuso el inicio de una “década prodigiosa” de investigación con células troncales (ver el Cuadro 1 presentado en el apartado I) que se ha transformado en una especie de “alquimia celular”.

Pero no sólo fue ésta la contribución de Thomson, sino que en 2007 la revista *Science* publicó un trabajo del grupo liderado por Thomson<sup>57</sup> en el que demostraron haber logrado reprogramar células somáticas adultas humanas (procedentes de prepucio de recién nacido y de piel de feto) y convertirlas en células troncales pluripotentes, introduciendo en ellas mediante un vector viral cuatro genes (*Oct4*, *Sox2*, *Nanog* y *Lin28*) que regulan la transcripción (factores de transcripción). Estas *células troncales pluripotentes inducidas* (células iPS, *induced pluripotent stem cells*) tienen cariotipo normal, expresan actividad telomerasa, expresan marcadores celulares de superficie y genes que caracterizan a las células troncales embrionarias (ES) y mantienen el

---

<sup>55</sup> M.J. EVANS – M.H. KAUFMAN, Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos: *Nature* 292 (1981) 154-156.

<sup>56</sup> J.A. THOMSON – J. ITSKOVITZ-ELDOR – S.S. SHAPIRO – M.A. WAKNITZ – J.J. SWIERGIEL – V.S. MARSHALL – J.M. JONES, *Embryonic stem cells derived from human blastocysts*: *Science* 282 (1998) 1145-1147.

<sup>57</sup> J. YU – M.A. VODYANIK – K. SMUGA-OTTO – J. ANTOSIEWICZ-BOURGET – J.L. FRANE – S. TIAN – J. NIE – G.A. JONSDOTTIR – V. RUOTTI – R. STEWART – I.I. SLUKVIN – J.A. THOMSON, *Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells*: *Science* 318 (2007) 1917-1920.

potencial de desarrollo para diferenciarse en células de las tres capas germinales primarias. La eficacia de la técnica es de una célula iPS obtenida por cada 10.000 células tratadas que, en términos prácticos, es muy alta.

La publicación del trabajo del grupo de Thomson fue simultánea con la del grupo de Shinya Yamanaka de la Universidad de Kyoto, Japón, en la revista *Cell*<sup>58</sup>. Utilizando como vector un retrovirus introdujeron en células somáticas humanas (células de la piel de la cara de una mujer de 36 años y de tejido conectivo sinovial de un varón de 69 años) cuatro genes reguladores de la transcripción (*Oct3/4*, *Sox2*, *c-Myc* y *Klf4*) con una eficacia de una célula troncal pluripotente inducida (iPS) obtenida por cada 5.000 células de piel utilizadas en el tratamiento. Por su parte, Izpisúa Belmonte y colaboradores<sup>59</sup> mostraron que la utilización de queratinocitos de cabello humano resultaba cien veces más eficaz y era el doble de rápido que cuando se utilizaban fibroblastos. Recientemente, en febrero de 2009, María Blasco y colaboradores han demostrado que es necesaria la presencia de la actividad telomerasa en la obtención de células iPS en ratón<sup>60</sup>.

Es importante señalar que ya en 2006 Yamanaka<sup>61</sup> había logrado la reprogramación de células somáticas de piel en ratón utilizando los mismos cuatro genes, por lo que se le puede acreditar la paternidad de la técnica<sup>62</sup> que fue ratificada por el grupo de investigación de Rudolf Jaenisch<sup>63</sup> del Whitehead Institute for Biomedical Research y del MIT, Cambridge, Massachusetts, USA. Un poco más tarde, en una acelerada carrera científica, el 6 de diciembre de 2007, el mismo grupo de Jaenisch hizo público en la revista *Science* el éxito de la aplicación en ratones de la técnica de Yamanaka para el tratamiento de la anemia falciforme humana en un modelo de ratón utilizando células pluripotentes inducidas (iPS) mediante reprogramación de células de la piel<sup>64</sup>. Posteriormente, en 2009, Ward y colaboradores<sup>65</sup> lograron corregir

---

<sup>58</sup> K. TAKAHASHI – K. TANABE – M. OHNUKI – M. NARITA – T. ICHISAKA – K. TOMODA – S. YAMANAKA, *Induction of pluripotent cells from adult human fibroblasts by defined factors*: Cell 131 (2007) 1-12.

<sup>59</sup> T. AASEN – A. RAYA – M.J. BARRERO – E. GARRETA – A. CONSIGLIO – F. GONZÁLEZ – R. VASSENA – J. BILIC – V. PEKARIK – G. TISCORNIA – M. EDEL – S. BOUÉ – J.C. IZPISÚA BELMONTE, *Efficient and rapid generation of induced pluripotent stem cells from human keratinocytes*: Nature Biotechnology 26 (2008) 1276-1278.

<sup>60</sup> R.M. MARION – K. STRATI – H. LI – A. TEJERA – S. SCHOEFTNER – S. ORTEGA – M. SERRANO – M.A. BLASCO, *Telomeres acquire embryonic stem cells characteristics in induced pluripotent stem cells*: Cell Stem Cell 4 (2009) 141-154.

<sup>61</sup> K. TAKAHASHI – S. YAMANAKA, *Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors*: Cell 126 (2006) 663-676.

<sup>62</sup> Ver la revisión por S. YAMANAKA, *Strategies and new developments in the generation of patient-specific pluripotent stem cells*: Cell Stem Cell 1 (2007) 39-49.

<sup>63</sup> N. MAHERALI – R. SRIDHARAN – W. XIE – J. UTIKAL – S. EMINLI – K. ARNOLD – M. STADTFELD – R. YACHENKO – J. TC HIEU – R. JAENISCH – K. PLATH – K. HOCHEDLINGER, *Directly reprogrammed fibroblasts show global epigenetic remodelling and widespread tissue contribution*: Cell Stem Cell 1 (2007) 55-70. M. WERNING – A. MEISSNER – R. FOREMAN – T. BRAMBRINK – M. KU – K. HOCHEDLINGER – B.E. BERNSTEIN – R. JAENISCH, *In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state*: Nature 448 (2007) 318-324.

<sup>64</sup> J. HANNA – M. WERNING – S. MARKOULAKI – CH-W SUN – A. MEISSNER – J.P. CASSADI – C. BEARD – T. BRAMBRINK – L-CH. WU – T.M. TOWNES – R. JAENISCH, *Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin*: Science 318 (2007) 1920-1923

también en ratones la hemofilia de tipo A (producida por mutación del factor VIII) de manera que al inducir un corte en la cola de ratones inyectados en el hígado con células iPS no sufrían daños mayores mientras que los ratones control no inyectados morían en pocas horas.

Estas investigaciones suponen un paso adelante esperanzador en la posible utilización de células iPS en la terapia celular humana del futuro, obviando los problemas éticos de la manipulación de embriones. Efectivamente, en 2008, Eggan y colaboradores<sup>66</sup> lograron mediante la técnica de inducción de células iPS generar *in vitro* a partir de fibroblastos de piel células nerviosas motoras en un paciente de 82 años que padecía esclerosis lateral amiotrófica (ELA), que son precisamente las células dañadas por la enfermedad. La técnica consistió en introducir en los fibroblastos los genes *Klf4*, *Sox2*, *Oct4* y *c-Myc* utilizando como vector un retrovirus.

También Park y colaboradores indujeron la obtención de células iPS en casos de distrofia muscular y de la enfermedad de Huntington<sup>67</sup>.

Posteriormente, en 2009, Svendsen y colaboradores<sup>68</sup> obtuvieron células iPS a partir de fibroblastos de piel de un niño afecto de atrofia muscular espinal (AME), enfermedad autosómica recesiva que suele manifestarse a partir de los 6 meses de edad y que produce la muerte del paciente en torno a los dos años. Las células iPS obtenidas generaban neuronas motoras defectuosas de manera que, como dicen los autores del trabajo, se pueden estudiar comparativamente con las células nerviosas homólogas producidas por la madre fenotípicamente sana del niño enfermo y poder así estudiar los mecanismos de la enfermedad. En la técnica se utilizaron los genes *Oct4*, *Sox2*, *Nanog* y *Lin28* que fueron introducidos en los fibroblastos utilizando como vector un lentivirus.

Pensando en una futura aplicación clínica de estas técnicas hay que señalar dos inconvenientes: en primer lugar, la utilización de un retrovirus como vector para introducir los genes reguladores que reprograman las células somáticas y, en segundo lugar, en el caso de Yamanaka, la utilización del proto-oncogén *c-Myc*, lo cual puede suponer un obstáculo para lograr la autorización para llevar a cabo la investigación clínica. De hecho, un 20% de los ratones implantados con células iPS desarrollaron teratomas cancerosos.

Para obviar estas dificultades clínicas se han introducido algunas mejoras técnicas: por ejemplo, Yamanaka y colaboradores<sup>69</sup> han obtenido las células iPS sin utilizar vectores virales en ratones. Para ello utilizaron la transfección repetida de dos plásmidos de expresión en fibroblastos de embriones, uno era portador de los ADNc

---

<sup>65</sup> D. XU – Z. ALIPIO – L.M. FINK – D.M. ADCOCK – J. YANG – D.C. WARD – Y. MA, *Phenotypic correction of murine hemophilia A using an iPS cell-based therapy*: Proc Nat Acad Sci 106 (2009) 808-813.

<sup>66</sup> J.T. DIMOS – K.T. RODOLFA – K.K. NIAKAN – L.M. WEISENTHAL – H. MITSUMOTO – W. CHUNG – G.F. CROFT – G. SAPHIER – R. LEIBEL – R. GOLAND – H. WICHTERLE – C.E. HENDERSON – K. EGGAN, *Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons*: Science 321 (2008) 1218-1221.

<sup>67</sup> I.H. PARK et al., *Disease-specific induced pluripotent stem cells*: Cell 134 (2008) 877-886.

<sup>68</sup> A.D. EBERT – J. YU – F.F. ROSE Jr – V.B. MATTIS – C.L. LORSON – J.A. THOMSON – C.N. SVENDSEN, *Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient*: Nature 457 (2009) 277-281.

<sup>69</sup> K. OKITA – M. NAKAWAGA – H. HYENJONG – T. ICHISAKA – S. YAMANAKA, *Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors*: Science 322 (2008) 949-953.

(ADN complementario) de *Oct3/4*, *Sox2* y *Klf4* y el otro del de *c-Myc*. En las células iPS obtenidas no se produjo la integración del plásmido en el genoma, evitando la formación de teratomas. Por su parte, Jaenisch y colaboradores<sup>70</sup>, con objeto de reducir el número de partículas virales necesarias para la reprogramación y por tanto disminuir el peligro de la mutagénesis inducida por la integración de ADN viral en el genoma, lograron que los cuatro factores de reprogramación *Oct4*, *Sox2*, *Klf4* y *c-Myc* pudieran ser expresados a partir de un único promotor viral, generando células iPS tanto a partir de células embrionarias o adultas de ratón como a partir de queratinocitos humanos. Por otro lado, Melton y colaboradores<sup>71</sup> obtuvieron células iPS a partir de fibroblastos humanos utilizando solamente los factores *Oct4* y *Sox2*, evitando la presencia de los proto-oncogenes *Klf4* y *c-Myc* y sus posibles efectos dañinos. Incluso, más tarde, Schöler y colaboradores<sup>72</sup> demostraron que la presencia única del gen *Oct4* bastaba para obtener células iPS (que denominan 1FiPS) a partir de células troncales neuronales de ratón adulto.

La importancia del descubrimiento de la posibilidad de obtener células troncales pluripotentes inducidas (células iPS) por reprogramación celular de células somáticas adultas mereció ser seleccionado por la revista *Science*<sup>73</sup> como el segundo de los diez descubrimientos científicos más importantes del año 2007 y como el más importante del año 2008<sup>74</sup>. Considera la revista que la obtención de células iPS es el logro de “una hazaña largamente buscada de alquimia celular”: así como los antiguos alquimistas buscaban convertir metales vulgares en oro, los científicos actuales han logrado convertir células humanas de la piel en células iPS, el equivalente biológico del oro.

## V. REPROGRAMACIÓN DIRECTA

Un nuevo paso conceptualmente diferente a la técnica de inducción de células troncales pluripotentes (iPS) de Yamanaka y Thomson lo ha dado el grupo de Douglas A. Melton<sup>75</sup> al reprogramar *in vivo* células adultas de ratón (células exocrinas del páncreas) transformándolas directamente (*reprogramación directa*) en células beta pancreáticas capaces de producir insulina (islotos de Langerhans). Las células obtenidas son indistinguibles de las células beta pancreáticas endógenas, tanto en tamaño como en su forma y estructura. Para ello, utilizaron como vector un adenovirus en el que se habían incorporado tres factores de transcripción (*Ngn3*, *Pdx1* y *MafA*) que el grupo de Melton había identificado previamente como responsables de la diferenciación de las células beta pancreáticas. El experimento realizado con ratones *in vivo* mostró que las células beta obtenidas mejoraban sensiblemente la condición de hiperglicemia de los

---

<sup>70</sup> B.W. CAREY – S. MARKOULAKI – J. HANNA – K. SAHA – Q. GAO – M. MITALIPOVA – R. JAENISCH, *Reprogramming of murine and human and somatic cells using a single polycistronic vector*: Proc Nat Acad Sci 106 (2009) 157-162.

<sup>71</sup> D. HUANGFU – K. OSAFUNE – R. MAEHR – W. GO – A. EIJKELENBOOM – S. CHEN – W. MUHLESTEIN – D.A. MELTON, *Induction of pluripotent stem cells from primary human fibroblasts with only Oct4 and Sox2*: Nature Biotechnology 26 (2008) 1269-1275.

<sup>72</sup> J.B. KIM – V. SEBASTIANO – G. WU – M.J. ARAÚZO-BRAVO – P. SASSE – L. GENTILE – K. KO – D. RUAU – M. EHRICH – D. van den BOOM – J. MEYER – K. HÜBNER – C. BERNEMANN – C. ORTMEIER – M. ZENKE – B.K. FLEISCHMANN – H. ZAEHRES – H.R. SCHÖLER, *Oct4-induced pluripotency in adult neural stem cells*: Cell 136 (2009) 411-419 .

<sup>73</sup> D. KENNEDY, *Editorial. Breakthrough of the year*: Science 318 (2007) 1833.

<sup>74</sup> M. FORD, *Science magazine's top 10 breakthroughs of the year*: Science (2008)

<sup>75</sup> Q. ZHOU – J. BROWN – A. KANAREK – J. RAJAGOPAL – D.A. MELTON, *In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to  $\beta$ -cells*: Nature 455 (2008) 627-632.



ratones diabéticos. No cabe duda que estos resultados son esperanzadores para tratar de curar en el futuro la enfermedad de la diabetes tipo 1 en humanos.

La nueva técnica de *reprogramación directa* se salta el paso intermedio de las células iPS por el que la célula tratada se revierte al estado de maduración de una célula para que sea pluripotente. Es evidente que se ha abierto un nuevo y esperanzador campo para la medicina regenerativa del futuro. Además, como en el caso de la utilización de las células troncales adultas (AS) y las células troncales pluripotentes inducidas (iPS), se obvian los problemas éticos que plantea la utilización de las células troncales pluripotentes embrionarias (ES).

## VI. CÉLULAS TRONCALES EMBRIONARIAS CLÓNICAS OBTENIDAS POR TRANSFERENCIA NUCLEAR (NT) EN PRIMATES NO HUMANOS Y EN HUMANOS

La publicación de las investigaciones sobre reprogramación celular antes mencionadas oscureció en alguna medida la que una semana antes (el 14 de noviembre de 2007) habían hecho público Mitalipov y colaboradores, del Oregon National Primate Research Center, en la revista *Nature online*<sup>76</sup> quienes obtuvieron dos líneas celulares troncales embrionarias de un primate no humano (un macho adulto de 9 años de macaco rhesus, *Macaca mulata*) mediante la técnica de transferencia nuclear de células somáticas (SCNT). En principio lograron la formación de 35 blastocistos clónicos a partir de 213 transferencias nucleares (un 16% de éxito), obteniendo finalmente dos líneas celulares troncales embrionarias a partir de 304 ovocitos procedentes de 14 hembras. El éxito logrado en un primate no humano como el macaco rhesus hizo albergar esperanzas sobre la posibilidad de tener éxito también en la especie humana.

Y así fue, en efecto, porque el siguiente paso en esta acelerada carrera científica se dio poco después, el 17 de enero de 2008, cuando el grupo que lidera el Dr. Andrew J. French<sup>77</sup>, de la empresa privada norteamericana Stemagen Corporation, La Jolla, California, hizo público en la versión *on line* de la revista *Stem Cells* que habían obtenido mediante la técnica de transferencia nuclear 5 blastocistos humanos clónicos que llegaron a alcanzar una fase de desarrollo de entre 40 y 72 células. Ellos utilizaron 29 ovocitos procedentes de 3 mujeres jóvenes (20-24 años) a los que se transfirieron los núcleos de fibroblastos de dos donantes varones adultos, obteniendo 21 embriones SCNT (por *somatic cell nuclear transfer*) de los que 5 alcanzaron la fase de blastocisto. De los 5 posibles blastocistos SCNT, sólo en uno de ellos se demostró su verdadera condición clónica por análisis tanto del ADN nuclear como del ADN mitocondrial (ADNmt) mientras que en otros dos solamente se confirmó el ADN nuclear. En ningún caso se pudieron obtener las líneas celulares troncales porque los blastocistos fueron destruidos para poder realizar los análisis del ADN.

Estos intentos de abrir las puertas a la clonación terapéutica humana puede que resulten innecesarios si llega a hacerse una realidad clínica la reprogramación de células somáticas adultas utilizando técnicas de Yamanaka, Thomson y Jaenisch antes descritas.

---

<sup>76</sup> J.A. BYRNE – D.A. PEDERSEN – L.L. CLEPPER – M. NELSON – W.G. SANGER – S. GOKHALE – D.P. WOLF – S.M. MITALIPOV, *Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer*: Nature (2007) DOI:10.1038/nature 06357.

<sup>77</sup> A. J. FRENCH – C.A. ADAMS – L.S. ANDERSON – J.R. KITCHEN – M.R. HUGHES – S.H. WOOD, *Development of human cloned blastocysts following somatic cell transfer (SCNT) with adult fibroblasts*: Stem Cells (2008) DOI: 10.1634/stemcells.2007-0252.

En este contexto cabe señalar que el Dr. Ian Wilmut, de la Universidad de Edimburgo y padre científico de la oveja Dolly, ya ha anunciado que abandona la investigación en clonación terapéutica humana para pasarse a la utilización de la técnica de reprogramación celular de Yamanaka. También José B. Cibelli, uno de los pioneros de la clonación humana<sup>78</sup>, se ha manifestado a favor de la nueva técnica de reprogramación mientras que, por ejemplo en España, otros científicos siguen aferrándose a la investigación con células troncales embrionarias como a un clavo ardiendo. Por cierto que el Dr. Cibelli está colaborando en la actualidad con un grupo español de Andalucía.

Los defensores de continuar investigando con células troncales embrionarias humanas defienden su posición, argumentando que si no hubiera sido por estas investigaciones no se hubiera llegado a conocer el papel de los factores de transcripción *Oct3/4*, *Sox2*, *c-Myc*, *Klf4*, *Nanog* y *Lin28* en el proceso de reprogramación celular de células somáticas adultas.

## VI. ¿CUÁL ES EL ESTADO DE LA CUESTIÓN EN LA CLONACIÓN HUMANA POR TRANSFERENCIA NUCLEAR?

La clonación humana mediante la técnica de transferencia del núcleo de una célula somática al citoplasma de un ovocito previamente desprovisto de sus cromosomas puede hacerse con fines reproductivos –es decir, intentando el nacimiento de un niño o niña clónicos (*clonación reproductiva*)– o con fines no reproductivos de investigación o fines terapéuticos (*clonación terapéutica*). La valoración ética y jurídica de ambas ha sido tratada por el autor en ocasiones anteriores<sup>79</sup>, a las que remito al lector.

Aunque se habla mucho de la clonación humana y la sociedad lo percibe como si fuera ya una realidad, lo cierto es que hasta la fecha son muy escasos los logros científicos, tal como se resume en el Cuadro 3:

### **Cuadro 3. Los intentos de clonación humana por transferencia de núcleos (SCNT, *somatic cell nuclear transfer*)**

- Cibelli y Lanza (2001)<sup>80</sup>: 19 ovocitos, 3 embriones (evolucionaron hasta el estadio de 6 células)

<sup>78</sup> J.B. CIBELLI – A.A. KIESSLING – K. CUNNIFF – C. RICHARDS – R.P. LANZA – M.D. WEST, *Somatic cell nuclear transfer in humans: Pronuclear and early embryonic development*: E-biomed: The Journal of Regenerative Medicine (2001) 2:25-31. J.B. CIBELLI – R.P. LANZA – M.D. WEST – C. EZZELL, *The first human cloned embryo*: Scient. Amer. 286 (2002) 42-49.

<sup>79</sup> J.R. LACADENA, Células troncales embrionarias humanas: Fines y medios, en J.J. Ferrer - J.L. Martínez, (eds.) *Bioética: un diálogo plural* (Homenaje a Javier Gafo Fernández S.J.), Publ. Univ. Pontificia Comillas, Madrid (2002) 117-152. J.R. LACADENA, Experimentación con embriones. El dilema ético de los embriones sobrantes, los embriones somáticos y los embriones partenogénéticos, en J.L. Martínez (ed.) “Células troncales embrionarias: Aspectos científicos, éticos y legales”. Col. Dilemas Éticos de la Medicina actual, vol. 17, Univ. Pontificia Comillas, Madrid, Editorial Desclée de Brouwer, Bilbao, (2003) 67-102. J.R. LACADENA, *Clonación Humana con fines terapéuticos: del imperativo categórico al imperativo tecnológico*, en P.F. Hooft (coord.) “Bioética”, Jurisprudencia Argentina, Número especial, (2005) 50-61. J.R. LACADENA, Varios artículos de la Página Web del autor sobre “Genética y Bioética” del Centro Nacional de Información y Comunicación Educativa, Ministerio de Educación y Ciencia (<http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica>).

<sup>80</sup> J.B. CIBELLI – A.A. KIESSLING – K. CUNNIFF – C. RICHARDS – R.P. LANZA – M.D. WEST, *Somatic cell nuclear transfer in humans: Pronuclear and early embryonic development*: E-

- Hwang (2004)<sup>81</sup>: 242 ovocitos, 30 embriones somáticos (blastocistos SCNT), 1 línea celular. Fraude científico.
- Hwang (2005)<sup>82</sup>: 185 ovocitos, 31 embriones somáticos (blastocistos SCNT), 11 líneas (1 autóloga y 10 heterólogas), núcleos de fibroblastos de 11 donantes (8 varones y 3 mujeres) con diversas enfermedades. Fraude científico.
- Stojkovic (2005)<sup>83</sup>: 36 ovocitos, 1 blastocisto SCNT procedente de una célula donadora indiferenciada.
- Zavos e Illmensee (2006)<sup>84</sup>: 3 ovocitos, 1 embrión somático de 4 células transferido al útero. No implantación. Intento de clonación reproductiva.
- French (2008)<sup>85</sup>: 29 ovocitos de 3 mujeres, núcleos de fibroblastos de 2 donantes varones adultos, 21 embriones NT, 5 blastocistos NT (40 -72 células).
- Transferencia nuclear interespecífica: bovino-humano: Chang y col (2003)<sup>86</sup>, Zavos e Illmensee (2003)<sup>87</sup>: 13 ovocitos bovinos, 7 embriones somáticos aloplásmicos (citoplasma bovino-núcleo humano); conejo-humano: Chen y col (2003)<sup>88</sup> (citoplasma conejo-núcleo humano). Lanza y colaboradores

biomed: The Journal of Regenerative Medicine 2 (2001) 25-31. J.B. CIBELLI – R.P. LANZA – M.D. WEST – C. EZZELL, *The first human cloned embryo*: Scient. Amer. 286 (2002) 42-49.

<sup>81</sup> W.S. HWANG – Y.J. RIU – J.H. PARK – E.S. PARK – E.G. LEE – J.M. KOO – H.Y. CHUN – B.C. LEE – S.K. KANG – S.J. KIM – C. AHN – J.H. HWANG – K.Y. PARK – J.B. CIBELLI – S.Y. MOON, *Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst*: Science 303 (2004)1669-1674.

<sup>82</sup> W.S. HWANG – S.I. ROH – B.CH. LEE – S.K. KANG – D.K. KWON – S. KIM – S.J. KIM – S.W. PARK – H.S. KWON – CH.K. LEE – J.B. LEE – J.M. KIM – C. AHN – S.H. PAEK – S.S. CHANG – J.J. KOO – H.S. ION – J.H. HWANG – Y.Y. HWANG – Y.S. PARK – S.K. OH – H.S. KIM – J.H. PARK – S.Y. MOON – G. SCHATTEN, *Patient-specific embryonic stem cells derived from human SCNT blastocysts*: Science 308 (2005) 1777-1783.

<sup>83</sup> M. STOJKOVIC – P. STOJKOVIC – C. LEARY – V.J. HALL – L. ARMSTRONG – M. NESBITT – M. HERBERT – M. LAKO – A.. MURDOCH, *Derivation of a human blastocyst after heterologous nuclear transfer to donated oocytes*: Reproductive BioMedicine Online 11 (2005) 226-231.

<sup>84</sup> P.M. ZAVOS – K. ILLMENSEE, *Possible therapy of male infertility by reproductive cloning: one cloned human 4-cell embryo*: Archives of Andrology 52 (2006) 243-254.

<sup>85</sup> A. FRENCH – C.A. ADAMS – L.S. ANDERSON – J.R. KITCHEN – M.R. HUGHES – S.H. WOOD, *Development of human cloned blastocysts following somatic cell transfer (SCNT) with adult fibroblasts*: Stem Cells on line (2008) DOI: 10.1634/stemcells.2007-0252.

<sup>86</sup> K.H. CHANG – J.M. LIM *et al.*. *Blastocyst formation, karyotype, and mitochondrial DNA of interspecies embryos derived from nuclear transfer of human cord fibroblasts into enucleated bovine oocytes*: Fertil Steril. 80 (2003) 1380-1387.

<sup>87</sup> P.M. ZAVOS – K. ILLMENSEE, *Development of bioassays using bovine model to measure the efficiency of SCNT in humans*: Fertil. Steril. 80 Suppl. 3 (2003) 19-20.

<sup>88</sup> Y. CHEN – Z.X. HE *et al.* Embryonic stem cells generated by nuclear transfer of human somatic nuclei into rabbit oocytes. Cell Research Online 13 (2003) 251-264.

<sup>89</sup> Y. CHUNG – C.E. BISHOP – N.R. TREFF – S.J. WALKER – V.M. SANDLER – S. BECKER – I. KLIMANSKAYA – W-S. WUN – R. DUNN – R.M. HALL – J. SU – S-J. LU – M. MASERATI – Y-H. CHOI – R. SCOTT – A. ATALA – R. DITTMAN – R. LANZA, *Reprogramming of human somatic cells using human and animal oocyte*: Cloning and stem cells 2009 11(2) DOI: 10.1089/clo.2009.0004

(2009)<sup>89</sup> (citoplasma vaca, conejo, ratón-núcleo humano).

Del análisis del cuadro anterior se deduce que la única investigación realmente exitosa en el contexto de una posible obtención de líneas celulares troncales en un futuro más o menos próximo es la de French y colaboradores del año 2008 puesto que en el trabajo del grupo de Cibelli y Lanza los 3 embriones clónicos obtenidos no pasaron del estadio de 6 células, el blastocisto único de Stojkovic y colaboradores procedía de una célula indiferenciada (técnicamente, por tanto, se trataría de una *paraclonación*) y los dos trabajos del grupo surcoreano de Hwang resultaron ser fraudulentos.

Finalmente, de las investigaciones de Zavos e Illmensee cabe señalar que en la realizada en 2006 se trataba de un experimento de *clonación reproductiva* puesto que pretendían obtener el nacimiento de un ser humano clónico ya que el embrión SCNT de 4 células fue transferido al útero de la mujer aunque no llegó a implantarse. El procedimiento experimental fue autorizado por el Comité de Revisión Institucional de la compañía Reprogen Ltd. (Limassol, Chipre). Ambos investigadores, en contra de la opinión casi unánime de la comunidad científica y de la sociedad, están decididos a llevar a término la clonación humana reproductiva<sup>90</sup>.

Desde hace unos pocos años se viene intentando la *transferencia nuclear interespecífica* mediante la transferencia de núcleos somáticos humanos a ovocitos de otras especies animales con objeto de estudiar el comportamiento del núcleo humano transferido y su capacidad de reprogramación (desdiferenciación y rediferenciación). Así, Zavos e Illmensee (2003) utilizaron ovocitos de vaca en lugar de ovocitos humanos, obteniendo 7 embriones somáticos *aloplásmicos* (citoplasma bovino – núcleo humano)<sup>91</sup> que ellos llamaron “ovocitos bovinos reconstruidos por transferencia nuclear” de fibroblastos humanos (*SCNT-reconstructed bovine oocytes*). La excusa ética que se maneja para justificar esta técnica es la de ahorrar la utilización de ovocitos humanos<sup>92</sup>. Mi opinión ética es negativa porque, en definitiva, se pone una información genética humana en un “ambiente citoplásmico” de otra especie animal. Puesto que la interacción núcleo-citoplásmica condiciona la fisiología celular, se comprende que los organismos aloplásmicos puedan mostrar algún tipo de anomalías en su desarrollo en relación con los individuos de la propia especie, dado que desde el punto de vista genético el *desarrollo* puede definirse como “el proceso regulado de crecimiento y diferenciación resultante de la *interacción núcleo-citoplásmica*, del ambiente celular

---

<sup>90</sup> P.M. ZAVOS, *Human reproductive cloning: the time is near*: *Reprod BioMed Online* 6 (2003) 397-399.

<sup>91</sup> Un comentario más amplio sobre estas investigaciones puede verse en J.R. LACADENA, *Saltando la barrera específica humana*: Página web sobre “Genética y Bioética” del Centro Nacional de Información y Comunicación Educativa, Ministerio de Educación y Ciencia (<http://w3.cnice.mec.es/tematicas/genetica>) (Junio, 2006). J.R. LACADENA, *Saltando la barrera específica humana: aspectos éticos y legales*, en P.F. Hooft (coord.) “Bioética”. *Jurisprudencia Argentina*, Fascículo N° 6, Número Especial (2006) 18-25.

<sup>92</sup> Según algunas estimaciones (J. Cibelli, comunicación personal, febrero 2006), se han utilizado más de 2.200 ovocitos de 125 mujeres para intentar obtener –sin éxito alguno– líneas celulares estables procedentes de células troncales de blastocistos SCNT obtenidos por transferencia nuclear.

interno del organismo y del medio externo mediante el cual se produce la formación del individuo adulto a partir de una célula inicial única: el cigoto<sup>93</sup>.

En la República China se han realizado otros experimentos de *transferencia nuclear interespecífica* utilizando también ovocitos de vaca<sup>94</sup> y de conejo<sup>95</sup>. Ya he dicho antes que, en mi opinión, a pesar de que hay quien defiende este tipo de manipulación argumentando que es una forma de evitar la utilización de ovocitos humanos, la valoración ética de esta técnica es negativa por dos motivos: en primer lugar, por lo que significa la producción de un *embrión somático humano aloplásmico* que, evidentemente, no es un embrión humano normal; en segundo lugar, porque la validez científica de la utilización de las células troncales aloplásmicas es poco sólida ya que es muy probable que la interacción núcleo-citoplásmica de tales células produzca efectos impredecibles. De hecho, la argumentación que, utilizando una lógica genética, hice hace tres años (Lacadena, 2006<sup>86</sup>) ha sido recientemente confirmada por Lanza y colaboradores (2009) quienes demostraron experimentalmente el comportamiento anormal de los embriones somáticos aloplásmicos en los que el núcleo humano se había transferido a ovocitos de vaca, de conejo y de ratón<sup>84</sup>.

Es importante señalar que en enero de 2008, tras un debate público abierto durante el período abril-julio de 2007, la Human Fertilisation and Embryology Authority del Reino Unido ha autorizado este tipo de técnicas, mal llamadas por los medios de comunicación “embriones híbridos” o “combinaciones híbridas” puesto que el concepto de híbrido en Genética hace referencia a la descendencia de un cruzamiento sexual. Lo científicamente correcto sería denominarlos *embriones somáticos aloplásmicos*, tal como se ha indicado anteriormente<sup>96</sup>.

## VII. REFLEXIONES ÉTICAS: DEL IMPERATIVO CATEGÓRICO KANTIANO AL IMPERATIVO TECNOLÓGICO

Uno de los problemas bioéticos que actualmente vivimos es el que contrapone al imperativo categórico kantiano con el imperativo tecnológico. Siempre se ha dicho que “a nuevos avances científicos, nuevos problemas éticos”, pero que intentar detener el avance científico es imposible. Cuando se oye decir que “la ciencia es imparable” se puede hacer una doble interpretación: constatar que, efectivamente, el progreso científico es continuo o bien asumir que la ciencia es imparable “porque los científicos no están dispuestos a parar”, en cuyo caso podemos estar ante un problema bioético. Se oye decir con frecuencia que “es imposible detener el progreso científico” porque es lo mismo que “querer poner puertas al campo” ya que “todo lo que se pueda hacer, se hará” o, todavía con mayor radicalidad, “como se puede hacer, hay que hacerlo”, cayendo en el *imperativo tecnológico* de un *fundamentalismo científico*. Cuando

---

<sup>93</sup> J.R. LACADENA, *Genética* (4ª ed.), (Capítulo XIX), AGESA, Madrid (1988)

<sup>94</sup> K.H. CHANG – J.M. LIM *et al.*. *Blastocyst formation, karyotype, and mitochondrial DNA of interspecies embryos derived from nuclear transfer of human cord fibroblasts into enucleated bovine oocytes*: Fertil Steril. 80 (2003) 1380-1387.

<sup>95</sup> Y. CHEN – Z.X. HE *et al.* Embryonic stem cells generated by nuclear transfer of human somatic nuclei into rabbit oocytes. Cell Research Online 13 (2003) 251-264.

<sup>96</sup> El concepto genético de *aloplasma* fue definido por J.R. LACADENA, *Cytoplasmic male-sterility: A proposal on its terminology*: Genética Ibérica 20 (1968) 195-201 y recogido en R. RIEGER – A. MICHAELIS – M.M. GREEN, *Glossary of Genetics and Cytogenetics. Classical and molecular* (5th edition), Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1991)

muchas veces se oye decir que el fundamentalismo religioso es un obstáculo para el progreso de la ciencia, habría que tener en cuenta también que muchos científicos han hecho de la ciencia su religión cayendo en un auténtico fundamentalismo científico.

Como decía Hans Jonas<sup>97</sup> en su obra “*El Principio de Responsabilidad. Ensayo de una ética para la civilización tecnológica*”:

“La tesis de partida de este libro es que la promesa de la técnica moderna se ha convertido en una amenaza, o que la amenaza ha quedado indisolublemente asociada a la promesa ... Lo que hoy puede hacer el hombre –y después, en el ejercicio insoslayable de ese poder, tiene que seguir haciendo– carece de parangón en la experiencia pasada”

Un ejemplo real de la tesis de Jonas lo podemos encontrar en nuestra Ley 14/2007 de Investigación biomédica cuando dice en su exposición de motivos –en definitiva, donde se explica la filosofía de la ley– que “la investigación con gametos, embriones o células embrionarias *se ha hecho imprescindible* [la cursiva es mía] en el ámbito de la terapia celular y la medicina regenerativa”, cayendo en el imperativo tecnológico de que “todo lo que se pueda hacer, hay que hacerlo”. Éticamente sabemos que “no todo lo que es técnicamente posible, puede que sea éticamente deseable”, que “el fin no justifica los medios” y que “el hombre es un fin en sí mismo y no un mero medio”.

En el Cuadro 2 se indicaban las posibles aplicaciones clínicas de las células troncales en la *transferencia celular autóloga* para evitar el rechazo inmunológico: las células troncales adultas (células AS), las células troncales pluripotentes inducidas (células iPS) y las células troncales procedentes del embrión somático (SCNT) del propio paciente. Desde el punto de vista ético no hay duda que las dos primeras técnicas serían aceptables para todos (la comunidad científica y la sociedad) mientras que la tercera es éticamente rechazada por muchos por el significado biológico del *embrión somático* (embrión SCNT) obtenido por transferencia nuclear que es equiparable a un *embrión gamético* obtenido por un proceso normal de fecundación. En ese “proceso imparable” de la ciencia podemos decir que no hay nada imposible: todo es cuestión de decisión, de recursos económicos y de ética (o de falta de ética). ¿Por qué no se toma la decisión de una vez por todas de buscar las soluciones que no plantean problemas éticos? ¿por qué no se apuesta decididamente por la utilización de las células troncales adultas (células AS), por la reprogramación celular de células somáticas adultas (células troncales pluripotentes inducidas, células iPS) o por la reprogramación directa? Señalaba anteriormente, al hacer referencia a la reprogramación celular y la obtención de células troncales pluripotentes inducidas (células iPS) a partir de células somáticas adultas, que muchos las vemos como la solución bioética para la terapia celular de la Medicina Regenerativa

En este contexto parece oportuno recordar alguna postura crítica respecto al avance “ciego” de la ciencia (algunos lo denominan “fundamentalismo científico”), siendo muy paradigmático el caso de Jacques Testart, biólogo francés y padre científico de la primera niña probeta nacida en Francia en 1982. Testart mostró su postura crítica ante los derroteros por los que han derivado las técnicas de reproducción humana asistida, manifestando su opinión contraria “a cualquier forma de diagnóstico preimplantatorio, esté o no justificada”<sup>98</sup>. Su “*j’arrête*” –“me detengo”– causó un gran

---

<sup>97</sup> H. JONAS, *El Principio de Responsabilidad. Ensayo de una ética para la civilización tecnológica*: Editorial Herder, Barcelona (1995), pp.15.

<sup>98</sup> J. TESTART, *L’oeuf transparent*, Flammarion Coll. Champs 1986 (traducido al español en 1988).

impacto en la bioética y en la comunidad científica. Desde entonces se ha mostrado muy crítico con la “eugenesia médica” en relación con la “procreación medicalizada” y el diagnóstico genético preimplantatorio<sup>99</sup>.

Su declaración “reivindico una lógica del no descubrimiento, una ética de la no investigación”<sup>100</sup> plantea un nuevo enfoque en la bioética que debería ser analizado y reflexionado en profundidad. En numerosas ocasiones he manifestado el interés que podría tener la confrontación entre la ética de la no-investigación de Testart y la ética de la responsabilidad en relación con los derechos de las generaciones futuras de Hans Jonas. En dicha reflexión habría que tener en cuenta también las consecuencias que una decisión negativa tendría para las generaciones futuras. Por ejemplo, ¿qué pensaríamos las generaciones actuales si, como consecuencia de los primeros fracasos en los trasplantes de corazón hace 30 años, los organismos internacionales hubieran decidido prohibirlos como atentatorios a la ética médica? Actualizando la controversia, ¿no piensan lo mismo los que actualmente defienden el uso de las células troncales embrionarias en la terapia celular de la Medicina Regenerativa del futuro? Ante una argumentación similar que podrían utilizar los partidarios del uso de las células troncales embrionarias en la terapia celular del futuro habría que defender las posibilidades clínicas de las células troncales adultas y de la naciente técnica de reprogramación celular que no comportan problema ético alguno. Es una cuestión bioética de fines y de medios.

---

<sup>99</sup> J. TESTART, *La procréation médicalisée*, Flammarion Coll. Dominos 1993. J. TESTART, *La eugenesia médica: una cuestión de actualidad*: Rev. Der. Gen. Hum. 8 (1998) 21-27.

<sup>100</sup> E. CONAN, *Jacques Testart*, La Nación, 23 octubre 1986.