

El debate sobre las células madre

J. Sillero F. de Cañete

El mito de Prometeo, encadenado a perpetuidad por haber robado el fuego a los dioses y con su hígado devorado día a día por un cuervo aunque recuperado prestamente por el titán, nos anuncia la capacidad de regeneración de este órgano, prometiéndonos –según reza su nombre– amplias posibilidades para una medicina regenerativa, en la que las células madre juegan un papel fundamental.

(N. ROSENTHAL. N. Engl. J. Med.)

La justificación para una legislación más restrictiva sobre las células madre deriva en parte de percepciones científicas sobre la versatilidad, y de consiguiente de la promesa, de células adultas comparables con las células madre embrionarias: un tema de intenso desacuerdo científico.

Los debates en las salas de congresos y en laboratorios científicos están enlazados de modo inextricable, y su desenlace sin duda influenciará el futuro de la medicina regenerativa.

(George Q. DALEY. N. Engl. J. Med.)

Concepto

Esta acepción se atribuye a células primitivas, capaces de dividirse en forma indefinida, originando otros elementos idénticos y, en adición, de diferenciarse dando lugar a células especializadas de diversos tejidos. Los anglosajones hablan de *stem cells*, células troncales, al modo como en un árbol a partir de tronco común derivan múltiples ramas.

La capacidad regenerativa o multiplicadora inagotable se debe sin duda a su dotación en telomerasa, enzima que regenera los cabos terminales de sus cromosomas o telómeros y permite así una división ilimitada; factores de transcripción u otros posibilitan la ulterior diferenciación hacia una línea celular concreta.

Según su versatilidad, y refiriéndonos al desarrollo embrionario en concreto, podemos considerar tres grados:

- *Células totipotentes*, caso del cigoto y divisiones sucesivas durante las primeras horas de la vida del nuevo ser. Estas células están capacitadas para producir cualquier variedad o tipo de las que se generan después, sean del feto o de su órgano de sostén.

- *Células pluripotentes*, consideradas como tales las que en la fase de blastocisto –la esfera hueca que se forma en la etapa morular– constituyen la denominada *masa interna*, un centenar de elementos o algo más que se limitan a la generación de todo el material fetal propiamente dicho.

- *Células multipotentes*, que aparecen cuando el embrión se ha diferenciado ya en tres capas: ectodermo, mesodermo y endodermo; las células de estas tres capas, aunque todavía versátiles, sólo pueden producir otras de las estirpes que corresponden a esa hoja (por ejemplo: en el caso del ectodermo, epiteliales y nerviosas).

Definición:
 Células primitivas de división indefinida.
 Originan elementos idénticos, Pueden diferenciarse en células especializadas.

Sinonimia:
 Células troncales.
 Stem cells.

Características:
 Dotación en telomerasa.

Figura 1.-Concepto.

Totipotentes:
 Feto y su órgano de sostén.

Pluripotentes:
 Sólo material fetal.

Multipotentes:
 Estirpes celulares de una sola capa (endo-, meso- o ectodermo).

Figura 2.-Grados en las células madre.

Fuentes de origen de las células madre

Las células madre tienen dos procedencias: del embrión y del organismo en vida extrauterina.

Las células madre embrionarias (*embryonic stem cells*) pueden obtenerse en tres formas:

- a partir de embriones *sobrantes* en los procedimientos de fertilización in vitro, generalmente conservados por congelación en nitrógeno líquido, de los que en España hay almacenados un número que excede los 30.000. Su destino en teoría puede ser triple: destrucción, aplicación a madres subrogadas o empleo en investigación (v.g., para la obtención de células madre); todo ello, con el consentimiento de la madre biológica y pasado un plazo máximo de 5 años.
- a expensas de embriones conseguidos por fecundación in vitro de ovocitos donados para este fin, y

- mediante clonación, en la que el óvulo desnucleado recibe el núcleo de una célula somática del mismo u otro donante. A su vez, las conocidas como *células madre maduras o adultas* se han detectado y obtenido a expensas de varios tejidos:
 - en la etapa fetal de organogénesis, de cerebro, hígado y médula ósea; también de tejidos precursores de las gonadas;
 - de la sangre del cordón umbilical en los neonatos, y
 - de varios tejidos del adulto, especialmente médula ósea, pero también de piel, músculo esquelético, cerebro y más recientemente de tejido adiposo.

Embrionarias:

- A partir de embriones sobrantes de la fertilización in vitro criopreservados.
- A expensas de ovocitos donados para crear células madre.
- Mediante clonación.

Adultas:

- En la etapa fetal de la organogénesis.
- Del cordón umbilical.
- De tejidos adultos diversos.

Figura 3.-Fuentes de origen.

El interés por las células madre reside sin duda en la capacidad pluripotencial de que están dotadas: en condiciones adecuadas pueden diferenciarse hacia el tipo celular que nos convenga, lo que las convierte en manantial sustantivo de nuevos tejidos susceptibles de implantar en el humano que sufra una deficiencia o injuria en ellos.

La disponibilidad de este tipo de células en el presente es un acontecimiento de gran resonancia, calificable como uno de los grandes avances de la medicina en la última centuria y con un porvenir inmenso, que incluso hoy día no podemos delimitar. En todo caso engendra una serie de cuestiones y problemas tanto en el plano puramente científico como en el ético e incluso político, que luego analizaremos. Antes conviene hacer un examen comparativo, un cotejo de lo que

uno y otro tipo de células (embrionarias y adultas) pueden dar de sí, de sus posibles ventajas e inconvenientes, asunto que nos ocupa en el parágrafo siguiente.

Valoración científica de los dos tipos de células madre

Los defensores al ultranza del uso de células madre embrionarias en investigación y terapéutica argumentan pragmáticamente que son mucho más eficientes que las adultas. En este sentido, conviene valorar varios parámetros:

1. *Aislamiento y proliferación.*—Las células madre adultas son difíciles de aislar y ardua su proliferación en cultivo. Por contraste, las embrionarias resultan más fácilmente derivadas, a condición de haber obtenido previamente un embrión, lo que incluye tres etapas: extracción de óvulos, fecundación in vitro y aislamiento de la masa celular interna. El número de células madre adultas es ciertamente escaso; sus principales fuentes son la sangre del cordón umbilical y la médula ósea. La provisión de células madre embrionarias, una vez conseguido el cultivo, es desde luego abundante.

2. *Manipulación.*—Las células madre embrionarias pueden ser manipuladas por recombinación *homóloga* con el fin de conseguir la corrección de un determinado defecto genético. Por contraste, las adultas sólo pueden manejarse mediante la introducción de *transgenes* de origen retroviral, lo que conduce a sobreexpresión de genes capaces de originar mutaciones e incluso crecimientos malignos.

1. Aislamiento y proliferación.
2. Manipulación.
3. Compatibilidad.
4. Pluripotencialidad.
5. Aplicaciones clínicas.

Figura 4.—Valoración científica de ambos tipos de células madre.

3. *Compatibilidad.*—La compatibilidad en el caso de las células madre adultas sólo es posible en el caso de que procedan del mismo sujeto enfermo o de un gemelo idéntico; en los restantes, se trata de un injerto alogéneo y debe esperarse la consiguiente reacción de rechazo, susceptible de prevención y tratamiento medicamentoso inmunosupresor, cada vez más eficiente (corticoides, suero antilinfocitario, cicloporina A, tacrolimus...). Cuando se utilizan células madre embrionarias, no hay rechazo si se lleva a cabo la clonación con el núcleo de una célula somática del propio paciente.

4. *Pluripotencialidad.*—Las células obtenidas de embrión pueden ser inducidas a seguir el camino diferenciador hacia cualquier tipo celular, mediante el uso de condiciones específicas de cultivo o por manipulación genética. Por su parte, la plasticidad o potencial de diferenciación de las adultas parece mucho más restringido. No obstante, hay que tener en cuenta que recientemente se aislaron, tras cultivo prolongado durante tres meses, *células progenitoras adultas dotadas de gran versatilidad*, si bien su aplicación a la clínica humana para la corrección de fenotipos patológicos concretos aún no ofrece resultados definitivos.

5. *Aplicaciones clínicas.*—La utilización de las células madre adultas en condiciones clínicas específicas está ya en curso, tanto en el terreno de tumores sólidos (cerebro, ovario, mama) y hemoblastosis (leucemias, linfomas), como en el de enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple), procesos degenerativos (enfermedad de Parkinson), infarto de miocardio, etc. El empleo clínico de las embrionarias se encuentra lógicamente en una fase más experimental, aunque su utilización en humanos es ahora un hecho.

Aspectos éticos del problema

El punto siguiente alude a los conflictos éticos que se plantean cuando de manipulación de células embrionarias se trata. Por

lo que atañe a las células madre adultas, no existe discusión en cuanto a la licitud de su empleo, el acuerdo es unánime en que no hay obstáculo ético que lo impida.

En el tema del empleo de las células madre embrionarias, todo depende de la postura adoptada respecto a lo que representan o significan esas primeras etapas de la vida del nuevo ser. Si se piensa que estamos ante algo indefinido, calificado como pre-embrión muy intencionadamente para restarle valor, significando que no se trata de un individuo humano o persona, habrá pocas objeciones para su uso y destrucción. Si, por el contrario, se admite que desde el primer momento de la concepción y aparición del cigoto estamos ante un nuevo ser, distinto, individual y personal –porque en ningún momento de su desarrollo hay cambios o mutaciones sustanciales por los que pase de ser *una cosa a una persona*–, toda utilización fuera del cauce natural de su desarrollo *in útero* es rechazable.

No hay reparos en el uso de C.M. adultas.

Concepto de pre-embrión y proto-embrión.

Nota de la Subcomisión Episcopal para la Familia y Defensa de la Vida.

Postura de colectivos científicos en España.

Criterio final del Gobierno Español.

Figura 5.-Aspectos éticos del problema.

Este último es el criterio de no pocos éticos, en especial de los que pertenecen a confesiones religiosas. Así, según reza la *Nota de la utilización de embriones humanos en las investigaciones sobre células madre*, emitida por la Subcomisión Episcopal para la Familia y Defensa de la Vida de la Conferencia Episcopal Española, ciencia y técnica requieren ética para no degradar, sino promover dignidad humana; desde el mismo momento de su concepción por unión de

dos células germinales, el cigoto es un ser humano que no puede ser instrumentalizado. Distinto es el criterio del Grupo Europeo de Ética, un órgano consultor de la Comisión Europea, que aconseja sin reservas la investigación y patentado de los productos derivados de células madre embrionarias con fines terapéuticos.

La postura de muchos científicos quedó resumida en el documento redactado por los Decanos de las Facultades de Biología españolas –firmado desde luego a título personal–, en el que piden que *se autorice, regule y potencie*, como se solicita desde amplios sectores de la comunidad científica y de la sociedad en general, *el uso de embriones humanos congelados* excedentes de los procesos de fecundación *in vitro*, a fin de facilitar la investigación sobre el empleo de células madre embrionarias con fines terapéuticos. Esta declaración de los Decanos reunidos en Málaga, coincide con las tesis expuestas por los Vicerrectores de Investigación de la Universidades públicas. Reflejan, en suma, un desco claro y ferviente, de conseguir material apto para la recuperación de enfermedades tales como Parkinson, Alzheimer o diabetes mellitus.

El Ministerio de Ciencia y Tecnología español creó un Comité Asesor de Ética de la Investigación Científica, recabando su parecer sobre este problema. En su ulterior informe, dicho Comité aconsejó que *los embriones sobrantes de la fecundación asistida*, abocados a su destrucción tras haber excedido el plazo de cinco años de congelación previsto por la ley y cuya viabilidad es incierta a causa de la criopreservación misma, *puedan utilizarse para aislar células madre con fines de investigación*. Al tiempo que se mostraba partidario de abrir esta puerta a la exploración científica, *rechazó la posibilidad de la clonación con finalidad terapéutica*, que implica la creación de embriones específicamente destinados a la obtención de células madre, proponiendo además que en el futuro se reduzca el número de embriones (no más de tres) en los procedimientos de fertilización *in vitro*. Aun-

que el informe no era vinculante para el Gobierno, éste anuncia (4 de julio de 2003) haber hecho suyas las recomendaciones del Comité, que se aprueban (día 25) en el Consejo de Ministros en los términos indicados. La reforma está ahora en línea con países como Holanda y Finlandia.

El estado del arte en la investigación con CM embrionarias

Conviene que revisemos ahora hasta qué punto la investigación científica ha progresado en cuando al uso de células madre embrionarias. En este sentido, nos vamos a ceñir fundamentalmente a una de las áreas en la que los avances han sido más sustanciales: la de su *conversión en células insulares pancreáticas*, capaces de subvenir con su secreción al páncreas endocrino deficiente de los diabéticos, más en concreto en los de tipo I, que carecen por completo de actividad de células b insulínogénicas.

Un paso importante en este terreno se produjo justamente en el año 2000, cuando el equipo del español Bernat Soria dio cuenta del resultado de sus experiencias en ratones hechos diabéticos. En ellos se introdujo parte del gen que codifica la hormona insular conjugándolo con un fragmento de ADN que confiere a las células transferidas resistencia frente a un concreto antibiótico. In vitro, el cultivo de células así tratadas fue enfrentado al referido antibiótico, lo que permitió seleccionar las células que se mostraban resistentes y por tanto eran portadoras del gen para la insulina, que además se comportaron capaces de liberarla en presencia de glucosa. Inyectadas así a los roedores en el bazo, los animales en cuestión sobrevivieron merced a un buen control de sus niveles glicémicos.

El equipo alemán de Manfred Ruediger repitió las experiencias de Soria y su grupo, haciendo especial énfasis en el grado de diferenciación de las células inyectadas, a fin de evitar la aparición a sus expensas de elementos incontrolados tumorigénicos. Un paso ulterior importante fue el conseguido

- (I) *C.M. como fuente de células pancreáticas:*

 - Experiencias en ratones de Bernat Soria y cols.
 - Investigaciones sucesivas de Manfred Ruediger.
 - Progresos obtenidos por Ron McKay y su grupo.
 - Item de Seung Kim en Stanford.
 - Ulteriores aportaciones de Douglas Meltow y Jararaj Rajopal en Harvard.

(II) *C.M. en la regeneración de órganos y otras finalidades:*

 - Trabajos de Passwell en el Inst. Weizman de Israel.
 - Investigaciones de Hans Schöler en Pensylvania.

Figura 6.-Estado del arte en la investigación del C.M. embrionarias.

por Ron McKay de los NIH americanos, al comprobar in vitro que los conglomerados de células insulares en forma de islotes tienen una superior y más controlada respuesta secretoria, en comparación con las células aisladas. Aunque en su experiencia no se alcanzó la completa desaparición de los síntomas diabéticos, las agrupaciones de células insulares sobrevivieron en los animales inyectados. En la Universidad de Stanford, Seung Kim y otros han conseguido resultados parejos a los de McKay, permitiendo con sus implantes una supervivencia de los ratones por plazos de tres semanas.

No obstante, las ulteriores aportaciones de Douglas Meltow y Jararaj Rajopal en Harvard han venido a moderar el optimismo reinante. Este equipo comprobó que, en efecto, los islotes derivados de las células madre embrionarias son capaces de adquirir un marcador que delata la presencia de insulina; sin embargo, cuando se pretende demostrar en ellas por PCR el ADN correspondiente, no se detecta, está ausente. ¿Qué ocurre entonces? Parece que las células captan insulina y luego la liberan, pero sin sin-

tetizarla verdaderamente. Refuerzan su idea al demostrar que sólo una de cada 10^5 células adquiere el tono azulado que caracteriza a las células insulínógenas, si bien hasta un 10 a 30% exhibían el marcador que hacía suponer su carácter insulinoformador. Estas experiencias discordantes nos indican que sin duda resta aún un camino a recorrer antes de lograr el desiderátum de la regeneración de los tejidos mediante el empleo de células madre.

Podemos ahora preguntarnos si es posible alcanzar algo mucho más complejo como la *regeneración de órganos*. Aunque parezca una meta utópica, conviene referir aquí los trabajos llevados a cabo por Passwell en el Instituto Weizman de Israel, publicados en *Nature Medicine*. Mediante implantes de células madre precursoras de origen humano, se ha conseguido la aparición de riñones en miniatura cuando se inyectan a ratones; el experimento ha sido repetido con éxito empleando células porcinas. Es interesante subrayar por una parte la tolerancia que estos roedores mostraron hacia células heterólogas, y por otra que el tamaño de los órganos así creados se adaptó a las dimensiones del huésped al que son transferidas, como si atendieran a impulsos de los propios reguladores del crecimiento en el huésped receptor. Passwell señala además el tiempo crítico en el que las células fetales humanas han de ser aplicadas: debe ser un momento en el que las células ya no sean pluripotentes y por tanto capaces de engendrar otros tejidos de distinta estirpe que el renal (músculo, hueso, etc), pero no tan tardío (después de las 8 semanas) que se desarrollen en ellas antígenos de histocompatibilidad que provoquen una respuesta inmune de rechazo. Los linfocitos T humanos, inyectados a esos ratones, tampoco indujeron rechazo del trasplante. Así, el sueño de fabricar órganos complejos con diversos componentes históricos está dejando de serlo. La revista *Science* publica en mayo de 2003 un trabajo de investigadores de la Universidad de Pensilvania, coordinados por Hans S. Schöler, realizado con células madre em-

brionarias procedentes de ratones. El cultivo de estas células primitivas en cantidades importantes, ha permitido evidenciar su carácter pluripotencial, ya que no sólo se muestran capaces de reproducir células somáticas de diversos tejidos, sino también células sexuales, ovocitos en concreto, y ello sin necesidad de añadir a dicho cultivo factores de transcripción o crecimiento. Los ovocitos se identificaron con ayuda de un marcador (Oct4) que fabrica una proteína fluorescente. Más adelante, estas células entran en fase de división, surgiendo auténticos folículos en su derredor, y finalmente forman protoembriones de 16 células sin necesidad de fecundación, por división partenogenética. Las consecuencias que se deducen de estos inesperados resultados, en el caso de confirmarse —ya se ha puesto en cuestión su carácter de verdaderos óvulos— y de repetirse con embriones humanos, serían por supuesto importantes, tanto desde el punto de vista científico como ético. Según Kaplan, habría una fuente de óvulos sin recurrir a donaciones.

Cuatro meses después, un equipo investigador japonés encabezado por Toshiaki Noce comunica haber conseguido, también en roedores, la generación de células germinales masculinas a partir de masa interna de embriones en fase de blastocisto. Emplean una proteína (Mvh) para su diferenciación desde las células madre y las incuban luego junto a otras células que fabrican proteína estimuladora de la proliferación; una vez conseguida ésta, son inyectadas en testículo y así fabrican espermatozoides. Si la experiencia es positiva en el hombre, podría ser un buen recurso para combatir la esterilidad masculina.

Algunos progresos en el campo de las CM adultas

Se reconoce en forma generalizada el valor del trasplante de células madre adultas procedentes de médula ósea, cordón umbilical, etc; por ejemplo, a título de *rescate* cuando se utilizan muy elevadas dosis de quimio-

terapia en hemoblastosis o tumores sólidos de mal pronóstico, las células madre medulares autólogas o alogeneicas son esenciales. Queremos no obstante, completar este relato con algunas experiencias clínicas novedosas e instructivas, porque demuestran la plasticidad de los elementos de dicha estirpe, más allá de lo que se había supuesto. En primer lugar, comentaremos el trabajo de KÖRBLING y otros, aparecido en *The New England Journal of Medicine*; en este ensayo se detalla cómo células madre adultas, obtenidas a partir de la sangre de un donante, era de esperar que al ser inyectadas en el receptor proliferaran y maduraran sólo en sentido hematopoyético. La realidad fue sin embargo otra, ya que también se convirtieron en hepatocitos y células epiteliales. Se trataba de células provistas de dos marcadores: el cromosoma Y (las receptoras eran mujeres) y la citoqueratina marcada, lo que permitió la identificación de su verdadero origen.

Hechos constatados:

- Trabajo de Körbling sobre la pluripotencialidad de estas células.
- Experiencia en el mismo sentido de Eva Mezey y cols.

Interrogantes:

- ¿Pluripotencialidad genética o ecológica?
- Fenómeno accesorio o aprovechable en terapia?

Figura 7.-Progresos en el campo de las C.M. adultas.

Contamos con otra experiencia pareja de Eva MEZEY y colaboradores, aparecida en *Proceedings of National Academy of Sciences*. En este trabajo se informa acerca de mujeres que recibieron un trasplante de médula ósea procedente de varones; el estudio necróptico de las fallecidas evidenció la presencia de conglomerados neuronales portadores del cromosoma Y, derivados por tanto de las células madre medulares masculinas donadas. Esta misma observación había sido previamente realizada con miocitos cardíacos.

1. Gen codificador para insulina + ADN con resistencia a un antibiótico.
2. Inyección en cultivo de C.M. de ratones hechos diabéticos.
3. Enfrentamiento de las C.M. con el antibiótico.
4. Selección de las C.M. resistentes.
5. Inyección de éstas en el bazo de dichos ratones.
6. Supervivencia de los ratones con buen control glicémico. (Diabetes).

Figura 8.-Experiencia de Bernat Soria.

Dos preguntas nos asaltan al hilo de las consideraciones que acabamos de comentar. Son éstas:

- ¿albergan en sí esa pluripotencialidad, o se hacen más pluripotentes por razones ecológicas, en virtud del ambiente en que se sitúan, como es el caso del núcleo de las células clonadas? ¿quizá se fusionan con células residentes?;
- ¿se trata de un fenómeno accesorio, o puede ser utilizado terapéuticamente?

1. C.M. precursoras de origen humano (o porcino).
2. Inyección a ratones.
3. Tolerancia notable a células heterólogas.
4. Formación de un órgano (riñón) proporcionado al huésped.
5. Importancia del *timing* (C.M. de 8 semanas). (Nature Medicine).

Figura 9.-Trabajo de Passwell.

1. Empleo de C.M. de ratones.
2. Capacidad reproductiva para...
 - células somáticas;
 - células sexuales (ovocitos: marcador Oct4).
 (Science)

Figura 10.-Trabajo de Schöler.

Creo que contestar a estos interrogantes no es baladí, sino cuestión vital. En este sentido, merece ser glosada la revisión de conjunto que sobre el problema han publicado recientemente el citado KÖRBLING y ESTROV en *N. Engl. J. Med.* Definen como *plasticidad de desarrollo* la capacidad de las células madre adultas para diferenciarse en otras que están más allá de los límites de su propio tejido. Se refieren fundamentalmente a las del sistema hematopoyético, ya estén situadas en médula ósea o circulantes en sangre periférica, y significa posibilidad de transformarse y originar células correspondientes a otras estructuras celómicas, ectodérmicas (piel, sistema nervioso) y endodérmicas (epitelio hepático, pulmonar y del tracto digestivo). KÖRBLING exige tres condiciones para admitir que este proceso ha tenido lugar:

- el origen exógeno de las células ubicadas en un órgano sólido ha ser documentado por marcadores celulares;
- estas células exógenas deben quedar morfológicamente integradas en el tejido diana, y
- de mayor importancia, han de comportarse funcionalmente como si de células endógenas del órgano en cuestión se tratara.

Las experiencias tanto en el campo de la experimentación animal como en el clínico humano, del que hemos hecho mérito sólo muy parcialmente, parecen abonar a su favor, si bien no puede descartarse de plano que las pretendidas células madre transformadas tengan realmente su origen in situ, o que se haya producido una fusión de núcleos de células madre exógenas con otras células endógenas, particularmente de índole macrófaga. Eso daría lugar a poliploidia, que se observa frecuentemente en hepatocitos pero no en otros tipos celulares.

Para estos autores, de acuerdo con FRISEN, existen cuatro posibles modelos de diferenciación de las células madre adultas en elementos específicos de órganos sólidos:

1. En primer lugar, cabe que existan (en sangre y médula) *diversos tipos de células madre* y que cada uno de ellos se diferen-

cie según la línea celular correspondiente, sin transformaciones.

2. Segundo, una *célula madre muy primitiva*, equivalente a las embrionarias, puede dar lugar a otras diversas células troncales ya comprometidas con diferentes tejidos.

3. Tercero y más probable, se produce una *transdiferenciación*, por la que la célula madre preprogramada salta la barrera de su línea madurativa y se convierte en células de diferente estirpe, que colonizan y funcionan como tales. Ésta es la verdadera plasticidad.

4. Cabe por último una *desdiferenciación* de las células madre a otro escalón previo multipotente, con rediferenciación ulterior. En la práctica clínica, para conseguir esta plasticidad de desarrollo, cabe actuar de dos formas:

- identificando in vitro y expandiendo células progenitoras adultas que son capaces de generar tejidos mesodérmicos, ectodérmicos y endodérmicos, o
- disponiendo del *pool* de células madre sistémicas y circulantes, a las que se manipula para generar o reparar injurias orgánicas diversas.

1. C.M. adultas obtenidas de sangre de varón.
2. Inyección en mujeres.
3. Conversión en hepatocitos y células epiteliales con cromosoma Y. (N.E.J.M.)

Figura 11.—Trabajo de Körbling et al.

En todo caso, el estímulo de factores de crecimiento (factor formador de colonias de granulocitos-macrófagos, principalmente) añadidos, facilita la proliferación de estas células madre adultas.

En cualquier caso, las perspectivas de futuro parecen halagüeñas, y se refieren a la posibilidad de corrección de una amplia serie de procesos patológicos, entre los que se cuentan: osteogénesis imperfecta, tirosine-

mia tipo I, hepatitis B o C, cirrosis hepática, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca isquémica sin necrosis, isquemia de otros tejidos (retina, cerebro, etc), distrofia muscular del tipo Duchenne, enfermedades pulmonares con extenso daño alveolar, procesos renales glomérulo-mesangiales y enfermedades neurodegenerativas, tipo Parkinson o Alzheimer, sin que esta lista puede darse por concluida.

1. Mujeres que reciben trasplante medular de varones.
2. Comprobación necróptica de conglomerados neuronales con cromosoma Y.

(Proc. Nat. Acad. Sci.)

Figura 12.—Experiencia de Eva Mezev.

Una cuestión más se nos plantea: *¿Cuál es la opinión pública sobre este tema? ¿Hasta qué punto se acepta el uso de embriones con fines de investigación y en qué grado hay oposición?* Podemos afirmar, de acuerdo con una encuesta de la Fundación BBVA, que incluyó 13 países europeos y 13.500 individuos, las naciones más decididas en sentido afirmativo son Dinamarca y Holanda, en tanto que en España las preferencias están muy repartidas, superando los síes a los noes en el caso de manipulación de embriones sobrantes de la reproducción in vitro y dominando algo la posición contraria cuando se trata de embriones fabricados ad hoc. Lo cual resulta extraño, puesto que en el resto de países occidentales (salvo en Dinamarca) la oposición a esta última técnica resulta mucho más prominente. A la postre, hay que confesar —un tanto filosóficamente— que *la ventaja evolutiva co-*

A. Embriones sobrantes de tratamientos de reproducción				
	En contra	Neutro	A favor	No sabe
Dinamarca	18.6	16.9	61.8	2.7
Holanda	22.6	22.1	46.6	8.7
Francia	20.5	21.5	50.1	7.8
Alemania	30.8	24.5	37.7	7.0
Reino Unido	22.4	20.0	37.5	20.1
Italia	20.9	25.4	36.6	17.2
España	21.5	21.7	35.3	21.5
Polonia	28.9	15.7	28.2	27.1
Austria	41.4	21.8	15.8	20.9

Figura 13.—Uso de embriones para investigación: encuesta (I). Fundación BBVA.

B. Embriones creados específicamente para investigación				
	En contra	Neutro	A favor	No sabe
Dinamarca	28.1	21.3	48.1	2.5
Holanda	46.8	23.3	22.0	8.4
Francia	43.5	21.0	26.5	9.1
Alemania	61.0	18.3	16.5	4.3
Reino Unido	32.2	21.4	24.7	21.7
Italia	36.7	23.3	23.2	17.3
España	29.7	23.3	25.3	21.7
Polonia	36.5	14.8	20.3	28.4
Austria	50.4	19.1	10.5	20.0

Figura 14.—Uso de embriones para investigación: encuesta (II). Fundación BBVA.

brada desde las especies inferiores al hombre se ha conseguido a costa de una notable restricción en nuestra capacidad regenerativa. Nuestros cuerpos no pueden presumir del crecimiento indefinido de una secuoia, y a diferencia de las estrellas de mar y de las lagartijas, nos es imposible reemplazar nuestros apéndices y extremidades perdidos. Este oneroso precio pagado a una selección perfecta, puede que sea recuperado en parte, sólo en parte, a través de una medicina regenerativa, a base del uso racional de esas células primitivas a las que denominamos con justicia *madre*.

El tema de las células madre da sin duda para mucho más, pero hemos de detener aquí nuestras reflexiones. Una cosa parece cierta: la palabra *fin* no puede ser pronunciada a su término sino, como en las antiguas novelas por entregas, lo apropiado es decir *continuará*. ◀

J. Sillero F. de Cañete, *Medicina Interna*

Referencias bibliográficas

1. AUSTIN, TW.; LAGASSE, E.: «Hepatic regeneration from hematopoietic stem cells». *Mech. Dev.* 2003. 120:131-135.
2. DALEY, GQ.: «Cloning and stem cells-Handicapping the political and scientific debates». *N. Engl. J. Med.*, 2003. 349:211-212.
3. DRAZEN, JM.: «Legislative myopia on stem cells». *N. Engl. J. Med.* 2003. 349:300.
4. GARCÍA BARRENO, P.: *Cincuenta años de ADN. La doble hélice*. Espasa Calpe. Madrid, 2003.
5. GRISOLÁ, S.; PUIGDOMÈNECH, P.; AYALA, E.: *Genética*. Círculo de Lectores. Barcelona, 2002.
6. HOCHEDLINGER, K.; JAENISCH, R.: «Nuclear transplantation, embryonic stem cells and the potential for cell therapy». *N. Engl. J. Med.*, 2003. 349:275-286.
7. KASS, LR.: «Life, liberty and defense of dignity: the challenge for bioethics». *Encounter Books*. San Francisco, 2002.
8. KÖBLING, M.; KATZ, R.L.; KHANNA, A., et al.: «Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells». *N. Engl. J. Med.* 2002. 346:738-746.
9. KÖBLING, M.; ESTROV, Z.: «Adult stem cell for tissue repair - a new therapeutic concept?». *N. Engl. J. Med.* 2003. 349:570-582.
10. LÓPEZ BARAHONA, M.; ANTUÑANO ÁLEA, S.: «La clonación humana». *Ariel*. Barcelona, 2002.
11. MARMONT, AH.: «New horizons in the treatment of autoimmune diseases: immunoablation and stem cell transplantation». *Annu. Rev. Med.* 2000. 51:115-134.
12. MARTINI, A.; MACCARIO, R.; RAVELLI, A., et al.: «Marked and sustained improvement two years after autologous stem cell transplantation in a girl with systemic sclerosis». *Arthritis Rheum.* 1999. 42:807-811.
13. MEZEY, E.; KEY, S.; VOGELSANG, G., et al.: «Transplanted bone marrow cells generates new neurons in human brains». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. 100:1364-1369.
14. ROSENTHAL, N.: «Prometheus vulture and the stem cell promise». *N. Engl. J. Med.* 2003. 349:267-274.
15. SCHACHTER, L.; RYAN, PF.; SCHWARER, AP.: «Malignancy associated remission of systemic lupus erythematosus maintained by autologous peripheral blood stem cell transplantation». *Arthritis Rheum.* 1998. 41:2271-2272.
16. SHPALL, EJ.; CAGNONI, PJ.; BEARMAN, SI., et al.: «Peripheral blood stem cell for autografting». *Annu. Rev. Med.* 1997. 48:241-252.
17. SILLERO F. DE CAÑETE, JM.: *Medicina y Vida* (vols. II y III). *Inst. Est. Gien*. Jaén, 2000 y 2002).
18. SMITH, AG.: «Embryo-derived stem cells of mice and men». *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2000. 17:435-462.
19. SORIA, B.; ROCHE, E.; BERNA, G., et al.: «Insulin secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycaemia in streptozotocin-induced diabetic mice». *Diabetes.* 2000. 49:157-162.
20. TOMÁS, G.; GLORIA, M.: *Manual de Bioética*. Ariel. Barcelona, 2001.
21. VV. AA.: *El destino de los embriones congelados*. Editorial Fundación Universitaria Española. Madrid, 2003.
22. WAGERS, AJ.; SHERWOOD, RJ.; CHRISTENSEN, IL., et al.: «Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells». *Science.* 2002. 297: 2256-2259.
23. WILMUT, I.; SCHICKE, AE.; MC WHITE, J., et al.: «Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells». *Nature.* 1997. 385:810-813.