

Campus Universitario del Puente del Común, Chía, Cundinamarca, octubre 21 de 2003.

H. Senadora

LEONOR SERRANO DE CAMARGO

H. Representantes

JAIME AMÍN HERNÁNDEZ

PLINIO OLANO BECERRA

TELÉSFORO PEDRAZA ORTEGA

Capitolio Nacional

Bogotá, D.C.

Respetados Congresistas,

En relación con el proyecto de ley que se tramita actualmente en el Senado de la República en relación a los embriones congelados, el Área de Derecho Público de la Universidad de La Sabana, teniendo en cuenta los criterios que han venido presentándose por otras instituciones, desea aportar alguna documentación técnica sobre el tema, para lo cual les hace un primer envío de información.

Cabe indicar, que nuestra Área, cuenta con una Unidad de Apoyo que ofrece a Ustedes sus servicios en los temas técnicos que sean de interés para la adecuada presentación y trámite de los proyectos de ley a su cuidado.

Esperamos poderles colaborar cuando a bien tengan,

Cordial saludo,

Hernán Alejandro Olano García

Jefe del Área de Derecho Público

UNIVERSIDAD DE LA SABANA, Campus Universitario del Puente del Común, Chía, Cundinamarca.

Teléfonos 8616666 ext. 2009 y 8615555 ext. 2020 (fax)

Hernan.olano@unisabana.edu.co

La cuestión de los embriones congelados.

Las modernas técnicas de fecundación artificial han planteado, desde sus comienzos, delicados problemas morales; entre éstos están emergiendo con urgencia dramática los relacionados con la crio-conservación de los embriones

Una lógica de muerte

Los embriones concebidos in vitro en número que excede la posibilidad de una transferencia simultánea al cuerpo materno (los así llamados embriones supernumerarios) se congelan con vistas a una repetición de la *embryo transfer* en el caso, no infrecuente, de fracaso de la primera tentativa o de su postergación. Otras veces son congelados en espera de poder transferirlos a una madre sustituta, que llevará a término el embarazo por encargo de una pareja extraña, o bien para dar tiempo de realizar exámenes genéticos sobre algunas células embrionales, y poder así transferir solamente embriones de alta calidad, eliminando los defectuosos; o, finalmente, para tener reservado un precioso material viviente, que pueda ser usado en experimentos o para otros fines instrumentales.

Las técnicas de crio-conservación fueron elaboradas en los primeros años 70 con animales, y sólo en la década siguiente se aplicaron al hombre: hasta entonces, los embriones no transferidos se destruían o empleaban en investigaciones. Sin embargo, estas técnicas implican aún hoy un notable riesgo para la integridad y la supervivencia de los embriones, ya que la mayoría de ellos muere o sufre daños irreparables, tanto en la fase de congelación como en la de descongelación. Además de estos efectos inmediatos, recientes estudios sobre modelos animales han mostrado, en adultos provenientes de embriones congelados, diferencias significativas en aspectos morfo-funcionales y del comportamiento.

No obstante estos alarmantes datos bio-médicos, la mayor parte de las leyes existentes no pone límites al número de embriones que se pueden producir en una fecundación in vitro. Por lo tanto, la situación más común es que se tenga un surplus de embriones, cuya crio-conservación es generalmente consentida para la transfer en la misma madre genética, pero a veces también para donación o experimentación. A este propósito conviene recordar que en Gran Bretaña, por ejemplo, no sólo se admiten la investigación y los experimentos con embriones supernumerarios que provienen de intervenciones de procreación artificial; también es posible la producción y la conservación de embriones con exclusiva finalidad científica.

Por el contrario, la ley alemana, una de las más rigurosas y coherentes en la tutela del embrión, prohíbe la extracción de más ovocitos de los necesarios, así como la fecundación de más de tres de ellos cada vez. Los ovocitos fecundados deben ser transferidos a la madre genética a fin de evitar el surplus de embriones mientras la crio-conservación de embriones sólo se admite cuando es absolutamente necesario diferir la transferencia a la madre.

El aspecto más inquietante del problema es el destino de los embriones. Las legislaciones que admiten la crio-conservación de embriones, para evitar los intrincados problemas jurídicos que podrían surgir en torno a estos hijos congelados y, frente a la duda acerca de los efectos de la congelación, generalmente indican como duración máxima de la crio-conservación -que varía según el país- de uno a cinco años. Lo cual significa que, en adelante, cada año serán destruidas decenas de millares de embriones que no se han utilizado; millares de existencias inocentes serán truncadas por ley. Se trata de una catástrofe prenatal, un homicidio no simplemente tolerado, sino programado y ordenado por el legislador civil, transformado -como el antiguo Faraón- en instrumento de una perversa lógica de violencia y de muerte.

Los derechos del embrión

El punto ético-jurídico fundamental se encuentra en el reconocimiento de la cualidad humana del embrión y, por ende, en la convicción de que «el fruto de la generación humana desde el primer momento de su existencia, es decir, desde la formación del cigoto, exige el respeto incondicional que moralmente se debe al ser humano en su totalidad corporal y espiritual. El ser humano debe ser respetado y tratado como persona desde su concepción y, por lo tanto, desde ese momento se le deben reconocer los derechos de la persona, entre los cuales, ante todo, el derecho inviolable a la vida que tiene todo ser humano inocente».

La praxis corriente, en cambio, se funda en la negación de la pertenencia de los embriones, y sobre todo de los embriones precoces, al número de los seres humanos. Esta negación ha sido subrayada en la ambigua noción de pre-embrión propuesta por la conocida embrióloga A. McLaren en 1986, noción acogida triunfalmente por el mundo para-científico, y que ahora se está abriendo camino también en el mundo médico. El uso de la noción de pre-embrión es ideológico e instrumental y parece tener como fin la justificación a posteriori, de una praxis manipuladora que de ningún modo se quiere abandonar.

En cambio, desde nuestro punto de vista, se debe reconocer la auténtica humanidad del embrión, aunque todavía no se vea plenamente desplegada su personalidad. Por esto, la obtención con técnicas artificiales de un embarazo a término no justifica ni la formación de un número excesivo de embriones ni su reducción mediante el aborto cuando se hayan implantado en número demasiado grande ni la previa selección eugenética ni su congelación.

Los defensores de la crio-conservación dicen que la congelación salva a los embriones frescos de la destrucción, cuando no se los puede transferir por dificultades surgidas o por exceso de número. Pero el salvamento sería auténtico si después se garantizara a cada embrión la posibilidad de reiniciar su camino de diferenciación y perfeccionamiento hacia la madurez y el nacimiento. Desgraciadamente, el limbo de vida en suspenso al cual los sujeta la congelación frecuentemente se transforma en antesala de la muerte. La misma pretendida inocuidad de la crio-conservación es desmentida, como se ha visto, por la realidad clínica. No tiene valor para cambiar este juicio la afirmación de que la pérdida de embriones es un hecho transitorio, ligado a las actuales imperfecciones de las técnicas, pero que mejorarán con el tiempo: no se pueden aplicar al hombre técnicas en fase experimental, antes de haberlas perfeccionado con los animales, y en consecuencia, no se pueden lícitamente crear surplus de embriones que ni siquiera se pueden conservar con suficiente margen de seguridad.

Finalmente la congelación, prescindiendo de la peligrosidad de la metodología para la integridad y la supervivencia del embrión, constituye en sí misma una lesión de la dignidad de la criatura humana y del derecho del embrión a desarrollar su teleología inmanente y de proceder con autonomía hacia su propio fin. La congelación bloquea el devenir de esta existencia y podría ser justificada -entramos en el campo de lo futurible- solamente si fuera el único medio para tutelar la subsistencia de una vida naciente que se encontrara accidentalmente en peligro, pero no ciertamente si es puesta directamente en peligro por nuestras insensatas manipulaciones. La destrucción de criaturas inocentes, inherente a ciertos procedimientos (fecundación extra-córporea y congelación, en particular), no puede ser el precio a pagar para hacer nacer otros, si no es en una óptica teleológico-utilitarista que privilegia sobre todo la obtención de un resultado; y que no atribuye al embrión precoz ningún valor, o un valor inferior al de un feto llegado a término, según la inaceptable idea de una gradualidad en el valor de las vidas humanas.

A la luz de estas reflexiones permanece dramática y actual la condena que la instrucción *Donum vitae* hizo de la congelación de embriones porque «aunque se haga para garantizar una conservación del embrión vivo -crio-conservación- constituye una ofensa al respeto que se debe a los seres humanos, en cuanto los expone a graves riesgos de muerte o de daño para su integridad física, los priva por lo menos temporalmente de la acogida y de la gestación materna y los pone en una situación susceptible de ulteriores ofensas y manipulaciones».

El Santo Padre, después de un llamamiento a la grave responsabilidad de los científicos, en el mismo discurso se dirige así a los juristas y a los gobernantes: «Mi voz se dirige también a todos los juristas para que se ocupen a fin de que los Estados y las instituciones internacionales reconozcan jurídicamente los derechos naturales del mismo surgir de la vida humana y además se hagan tutores de los derechos inalienables que los millares de embriones congelados han adquirido, intrínsecamente, desde el momento de la fecundación. Los mismos gobernantes no pueden substraerse a este empeño, para que desde sus orígenes se tutele el valor de la democracia, la cual hunde sus raíces en los derechos inviolables reconocidos a cada individuo humano».

¿Qué hacer con los embriones congelados?

Las actividades de manipulación de embriones y las aberrantes disposiciones legislativas que las consienten se inscriben en la mentalidad distorsionada que preside muchas prácticas de reproducción artificial. En particular, la fertilización *in vitro*, violando la inseparable conexión entre los gestos del amor encarnado de los esposos y la transmisión de la vida, oscurece el significado profundo del generar

humano. No es, por tanto, lícito producir embriones in vitro y muchos menos producirlos voluntariamente en número excesivo, de modo que sea necesaria la crio-conservación. Ésta parece ser la única respuesta razonable a la cuestión de la congelación embrional y en tal sentido el Santo Padre ha interpelado a los hombres de ciencia. Sin embargo, el modo antinatural en que estos embriones han sido concebidos y las antinaturales condiciones en que se encuentran, no pueden hacernos olvidar que se trata de criaturas humanas dones vivientes de la Bondad divina, creados a imagen del mismo Hijo de Dios. Se nos pide entonces cómo intervenir para salvar estas criaturas, resolviendo de modo éticamente aceptable el desagradable dilema.

Una vez que los embriones son concebidos in vitro, existe por cierto la obligación de transferirlos a la madre y solamente ante la imposibilidad de una transferencia inmediata se podrían congelar, siempre con la intención de transferirlos apenas se hayan presentado las condiciones. En efecto, el seno materno es el único lugar digno de la persona, donde el embrión puede tener alguna esperanza de sobrevivir, reanudando espontáneamente los procesos evolutivos artificialmente interrumpidos. También aquellos que -en contraste con la moral católica- considerasen justo recurrir a métodos extra-corpóreos no podrían eximirse de respetar ese mínimo ético que está constituido por la tutela de la vida inocente. Ni siquiera en caso de divorcio el marido podría oponerse a la petición de la esposa de recibir los embriones ya concebidos pues, una vez que la vida humana ha comenzado, el progenitor no tiene ningún derecho de oponerse a su existencia y desarrollo. El embrión, de hecho, no obtiene su derecho a existir de la común acogida de sus progenitores, de la aceptación de la madre o de una determinación legal, sino de su condición de ser humano. Hay que poner de relieve, por otra parte, que en un embarazo diferido, el significado de la procreación, en su compleja dinámica antropológica, es ulteriormente turbado y trastornado: la escisión artificiosa entre unión sexual (cuando ha tenido lugar) y concepción, ya drástica e inaceptable en las técnicas extra-corpóreas, se hace máxima en el caso de la implantación de un embrión crio-conservado.

Si no se puede encontrar a la madre, o ésta rechaza la transferencia, algunos autores, incluso católicos, han considerado la posibilidad de transferir los embriones a otra mujer. Se trataría de una adopción prenatal diferente de la maternidad sucedánea y de la fecundación heteróloga con donación de ovocitos: aquí no se daría una lesión de la unidad matrimonial ni un desequilibrio de las relaciones de parentesco pues el embrión se encontraría, desde el punto de vista genético, en una misma relación con ambos padres adoptivos. Los vínculos más intensos y profundos establecidos entre quien es adoptado antes de nacer y los padres adoptivos, tendrían que atenuar algunos problemas psicológicos que se observan en las adopciones tradicionales, mientras se exaltaría el sentido de la adopción como expresión de la fecundidad del amor conyugal y fruto de una generosa apertura a la vida, que lleva a la acogida en el seno de una familia de hijos privados de padres o abandonados, y sobre todo de los abandonados a causa de minusvalía o enfermedad.

La solución, sugerida como extrema ratio para salvar los embriones abandonados a una muerte segura, tiene el mérito de tomar en serio el valor de la vida, si bien frágil, de los embriones y de aceptar con valentía el desafío de la crio-conservación buscando limitar los nefastos efectos de una situación desordenada. Sin embargo, el desorden dentro del cual discurre la razón ética marca profundamente las tentativas mismas de solución. En efecto, no se pueden silenciar los graves interrogantes que provoca esta solución y, de modo particular, el temor a que esta singular adopción no logre substraerse a los criterios eficientistas y deshumanizantes que regulan la técnica de la reproducción artificial: ¿será posible excluir toda forma de selección, o evitar que se produzcan embriones en vista de la adopción? ¿Es imaginable una relación transparente entre los Centros que producen ilícitamente embriones y los Centros donde éstos serían y los Centros donde éstos serían lícitamente transferidos a madres adoptivas? ¿No se corre el riesgo de legitimar e incluso promover, inconsciente y paradójicamente, una nueva forma de cosificación y manipulación del embrión y, más en general, de la persona humana?

En el caso de los embriones congelados tenemos un ejemplo impresionante de los inextricables laberintos en los que se aprisiona una ciencia cuando se pone al servicio de intereses particulares y no del bien auténtico del hombre, únicamente al servicio del deseo y no de la razón. Por ello, frente al alcance de las cuestiones en juego -cuestiones de vida o de muerte- el pueblo cristiano siente con más fuerza que nunca la misión, que el Señor le confió, de anunciar el evangelio de la vida y se compromete,

junto con todos los hombres de buena voluntad, a responder a las problemáticas emergentes con soluciones incluso audaces, pero siempre respetuosas de los valores de las personas y de sus derechos nativos, sobre todo cuando se trata de los derechos de los débiles y de los últimos.

P. Maurizio FAGGIONI,

(Original publicado en L'Osservatore Romano, 23 de julio de 1996. Traducción de ARBIL)

Alternativas a la utilización de células madre embrionarias con vista a la medicina regenerativa y reparadora

Dr. **Justo** **Aznar**
Jefe del Departamento de Biopatología Clínica
Hospital Universitario de La Fe
Valencia

1. Conceptos Generales
 2. Alternativas a la utilización de células madre embrionarias
 1. Utilización de células madre de tejidos adultos
 2. Utilización de células somáticas adultas, tras conseguir que se transformen en células madre
 3. Utilización de células somáticas adultas para conseguir otras células y tejidos.
 3. Potenciales aplicaciones clínicas
 1. Reparación de tejidos por inclusión en los mismos o en el torrente circulatorio del paciente, de células madre de ese mismo tejido procedentes de otro sujeto.
 2. Reparación de tejidos por inclusión en los mismos de células madre adultas de otro tejido o de cordón umbilical.
 3. Células madre obtenidas de fetos abortados.
 4. Aplicaciones clínicas actuales
 5. Comentarios finales
- A. Conceptos Generales

Al iniciar una reflexión ética sobre la clonación terapéutica, creo que la primera puntualización que habría que hacer es que, como muy bien indica en una reciente publicación suya, el profesor de Biología Molecular de la Universidad de Murcia, LM Pastor, no se debería hablar de clonación terapéutica, atribuyéndole una valoración ética aceptable, oponiéndola a clonación reproductiva que sería rechazable. No existe, como algunos autores han subrayado, una clonación éticamente lícita y otra éticamente ilícita. Poner determinados adjetivos a la clonación para tratar de oscurecer su significado, puede que semánticamente responda al objetivo de contraponer el beneficio que los pacientes pueden obtener de ese hecho, en este caso la clonación, frente a una actitud obstaculizadora de la ciencia; pero considerando el hecho científico en si mismo, se aprecia claramente que clonar es siempre una acción reproductiva, independiente del fin que se le de al producto de tal reproducción, sea destruirlo al poco tiempo, como ocurre en la clonación terapéutica, o dejarlo crecer y nacer como sucede en el caso de la clonación reproductora. Es decir, parece que no se deberían marcar diferencias entre ambos tipos de clonaciones, y que lo que hay que hacer es valorar éticamente la clonación como tal, por lo que es muy importante seguir reflexionando sobre la realidad del sujeto clon, aunque esto, por el reducido tiempo de esta ponencia, no podamos hacerlo aquí hoy.

Lo que si parece razonable admitir, es que además de las incertidumbres de orden filosófico, antropológico y social, relacionadas con la clonación existen otras de carácter biológico, que oscuren, si cabe más, el juicio ético sobre la misma. Las recientes noticias sobre el prematuro envejecimiento de la oveja Dolly, manifestado especialmente por una artrosis en una de sus patas, han cubierto a la clonación de una nube de dudas que ha hecho que gran parte de los hombres de ciencia hayan expresado su reticencia sobre la misma. Es indudable, que el desconocimiento de los procesos de reprogramación epigenética, y del papel que estos puedan jugar en la coordinación genética del desarrollo morfológico del nuevo ser; no permite, por el momento, controlar los resortes biológicos necesarios para corregir las dificultades e incertidumbres que sobre la clonación, existen.

La reprogramación epigenética, en la clonación, se realiza en un breve plazo de tiempo, demasiado corto para que los genes contenidos en la célula donante del material genético puedan expresarse adecuadamente. En este sentido, Ian Wilmut, señala que, por el momento, no existe ningún dato científico la sobre la desregulación de los genes en la clonación humana que nos pueda dar luz sobre cómo estos procesos pueden influir en el desarrollo morfogenético del animal clonado. Por otro lado, las anomalías que se pueden producir en los animales clonados por esta causa, no pueden observarse en el núcleo de la célula donante, ya que no existen, ni parece que vayan a existir en un futuro inmediato, métodos que permitan examinar el estado epigenético completo del genoma. Es decir, se desconoce como puede influir la reprogramación epigenética en el producto de la clonación y también

como se pueden detectar estas anomalías en caso de que existan. Muchas dudas, para poder aplicar con seguridad estos procesos al hombre.

Además de ello, según el profesor Peter Millard, del St George's Hospital Medical School de Londres (BMJ 323, 805, 2001), la idea de que las células madre obtenidas por clonación serán genéticamente similares a las del adulto que ha proporcionado el material genético debe de ser revisada pues, como bien se sabe, los animales nacidos por clonación realizada por trasplante nuclear de material genético, no son exactamente idénticos a los animales de los cuales se ha obtenido el núcleo transplantado. Ellos heredan el DNA mitocondrial del ovocito enucleado, y la implicación que ésto pueda tener en el desarrollo de los embriones creados por este procedimiento no es bien conocida, especialmente si se tiene en cuenta que dentro de esta misma área, tampoco se conoce como pueden influir en el DNA mitocondrial los procedimientos técnicos utilizados en la clonación y, por tanto, no se puede saber en qué medida estos embriones podrán sufrir en su evolución biológica las alteraciones mitocondriales anteriormente comentadas. Es posible que una carga genética mitocondrial alterada pueda estar relacionada con los importantes problemas bioquímicos y morfológicos que se están detectando en los animales obtenidos por clonación (New Scientist 2001 May 19: 14-5), ya que las alteraciones de las mitocondrias podrían explicar algunos de ellos, pues no cabe olvidar que cuatro procesos bioquímicos esenciales para el organismo (el ciclo del ácido nítrico, la cadena respiratoria, la fosforilación oxidativa y la oxidación de los ácidos grasos) tienen lugar en las mitocondrias. Una alteración en cualquiera de estos sistemas podría producir serios problemas bioquímicos en los animales clonados, como pueden ser ceguera, defectos musculares, diabetes y sordera. También los componentes mitocondriales pueden mediar la apoptosis, lo que podría repercutir en procesos neurodegenerativos e incluso en desarrollos tumorales. Por otro lado, como la expresión fenotípica de estas alteraciones puede estar condicionada por factores ambientales, las enfermedades mitocondriales pueden permanecer ocultas en el recién nacido y no manifestarse hasta la edad adulta.

Por otro lado, tampoco el procedimiento técnico de la clonación, cuando se ha aplicado a humanos, no parece estar bien dominado, pues no hay que olvidar que para obtener los tres embriones que se consiguieron, en las experiencias recientemente publicadas, se utilizaron 71 óvulos, donado por 7 mujeres. Para el material genético se utilizaron fibroblastos dérmicos. La transferencia nuclear se aplicó a 19 óvulos, de los que se lograron más de 10 embriones, de los que tres se desarrollaron hasta un estadio de 6 células, muriendo, por tanto, los tres embriones antes de que se pudieran desarrollar en los mismas células madre útiles para la regeneración de tejidos.

Todo lo anterior apunta a la falta de rigurosidad científica del trabajo en el que se comunicó, hace unos días, la clonación de los tres embriones humanos ya citados, lo que ha propiciado que John Gearhart y Marc Peschansky, miembros del Consejo Científico del Journal of Regenerative Medicine, revista que publicó esta clonación de humanos, hayan dimitido del Consejo Editor, al estar en completo desacuerdo con la publicación de esas experiencias en una revista científica que se tilda de seria. En este sentido, John Gearhart, en una entrevista realizada estos días en la BBC, afirmaba que el trabajo había fallado y que por tanto las experiencias no se debían haber publicado. Esta visión científica es también compartida por el editor de Science y antiguo presidente de la Universidad Stanford, Donald Kenedy, quien en una entrevista en Newsday (5-XII-2001), afirmaba, que de la lectura de ese artículo había aprendido que sus resultados no constituyen ningún avance que pueda interesarnos. Igualmente Harold Varmus, anterior director de los Institutos Nacionales de la Salud de EEUU, escribió en esas mismas fechas, en el New York Times; que el estudio había supuesto un escaso progreso experimental y no aportaba ninguna idea nueva. Más aún, una investigadora de la propia firma farmacéutica (ACT) en donde se clonaron los tres embriones humanos, Tanja Diminko, en una entrevista realizada en Washington, con motivo de un Congreso sobre Medicina Regenerativa (Reuters, 3-XII-2001), afirmaba que sus colegas no habían tenido éxito en el intento de clonar un embrión humano. Se podría pensar, dice Diminko, que con el sistema experimental utilizado se podrían fabricar seres humanos, pero esta metodología solo parece servir para primates. Además añadía, "que los experimentos de clonación de embriones de primates comenzaron bien pero al final también fueron un desastre".

Todo parece movido más por intereses comerciales que científicos. En este sentido, Robert Goldsten, responsable científico de la Diabetes Research Foundation, concreta en una entrevista en el Boston Global (5-XII-2001) "si yo fuera responsable de una compañía farmacéutica, normalmente haría aquello que pudiera producirme beneficios. Y ésto es lo que, al parecer, se propusieron los responsables de la ACT al publicar la noticia.

Extrapolando estos razonamientos, es decir las incertidumbres biológicas que existen en relación al desarrollo de animales o humanos clonados, a los tejidos obtenidos a partir de células madre embrionarias, nos podemos preguntar ¿quién nos puede asegurar que no existirán las mismas incertidumbres cuando lo que se quiere obtener sean tejidos procedentes de células madre embrionarias?. Como indica Masdeu, antes de poder utilizar células madre embrionarias para intentar tratar enfermedades humanas deberíamos conocer los factores que regulan su reproducción, causan su diferenciación hacia el tipo de células deseadas y les permiten establecer conexiones fisiológicas con otras células, de modo que su crecimiento y actividad puedan ser regulados de modo conveniente. Sin tener este conocimiento la utilización de células madre de embriones humanos para tratar enfermedades es incierto. Por ello, estimo que no hay que olvidar que aunque estudios recientes han mostrado el potencial de diferenciación de las células madre embrionarias, las señales intracelulares que controlan la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células madre no han sido todavía bien identificadas. Los mecanismos intracelulares que regulan el destino de las células madre están también emergiendo; muchos de ellos incluyen segundos mensajeros, factores de transcripción nuevos y nuevas funciones de las telomerasas. La posibilidad de que una alteración en el número o plasticidad de las células madre pueda contribuir al envejecimiento y/o al desarrollo de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, sugerido por los recientes hallazgos en Dolly y otros animales, está por determinar, todo lo cual hace que se deba ser muy prudente con el manejo de células madre embrionarias como fuente de tejidos u órganos, con vista a la medicina reparadora.

Pero a nuestro juicio, cuando específicamente nos referimos a la clonación terapéutica, la intención de crear embriones humanos para después destruirlos agrava, si cabe aún más, la valoración ética negativa que merece la clonación sin ningún adjetivo, al convertirla en un medio por el que unos seres humanos son creados exclusivamente para provecho de otros. Un abuso de los más fuertes sobre los más débiles, una disposición de unos por otros, contraria a la igualdad ontológica y de derechos de todos los seres humanos. Así pues, destruir a unos seres humanos para salvar a otros parece algo contradictorio y opuesto a la pretendida finalidad humanitaria con que se quiere justificar la clonación terapéutica. Además, incrementaría el grado de desprotección en que poco a poco se ve envuelto el embrión humano, por lo que éste adquiriría un grado más de cosificación. Simplemente se le consideraría como un material biológico sujeto a las leyes del mercado o a intereses sanitarios personales o sociales. Como recientemente afirmaba, el profesor Herranz, director del Departamento de Bioética de la Universidad de Navarra y catedrático de Anatomía Patológica de ese centro educativo, ningún científico se atreve a negar hoy día que el cigoto humano sea un ser humano. El problema no está en el dato científico. Está en el rango ético que uno le asigne al embrión humano, en la política moral que se le aplique. Según la política de respeto, todo ser humano ha de ser reconocido y tratado como tal, por su dignidad humana intrínseca, que lo hace intangible, aunque sea diminuto y débil. Según una política de poder y utilidad, el ser humano tiene la dignidad que otros le conceden y nada más; son los parlamentos, los padres, los médicos, los investigadores, los filósofos, la sociedad en general, quienes le conceden o no dignidad y derechos humanos, quienes determinan desde cuando y hasta cuando es sujeto de esa dignidad. En este contexto de dignidad concedida por otros se negocia la dignidad del embrión humano, y se le desprové de ella cuando objetivos científicos, comerciales, o incluso de un pretendido humanitarismo, lo aconsejan. Como afirmaba Kant, el hombre es un fin absoluto, que nunca puede utilizarse como medio, por muy excelentes que parezcan los fines. Principio que mutatis mutandi puede ser aplicado al embrión humano.

B. Alternativas a la utilización de células madre embrionarias

Pero, ¿se podría decir que esta consideración ética negativa para utilizar células embrionarias humanas para el tratamiento de diversos e importantes enfermedades degenerativas y metabólicas, dentro del contexto de la medicina reparadora, supone frenar la investigación médica en este terreno?. ¿Se podría decir que los que se oponen a la clonación terapéutica, entre los que me encuentro, están frenando el desarrollo científico, cómo frecuentemente suele manifestarse en algunos medios de comunicación social?. De ninguna manera. Cuando se planteó hace unos años la conveniencia, de construir la autovía de Valencia a Madrid, no se puso por nadie en duda su necesidad para el desarrollo de esta Comunidad, lo único que a algunos les parecía conveniente era que su trazado tratara de preservar la Hoces del Cabriel, que respetara la naturaleza; de ninguna manera nadie se opuso a su construcción, sabiendo el impacto que ello podía tener en el desarrollo económico-social de esta parte del país. No se trataba de no construir la autovía, sino de encontrar un trazado alternativo adecuado. Pues,

con la utilización de células madre ocurre otro tanto. No se busca en ningún caso frenar el desarrollo de la medicina reparadora, no se trata de privar a los pacientes del indudable bien que supone el poder encontrar un remedio eficaz para sus dolencias, lo que se quiere encontrar es una alternativa a la utilización de células madre embrionarias, y ésto es lo que brevemente vamos a repasar ahora.

Indudablemente, la alternativa al uso de células madre embrionarias es utilizar células madre de cordón umbilical, de placenta o incluso de abortos espontáneos. Pero sin duda, la fuente de células madre con mayores posibilidades clínicas en un futuro inmediato, son las células madre de tejidos adultos. Por ello, vamos a referirnos a algunos de los últimos resultados sobre esta materia, como base objetiva para propiciar la investigación y uso de las mismas, en detrimento de las células madre obtenidas de embriones.

1. Utilización de células madre de tejidos adultos

Hace ya casi una década se pudo demostrar la posibilidad de transformar células madre de diversos tejidos adultos en células de varios linajes de su mismo tipo celular (Proc Natl Acad Sci 89; 8591, 1992/Science 255; 1717, 1992/Proc Natl Acad Sci 94; 14832, 1997). A partir de entonces dos descubrimientos han marcado el desarrollo sobre el conocimiento y utilización de las células madre de tejidos adultos, y han abierto el camino para su uso potencial en un amplio abanico de enfermedades. El primero, fue comprobar que las células madre de algunos órganos adultos mostraban mucha más plasticidad de lo que en principio se creía, pudiendo incluso transformarse en células madre multipotentes (Proc Natl Acad Sci USA 94; 4080, 1997/Science 279; 1528, 1998 / Neurosurgery 48; 2-16, 2001). El segundo, fue que las células madre se detectaron también en órganos tales como cerebro y músculo, que previamente se creía que carecían de ellas, y que podían cultivarse indefinidamente y después dirigir su diferenciación hacia células del tejido de origen u otro distinto (Proc Natl Acad Sci 94, 4080, 1997). En efecto, en 1997 Eglitis y col (Proc Natl Acad Sci USA 94; 4080; 1997), consiguen generar células nerviosas a partir de células madre de médula ósea, hecho que también consiguieron más tarde otros científicos. También se consiguió obtener, a partir de médula ósea, células musculares (Science 279; 1528, 1998). En enero de 1999 el grupo de Vescovi (Science 283; 534, 1999) cultivan y transforman células madre nerviosas de rata en células sanguíneas y en noviembre de 2000, el propio grupo de Vescovi también consigue la transformación de células madre nerviosas de ratones en células del músculo esquelético. A partir, o a la vez, de estas experiencias, otras muchas han confirmado en estos dos últimos años la posibilidad de obtener células de distintos tejidos a partir de células madre del propio tejido o de otro distinto. Resumimos seguidamente algunas de las últimas publicaciones sobre esta materia

1. Células madre de médula ósea se pueden transformar en células endoteliales. Blood 92; 362-7, 1998.
2. Células madre de médula espinal pueden generar neuronas. J Neuroscience 20; 8727-35, 2000. J Neuroscience 19; 5420, 1999.
3. Células de médula ósea de rata pueden transformarse en células neuronales productoras de dopamina. Hum Gene Ther 10; 2539-49, 1999.
4. Células madre nerviosas de ratón y humanas pueden transformarse en células de tejido muscular esquelético. Neuroscience 3; 982-91, 2000.
5. Células madre nerviosas adultas de ratón, pueden transformarse en una gran variedad de células de otros: corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, sistema nervioso, músculo y otros tejidos. Science 288; 1660-63, 2000.
6. Células madres precursoras de oligodendrocitos pueden convertirse en potentes células madre nerviosas. Science 289; 1754-7, 2000.
7. Células madre de piel de ratones pueden transformarse en células neuronales, musculares y células de tejido graso. Nature Cell Biology 3; 778-84, 2001. Cell 104; 233-45, 2001. Cell 102; 451-61, 2000.
8. Células madre humanas de páncreas pueden transformarse en células secretoras del factor 1 promotor de insulina. Diabetes 49; 1671-80, 2000.
9. Células madre de pulpa dental pueden transformarse en distintos tipos celulares de tejido dental. Proc Nat Acad Sci 97; 13625-30, 2000.
10. Células madre gastrointestinales pueden transformarse en distintos tipos de células epiteliales. Int J Exp Patho 81; 117-43, 2000.
11. Células madre de médula ósea pueden transformarse en neuronas "in vivo". Science 290; 1779-80, 2000.

12. Células madre mesenquimales pueden trasplantarse al útero de oveja y diferenciarse hacia otros tipos celulares: *Nature Med* 6; 1282-86, 2000. O a células óseas o de tejido adiposo. *J Biol Chem* 275; 9645-52, 2000.
13. Células madre de médula ósea se pueden transformar en células hepáticas. *Science* 284; 1168-70, 2000. *Nature Med* 6; 1229-34, 2000. *Hepatology* 32; 11-16, 2000.
14. Células madre de médula ósea se pueden transformar en neuronas. *Exper Neurol* 164; 247-56, 2000. *Neurosci Res* 61; 364-70, 2000.
15. Se pueden obtener hepatocitos de células madre adultas de otros tejidos. *Nature* 406; 257, 2000.
16. Células madre de tejido nervioso se pueden convertir en células musculares. *Nature* 412; 736-39, 2001.
17. Se obtienen células madre de tejido adulto de cadáveres. *Nature* 411, 42-43, 2001.
18. Diferenciación de células NT2 (cultivos de células humanas derivadas de teratocarcinomas) en células neuronales capaces de producir dopamina, lo que podría servir para trasplante en pacientes con Parkinson. *Brain Research* 912; 99-104, 2001.
19. Células madre del hígado se pueden transformar en células cardíacas cuando se inyectan en ratones. *Amer J Pathol* 158; 1929-35, 2001.
20. Células madre de tejido graso pueden cultivarse y transformarse en cartilago, músculo, hueso y el propio tejido graso. *Tissue Engineering* 7; 211-28, 2001.
21. Células madre de médula ósea pueden diferenciarse en células de muy diversos tejidos. *Blood* 98; 2615-25, 2001.
22. Células madre de médula ósea pueden formar células renales. *J Pathol* 195; 229-35, 2001.
23. Células madre adultas humanas y animales pueden cultivarse y servir de base para obtener una fuente prácticamente ilimitada de células madre útiles para tratamientos clínicos. *Nature Immun* 2; 172-80, 2001.
24. Células madre de placenta, obtenidas después del parto, se han podido transformar en células de hueso, tejido nervioso, cartilago, sangre, músculo, tendón y vasos sanguíneos. (<http://www.cpf.or/AnthroGenDiscovery.htm>).

Con independencia de las consideraciones anteriores, conviene tener en cuenta, que una de las dificultades importantes para la más amplia utilización de las células madre de tejidos adultos es la dificultad de obtenerlas, dado su escaso número. Sin embargo el pasado agosto (*Nature* 412; 736-39, 2001), un equipo de científicos australianos comunicó que habían aislado una muestra extremadamente pura de células madre adultas de tejido nervioso a partir de células de ratón, consiguiendo un 80% de pureza; importante avance si se tiene en cuenta que la pureza hasta ahora conseguida no superaba el 5%.

Aunque todas las experiencias anteriormente comentadas apoyan la posibilidad de que las células madre obtenidas del tejido adulto puedan desarrollarse hacia células de diferentes tejidos, la formación de tejidos u órganos completos a partir de estas células madre aparece como una posibilidad mucho más remota, según comenta Michel Selton, de la Universidad de Toronto, y experto en estas materias (*The Lancet* 356; 1500, 2000). En general, se puede decir que cuando se cultivan células madre se obtiene una masa celular amorfa del tipo de células cultivado. Para intentar crear estructuras similares a los tejidos, que sería el primer paso para la creación de órganos nuevos, parece necesario, que las células crezcan sobre una matriz externa sobre la que las células que se van generando puedan ordenarse. En relación con ello Patrick Stayton, de la Universidad Washington en Seattle, ha cultivado sobre una matriz de laminina, células madre, consiguiendo que se alineen a lo largo de estas fibras formando una estructura muy similar a la del miocardio (*Lancet* 356; 1500, 2000). Este podría ser el primer paso para la consecución de tejido cardíaco, pero todo ello está aún muy distante de la posibilidad de conseguir órganos completos.

2. Utilización de células somáticas adultas, tras conseguir que se transformen en células madre

Con respecto a la posibilidad de transformar, desdiferenciándolas, células somáticas adultas hasta células madre, que posteriormente puedan ser cultivadas para obtener células de su propio tejido o de otro, las experiencias son mucho más reducidas. Sin embargo, en el Congreso de la Sociedad Británica de Fertilidad, celebrado el 23 de febrero de 2001 se comunicó por James y su grupo, de la firma comercial PPL Therapeutics, en la que participa también el Instituto Roslin, que habían logrado transformar células adultas de piel de vaca en células madre multipotentes, y posteriormente obtenido de

ellas células de músculo cardiaco. Según sus autores, estas experiencias podrían aplicarse para la creación de tejidos, y los primeros ensayos clínicos podrían iniciarse dentro de unos 4 años.

3. Utilización de células somáticas adultas para conseguir otras células y tejidos.

Con respecto a la posibilidad de conseguir a partir de células somáticas adultas, sin transformarlas a células madre, células de otro tejido, también las experiencias son mínimas, pero igualmente el 27 de febrero de 2001, en la Reunión de la Sociedad Americana de Investigación Ortopédica, celebrada en San Francisco, un equipo de la Universidad Duke, dirigido por Guilak y Erickson, presentó resultados de su trabajo, demostrando la posibilidad de obtener condrocitos (células de cartílago) a partir de adipocitos humanos (grasa) obtenidos de restos de liposucción. Además también consiguieron cultivar los condrocitos sobre una matriz tridimensional, obteniendo una estructura similar al tejido cartilaginoso, lo que sin duda puede ser un paso de gigante para la consecución de cartílagos. Este podría ser el primer paso para la solución de lesiones de cartílagos de pacientes utilizando su propia grasa.

C. Potenciales aplicaciones clínicas

1. Reparación de tejidos por inclusión en los mismos o en el torrente circulatorio del paciente, de células madre de ese mismo tejido procedentes de otro sujeto.

En diversas experiencias se ha comprobado que las células madre de un determinado tejido pueden unirse a ese mismo tejido dañado y diferenciarse hacia células adultas sanas, tanto cuando se inyectan directamente en el tejido, como cuando se introducen indirectamente a través del sistema circulatorio (Science 290; 1479, 2000). Por el momento, nadie conoce exactamente cual es el mecanismo por el que las células madre reconocen al tejido dañado y llegan hasta él; pero sin duda, esta capacidad puede aprovecharse para reconstruir tejidos lesionados, o incluso para transportar diversos medicamentos hasta ellos. Recientemente se han realizado diversas experiencias en esta área experimental. En efecto, se ha comprobado que células madre nerviosas cultivadas se pueden transplantar al sistema nervioso central en donde se diferencian hacia neuronas maduras (Nature 402; 390, 1999). Lo mismo se ha conseguido con células de músculo, que trasplantadas a un tejido muscular dañado, se transforman en células musculares adultas sanas fusionándose con las originales dañadas y regenerándose (J Cell Biol 144; 1113, 1999). En septiembre de 2001, en el Congreso de la Sociedad Americana de Ciencias Neurológicas, celebrado en Nueva Orleans, se presentaron varias comunicaciones relacionadas con este tema. Así, Jeffrey Kocsis, de la Universidad de Yale, mostraba que en lesiones experimentadas de la médula espinal, tras inyectar células madre nerviosas cerca de la lesión, las células dañadas se recubrían de nuevo de mielina, recuperando en parte su función. También Jeffrey Rothstein de la Universidad Johns Hopkins de Baltimore, comunicó en ese mismo Congreso, que las células madre pueden emigrar a lo largo de la médula espinal. En este sentido, e igualmente en el mismo Congreso, Barbara Tate, del Hospital Infantil de Boston, presentó unas experiencias en las que inyectaba a ratas, en las que se había provocado un Alzheimer experimental, grupos de células madre, en la parte opuesta de su cerebro, comprobándose que las células madre inyectadas se desplazaban hasta la otra parte del cerebro, la lesionada, depositándose sobre la placa de Alzheimer. Es decir, pudieron comprobar que las células madre de tejido adulto tienen la posibilidad de desplazarse hacia la zona dañada y de depositarse en ella.

En la LXXIII Reunión Anual de la Asociación Americana del Corazón celebrada en Nueva Orleans en noviembre de 2001, un equipo del hospital Bichet de París, dirigido por Philippe Menache, presentó la primera experiencia clínica de trasplante autólogo de mioblastos realizado en un paciente de 72 años con isquemia cardiaca por una coronariopatía. Los mioblastos se cultivaron en el laboratorio durante 2 semanas transplantándolos a continuación al paciente. Al mes se comprobó que la situación clínica del mismo había mejorado objetivamente, seguramente por reposición a partir de los mioblastos transplantados de las células cardiacas dañadas (Lancet 357; 279-80, 2001). Experiencias similares se han realizado por otros autores (J Cell Biol 150; 1085-1100, 2000. Nature 401; 390-4, 199. Circulation 102; III 210-13, 2000. Ann Thorac Surg 71; 1724-33, 2001). Y más recientemente se ha dado otro importante paso para tratar a los pacientes con infarto, al comprobar que su tejido cardiaco contiene células madre que, adecuadamente estimuladas, pueden crecer y reparar el miocardio lesionado (N Engl J Med 344; 1750-7, 2001).

Esta posibilidad de que las células madre pueden trasladarse a los sitios en donde existen tejidos lesionados, hace que las mismas hayan podido utilizarse también para transportar fármacos hasta diversos tejidos patológicos o lesionados, según se comprueba en unas recientes e interesantísimas

investigaciones de Karen Aboody, del Hospital Infantil de Boston (Proc Natl Acad Sci USA 97; 12846, 2000) en las que inserta en células madre un gen capaz de reducir diversos tipos de tumores. Inyectando estas células madre portadoras del gen en distintos lugares del cerebro de ratas, demuestra que las células madre inyectadas emigran hacia el tumor, lo rodean y eliminan un gran número de sus células patológicas, disminuyendo así el tamaño del mismo.

2. Reparación de tejidos por inclusión en los mismos de células madre adultas de otro tejido o de cordón umbilical.

En los dos últimos años se han realizado abundantes experiencias en este terreno. Vamos a comentar algunas de ellas. Paul Sanberg presentó en febrero de 2000, en la Reunión Anual de la Asociación Americana para el Avance de las Ciencias, experiencias que demostraban que es posible regenerar tejido nervioso deteriorado por un ictus, cuando células de cordón umbilical son inyectadas a los animales lesionados por vía circulatoria. Recientemente también se ha publicado (Nature Med 6; 1282, 2000) que las células madre de médula ósea se pueden transplantar a fetos de oveja y allí diferenciarse en una gran variedad de tejidos. Más recientemente, en la LXXIII Reunión anual de la Asociación Americana del Corazón, celebrada en Nueva Orleans en noviembre de 2001, un equipo de cirugía cardíaca de la Universidad McGill de Montreal, dirigido por Ray Chan, comunicó que si células madre de médula ósea de rata se inyectan directamente en el corazón de estos animales, se pueden convertir en células de músculo cardíaco; ésto lo comprobó en 20 de los 22 animales utilizados. En diciembre de 2000, se publicaron dos interesantísimos trabajos en Science, que demuestran que células madre de médula ósea implantadas en animales de experimentación se pueden transformar en neuronas. En el primero de ellos (Science 290; 1775, 2000), el equipo de Helen Blau, inyecta células de médula ósea marcadas en ratones adultos y varios meses después comprobaron que algunas de esas células marcadas pueden generar proteínas neuronales desarrolladas en el propio tejido nervioso central del animal trasplantado. La generación de estas células se constata al cabo de 1 a 6 meses de realizado el trasplante de médula. También, Eva Mezey y su equipo (Science 290; 1779, 2000), demuestraban que cuando se inyectan, en las debidas condiciones experimentales, células de médula ósea, éstas pueden emigrar al cerebro y diferenciarse en células, que como en el trabajo anterior, también son capaces de generar proteínas específicamente neuronales. Este trabajo, como el anterior, abre la posibilidad de que células de médula ósea, fáciles de obtener, puedan constituir una fuente alternativa de neuronas en pacientes con enfermedades neurodegenerativas o con lesiones del sistema nervioso central. También en diciembre de 2000, en la 42 Reunión de la Sociedad Americana de Hematología, celebrada en San Francisco, un equipo de biología molecular del Instituto Nacional de la Salud de EEUU, informó que habían conseguido regenerar células cardíacas en el micocardio lesionado de ratones, trasplantándoles células madre de médula ósea. Igualmente, Michel Rathbone de la Universidad Canadiense Mc Master, comunicaba en agosto de 2001 (Edmonton Sun VIII-15-2001) que habían conseguido regenerar, en el 100% de los casos, células nerviosas de médula espinal, trasplantando células madre intestinales en el tejido nervioso dañado de animales de experimentación. Es decir, en todas las experiencias anteriores se demuestra la posibilidad de utilizar células madre de tejidos adultos, que pueden ser inyectadas en distintos órganos, como corazón, músculos, hígado, pulmón o intestino, y transformarse in situ en células de esos tejidos (Science 288; 1660, 2000).

Otras experiencias que resumimos a continuación, también abundan en este mismo sentido.

1. Células madre endoteliales pueden utilizarse para angiogenesis. Science 275; 964-7, 1997.
2. Células madre de médula ósea de rata pueden emigrar hasta zonas del cerebro dañadas y allí transformarse en astrocitos (células nerviosas). Proc Natl Acad Sci 96; 10711-6, 1999.
3. Células madre adultas de rata de tejido nervioso pueden servir para reparar tejido nervioso dañado en una situación experimental parecida al Parkinson. Proc Natl Acad Sci 96; 7029-34, 1999.
4. Células madre adultas de tejido nervioso pueden emigrar hasta la retina y allí transformarse en células similares a las de ese órgano. Mol Cell Neurosciences 16; 197-205, 1999.
5. Células adultas de cerebro pueden servir para reparar tejido nervioso dañado. Nature 405; 951-5, 2000. Nature 405; 892-3, 2000.
6. Células madre del conducto pancreático humano forman islotes pancreáticos capaces de segregar insulina. Proc Nat Acad Sci 97; 7999-8004, 2000.
7. Tratamiento de diabetes utilizando células madre pancreáticas. Nature Med 6; 278-82, 2000.

8. Células madre sanguíneas de cordón umbilical de ratón mejoran a ratones con enfermedad de Huntington. *Am J Clin Pathol* 114, 4, abst 89, 2000.
9. Células madre de médula ósea de ratón, inyectadas en el torrente circulatorio, se dirigen hacia zonas dañadas del cerebro y ahí pueden generar neuronas. *Science* 290; 1775-79, 2000.
10. Células madre sanguíneas de cordón umbilical de ratón mejoran a ratones con de esclerosis amiotrofica bilateral en ratones. *J Med* 31; 21-31, 2000.
11. Células madre sanguíneas de cordón umbilical de ratón mejoran a ratones con enfermedad de Alzheimer. *Modern Pathol* 14; 207A, 2001.
12. Células madre nerviosas incrementan el número de células neuronales formadoras de dopamina en ratones. Posible aplicación en pacientes con Parkinson. Congreso de la Sociedad Japonesa de Neurología. Okayama. Octubre 2001.
13. Se muestra la capacidad que células madre nerviosas tienen de emigrar hacia la zona lesionada. *Neuron* 28; 385-97, 2001.
14. Implantación de células madre de médula ósea en tejido cardiaco isquémico favorecen la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos nuevos) y favorecen la recuperación del tejido cardiaco lesionado. *Circulación* 104; 1046, 2001. *Cell* 105, 369-77, 2001. *J Clin Invest* 107; 1395-402, 2001. *Nature* 410; 701-5, 2001. *Nature Med* 7; 430-6, 2001.
15. Células madre de médula ósea mejoran la función cerebral cuando se administran a ratas con isquemia cerebral. *Stroke* 32; 1005-011, 2001. *Cell Transplant* 10; 31-40, 2001.
16. Estimulando la producción de células madre de médula, se comprueba que se puede reparar el tejido cardiaco lesionado en ratones. *Proc Nat Acad Sci* (in press).
17. Células madre de cordón umbilical mejoran ratones transgénicos con enfermedad de Huntington. *J Med* (in press).

3. Células madre obtenidas de fetos abortados.

También se pueden obtener células madre de fetos abortados. Así, en febrero de 2000, Paul Sanberg, de la Universidad del Estado de Florida, presentó en la Reunión Anual de la Asociación Americana para el Avance de las Ciencias, experiencias demostrando que las células madre procedentes de cordón umbilical de fetos abortados, tratadas adecuadamente con ácido retinóico y hormonas de crecimiento, e inyectadas en el sistema sanguíneo de ratas en las que se había provocado un ictus, favorecían su recuperación.

D. APLICACIONES CLINICAS ACTUALES

Si en el apartado anterior se han presentado algunas experiencias de tipo general que sugieren que las células madre de tejidos adultos van a poder ser aplicadas en la práctica clínica en un futuro próximo, en éste se recogen diversas áreas en las que su utilización es ya una realidad terapéutica. Dada la multiplicidad de datos, únicamente se enumerarán algunos de ellos. Así, células madre de tejidos adultos se han aplicado ya con finalidad terapéutica en:

1. Tumores cerebrales. *Cancer Invest* 18, 492-493; 2000.
2. Meduloblastomas y glioblastomas. Con supervivencia de más de 34 meses en los primeros y más de 4 años en los segundos. *J Neurooncol* 44; 147-153, Sept., 1999.
3. Gliomas malignos recurrentes y meduloblastomas en niños, obteniéndose largos periodos de supervivencia libres de enfermedad. *Pediatr Transplant* 1; 87-95; 1999.
4. Neuroblastomas. *J Clin Oncol* 17; 3216-3220, 1999.
5. Neuroblastoma metastásico en niños. *Baillieres Best Practice Research in Clinical Haematology* 12; 247-259, 1999.
6. Retinoblastoma deseminado recurrente. Una segunda remisión de más de 4 años. *Bone Marrow Transplant* 27; 653-655, 2001.
7. Retinoblastoma metastásico. Una segunda remisión de más de 4 años. *Cancer* 89; 2117-2121, 2000.
8. Cáncer de ovario. *Ann Intern Med* 133; 504-515, 2000.
9. Epitelioma ovárico. *Sem Oncol* 25; 349-355, 1998.
10. Cáncer de testículo. *J Clin Oncol* 18; 3346-3351, 2000. *Int J Urol* 7; 77-82, 2000.
11. Sarcoma de partes blandas. *J Clin Oncol* 18; 3643-3650, 2000.
12. Tumores mesenquimatosos malignos. *Bone Marrow Transplant* 26; 627-632, 2000. *Biol Blood Marrow Transplan* 6; 496-505, 2000. *Blood* 96; 2385-2390, 2000. *Blood* 95; 2169-2174, 2000. *J Clin Oncol* 18; 307-316, 2000.

13. Mieloma múltiple y leucemias. Utilizando células madre de cordón umbilical. *N Engl J Med* 344; 1815-1822, 2001. *Intern Med* 40; 471-474, 2001. *Bone Marrow Transplant* 27; 1101-1103, 2001. *Br J Haematol* 112; 981-987, 2001. *Leuk Res* 25; 267-270, 2001. *N Engl J Med* 344; 175-181, 2001. *Semin Oncol* 27; 524-530, 2000. *Br J Haematol* 110; 887-893, 2000. *J Clin Oncol* 18; 3256-3261, 2000. *Exp Hematol* 28; 1096-1104, 2000. *Stem Cells* 18; 343-341, 2000.
14. Linfomas no-Hodgkin. *Intern Med* 40; 471-474, 2001. *J Clin Oncol* 18; 332-339, 2000. *Bone Marrow Transplan* 26; 497-503, 2000. *N Engl J Med* 343; 750-758, 2000. *J Clin Oncol* 17; 2044-2049, 1999.
15. Enfermedades autoinmunes (Esclerosis múltiple, lupus eritematoso, artritis reumatoide juvenil y artritis reumatoide). Mejorías objetivas obtenidas tras trasplante de células madre adultas autólogas.
16. Escleromixedema. *Arch Dermatol* 137; 1071-1072, 2001.
17. Esclerosis múltiple. *Neurology* 57; 62-68, 2001.
18. Enfermedad de Cronh. *Reuters Health*, Agosto 13, 2001.
19. Artritis reumatoide. *Arthritis Rheum* 44; 754-760, 2001.
20. Lupus eritematoso. *Arthritis Rheum* 44; 728-731, 2001.
21. Lupus eritematoso en niños. *Lancet* 356; 701-707, 2000.
22. Policondritis. *Arthritis Res* 2; 327-336, 2000.
23. Citopenias autoinmunes. *Blood* 96; 3272-3275, 2000.
24. Otras enfermedades autoinmunes. *Stem Cells* 17; 366-372, 1999. *Cancer Treat Res* 101; 157-184, 1999. *Rheumatology* 38; 767-772, 1999. *Rheumatology* 38; 773, 1999. *Gut* 46; 869-872, 2000. *J Clin Immunol* 20; 1-9, 2000.
25. Inmunodeficiencias. Utilizando células madre de médula ósea. *Blood* 96; 1239-46, 2000. Utilizando células madre de un banco de cordones umbilicales. *J Pediatr* 138; 570-3, 2001.
26. Anemias. Anemia de células falciformes (sickle cell), utilizando células madre de cordón umbilical de un hermano. *Oncol* 22; 437-400, 2000. Anemia sideroblástica por trasplante alogénico de células madre de médula ósea. *Br J Haematol* 113; 938-9, 2001. *Ann Neurol* 49; 222-9, 2001. Anemia en macroglobulina de Waldenstrom, por trasplante alogénico de células madre de médula ósea. *Bone Marrow Transplant* 27; 1027-9, 2001. Anemia aplástica severa, por trasplante alogénico de células madre de sangre periférica. *Ther Apher* 5; 54-57, 2001.
27. Trombocitopenia congénita. Por trasplante alogénico de células madre de sangre periférica. *Bone Marrow Transplant* 26; 571-2, 2000.
28. Enfermedades virales crónicas. Trasplante alogénico de células madre de sangre periférica. *Bone Marrow Transplant* 26; 805-8, 2000. *Lancet* 356; 223-3, 2000
29. Enfermedades de los huesos y cartilagos. Trasplante de condrocitos autólogos. *Cell Trasplant* 10; 203-208, 2001. Trasplante alogénico de células mesenquimales de médula ósea en niños con osteogénesis imperfecta. *Nat Med* 5; 309-13, 1999.
30. Alteraciones corneales. Trasplante alogénico de células madre corneales obtenidas de cultivo. *Cornea* 29; 488-94, 2001. Trasplante de células madre de líquido amniótico. *Cornea* 20; 354-61, 2001. *Br J Ophthalmol* 85; 567-75, 2001. Trasplante alogénico de células madre corneales. *Br J Ophthalmol* 85; 604-9, 2001
31. Trasplante alogénico de células madre conjuntivales. *Ophthalmology* 180; 1126-33, 2001. *Cornea* 19; 421-6, 2000. Trasplante autólogo de células madre corneales. *N Engl J Med* 340; 1697-703, 1999. *N Engl J Med* 343; 86-93, 2000. Enfermedades hepáticas; trasplante alogénico de células madre hepáticas tras trasplante hepático. *Blood* 96; 3997-99, 2000.
32. Amiloidosis primaria. Trasplante autólogo de células madre de sangre periférica. *Drugs* 9; 2343-50, 2000.
33. Infarto de miocardio. Regeneración del tejido cardiaco lesionado por: Trasplante autólogo de células madre de médula ósea. *Dtsch Med Wochenschr* 126; 932-8, 2001.
34. Stroke. *Neurology* 55; 565-9, 2000. *Neurosurgery* 49; 586-92, 2001.
35. Terapia Génica Trasplante autólogo de células madre de médula ósea genéticamente modificadas en inmunodeficiencia severa combinada (SCID)-X1.

COMENTARIOS FINALES

A la vista de todas estas experiencias parece indudable que las células madre adultas representan una adecuada alternativa a la utilización de células madre embrionarias, con vista a la regeneración y reparación de tejidos. Incluso más, algunos autores (S Hall, *Technology Review*, noviembre 2001), sugieren que las células madre adultas, con independencia de criterios éticos, es decir

desde un punto de vista estrictamente biomédico, son superiores a las células madre embrionarias para su uso en medicina, ya que tienen gran versatilidad biológica y son capaces de diferenciarse en muchos más tipos de células de lo que nadie había pensado. Aunque ciertamente tienen menor capacidad de diferenciarse que las células madre embrionarias, son más seguras y parecen mejor programadas para lograr precisamente lo que se busca en cada caso determinado. Como comenta el autor, "en el implacable crisol de los ensayos clínicos, donde las posibilidades terapéuticas se enfrentan a la variable realidad del cuerpo humano, las células madre adultas ya están siendo puestas a prueba, mientras que para empezar a usar células madre embrionarias en seres humanos faltan quizás de 3 a 5 años".

Por otro lado, según Darwin J Prockop, de la Universidad de Tulane, las células madre adultas pueden ser más adecuadas que las embrionarias de cara a la medicina reparadora, pues forman parte de un sistema natural de regeneración, lo que se ha demostrado porque cuando un tejido resulta dañado células madre de la médula ósea emigran en grandes cantidades hacia la zona lesionada con finalidad reparadora.

En esta misma línea merece la pena recoger los comentarios que, en una reciente revisión publicada en el *British Medical Journal* (322, 29-32, 2001), se hacen refiriéndose al tratamiento de la diabetes. En ella se indica que la utilización de células madre adultas de los islotes pancreáticos, se apunta como el tratamiento de elección para los pacientes diabéticos en los próximos diez años, ya que, a juicio de los autores, tienen indudables ventajas sobre las células madre embrionarias.

Finalmente es posible, que las células madre mesenquimales puedan ofrecer una ventaja adicional sobre las células madre embrionarias, ya que al parecer aquellas están desprovistas de los marcadores moleculares que desencadenan el rechazo inmunológico, incluso parecen capaces de inhibir la propia respuesta inmunológica. Si esto se confirmara, se podría disponer de una fuente de células madre universal, sin que fuera necesario utilizar las del propio paciente.

Estas dudas biomédicas sobre la utilización de células madres embrionarias, se extiende también al campo comercial. Así, David Greenwood responsable financiero de la compañía californiana Geron, una de las pioneras en células madres embrionarias y rival de Advanced Cell Technology (ACT), opina: "En general se puede decir que por razones éticas y comerciales las compañías de biotecnología están centrando sus investigaciones más en las células madre obtenidas de tejido adulto, que en las células madre embrionarias. Martin Edwards, director ejecutivo de ReNeuron, comenta que, científicamente hablando, la clonación terapéutica podría funcionar, pero hay grandes dudas acerca de si podría llegar a ser un negocio rentable, opinión que comparte Michael Ruhl, director ejecutivo de la compañía alemana de biotecnología Cardion, quien aún va más allá al afirmar que: "cuestiones éticas aparte, no hay ninguna posibilidad de que la utilización de células madre embrionarias pueda llegar a ser rentable" (DM 18-XII-2001). También Michael Lytton, del Oxford Bioscience Partners, un experto en inversiones en el área de la biomedicina, en un conferencia presentada en el Congreso sobre Medicina Reparadora, celebrado en Washington en diciembre de 2001, opina que las dificultades tecnológicas, las incertidumbres políticas, los problemas sobre patentes y otras dificultades, hacen que sea muy improbable que terapéuticas derivadas de células madre embrionarias puden introducirse en el mercado farmacéutico (AP, 4-XII-2001).

Creo por tanto, que existen grandes posibilidades para poder ayudar a los pacientes que lo requieran sin tener que recurrir a la destrucción de embriones humanos, como consecuencia de la utilización de células madre embrionarias. Las células madre adultas y, muy especialmente las células madre mesenquimales, pueden constituir una verdadera alternativa a las células madre embrionarias con vista a la medicina regenerativa y reparadora en este siglo XXI.

H. Senadora
LEONOR SERRANO DE CAMARGO
H. Senadora

Y Honorables Senadores Miembros de la Comisión Sexta Constitucional del Senado de la República

EDGAR ARTUNDUAGA SÁNCHEZ
GERMÁN HERNÁNDEZ AGUILERA
MARÍA ISABEL MEJÍA MARULANDA
JOSÉ ÁLVARO SÁNCHEZ ORTEGA
JOSÉ RAMIRO LUNA CONDE
CARLINA RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ
GUILLERMO CHÁVEZ CRISTANCHO
LUIS EMILIO SIERRA GRAJALES
LUIS ALBERTO GIL CASTILLO
CARLOS MORENO DE CARO
SAMUEL MORENO ROJAS
GABRIEL ACOSTA BENDECK