APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LAS CÉLULAS MADRE, ¿MITO O REALIDAD?

JOSÉ LÓPEZ BARNEO
Hospital Universitario Virgen del Rocío,
Universidad de Sevilla, España

La investigación con células madre representa una de las líneas de vanguardia de la investigación biomédica actual, debido, entre otras razones, a su potencial aplicabilidad médica. Existen células madre embrionarias, que por lo general se obtienen de embriones sobrantes en las clínicas de fertilización *in vitro*, y células madre en los tejidos adultos. Si bien las células madre adultas se aplican ya en el tratamiento de patologías específicas, la investigación con células madre embrionarias está todavía en fase preclínica y su aplicación directa a la medicina clínica no parece ser inmediata. La investigación con células madre embrionarias ha generado un debate social importante en algunos países occidentales, aunque en la mayoría de los casos la información que se transmite a la población es imprecisa y de poca calidad. En este artículo se pretende hacer una labor divulgativa, objetiva y ajustada al conocimiento científico, sobre la naturaleza de las células madre, los avances científicos realizados y las perspectivas futuras de su aplicación en medicina regenerativa.

José López Barneo (Torredonjimeno, Jaén, 1952) es doctor en Medicina (Universidad de Sevilla). Completó su formación con estancias posdoctorales en París, Francia, y en las Universidades de Pensilvania y Nueva York, Estados Unidos. Catedrático de Fisiología. Es director del Laboratorio de Investigaciones Biomédicas y coordinador general de Investigación del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. De su labor científica destaca el haber introducido en nuestro país las técnicas de estudio biofísico y molecular de los canales iónicos, dianas de interés terapéutico cada vez mayor. Además de terapia celular, el grupo de López Barneo investiga en la actualidad sobre la etiopatogenia de la neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson. Ha publicado sus trabajos en las revistas científicas de mayor prestigio mundial, tales como *Science*, *Neuron* y *Nature Neuroscience*, entre otras. Es miembro de la Academia Europea y vocal del Consejo Asesor del Ministerio de Sanidad y Consumo. Entre los premios y distinciones a su labor científica destacan el Premio Nacional de Investigación Científica y Técnica Juan Carlos I (1993), la Medalla de Andalucía (1994), el Wellcome Visiting Professorship por la Universidad de Minnesota (1995), el Premio de Investigación Rey Jaime I (1998) y el Premio Maimónides de Investigación de Andalucía (2002).

APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LAS CÉLULAS MADRE, ¿MITO O REALIDAD?

JOSÉ LÓPEZ BARNEO
Hospital Universitario Virgen del Rocío,
Universidad de Sevilla, España

PREÁMBULO

La investigación con células madre y su potencial aplicación a la curación de las enfermedades del hombre se encuentran entre los avances más revolucionarios de la biomedicina moderna. La era de las células madre se inició en la década de 1960, con el trasplante de células de la médula ósea a personas que habían sufrido destrucción de la misma por radiaciones o que presentaban leucemia. Aunque desde entonces esta tecnología se ha aplicado con éxito a pacientes de todo el mundo, el avance en el conocimiento científico de estas células fue lento hasta hace cerca de una década, cuando se generaron las primeras líneas de células madre embrionarias, se descubrieron células madre en otros tejidos del cuerpo y se desarrollaron métodos para la diferenciación controlada de las células madre a tejidos diversos. El desarrollo de las investigaciones con células madre y de algunas posibles aplicaciones médicas de las mismas requiere el uso de células procedentes de embriones humanos, lo que conlleva implicaciones éticas no desdeñables. Las cuestiones éticas asociadas al uso médico de embriones han impregnado la investigación con "células madre" y generado un debate con cobertura mediática muy exagerada y en general de baja calidad, en numerosos países. En España, por ejemplo, la "cuestión células madre" alcanzó en tiempos recientes un clímax especial pues del debate social saltó a la arena política. De ello se derivó una serie de comportamientos de personas y grupos con intereses e ideologías diversos que han distorsionado la validez científica de la información que se transmite a la población. El objetivo de este artículo es divulgar de la forma más didáctica posible los conocimientos científicos bien establecidos sobre las células madre, discutir su posible aplicabilidad en medicina regenerativa y analizar las perspectivas futuras de este campo.

¿QUÉ SON LAS CÉLULAS MADRE?

Las **células madre o troncales** (de *stem cells* en inglés) son células progenitoras que se dividen para generar nuevas células y que por el proceso de diferenciación se convierten en los elementos básicos de los tejidos del organismo adulto. La célula madre inicial, de la que derivan los trillones de células del cuerpo humano, es el óvulo fecundado por el espermatozoide. Hay dos tipos distintos de células madre: las *células madre embrionarias* y las *células madre somáticas o específicas de tejidos*.

Las *células madre embrionarias* se obtienen del embrión en sus estadios iniciales y son pluripotentes, lo que indica que por diferenciación pueden producir células de todos los tejidos del organismo. Tras la fecundación, el óvulo se convierte en la primera célula con dotación genética completa (el cigoto) e inicia de forma casi inmediata sucesivas divisiones celulares que durante los primeros días del embarazo dan lugar a células hijas o blastómeros, dispuestas en una especie de racimo con forma de mora (mórula). Cuando la fecundación se realiza *in vitro* (mezclando espermatozoides con óvulos en una placa de cultivo) se seleccionan varios embriones en fase de mórula para transferirlos al útero de la madre. Los embriones restantes se pueden almacenar congelados para su posible uso posterior. En la mayoría de los países donde la fecundación *in vitro* es legal, no se permite la transferencia a la madre de embriones que lleven congelados varios años (cuatro o cinco por lo regular), por lo que este procedimiento genera embriones sobrantes que se destruyen o se usan para la investigación. Los blastómeros que derivan en forma directa del cigoto tienen en principio la capacidad de generar por sí mismos un nuevo ser. De hecho, los gemelos idénticos derivan cada uno de blastómeros que se independizaron y formaron mórulas diferentes. Las células madre embrionarias no son blastómeros, sino que se obtienen de una fase posterior del desarrollo. Cuando un embrión generado *in vitro* se mantiene en cultivo, en pocos días la mórula se organiza en

una estructura esférica llamada blastocisto. En él ya ha ocurrido una primera diferenciación celular debido a que unas pocas células forman la cubierta externa que recubre a la esfera (de donde derivaría la placenta en caso de encontrarse en el útero materno), mientras que otras se mantienen agrupadas y forman la masa celular interna (de donde proceden los tejidos fetales) (ver figura 1). Las células de la masa celular interna se denominan *células madre embrionarias* porque pueden extraerse con facilidad del blastocisto; puestas en placas de cultivo se autorrenuevan (o multiplican) de forma acelerada y en condiciones adecuadas pueden derivarse hacia la diferenciación a los distintos tipos de células que existen en los tejidos adultos. Dado que de cada blastocisto se extraen sólo unas pocas decenas o centenares de células madre embrionarias, el primer paso por dar con ellas es multiplicarlas en condiciones que faciliten al máximo su capacidad proliferativa y eviten su maduración hacia células más diferenciadas. De este modo se crean líneas de células madre embrionarias que pueden mantenerse congeladas de forma indefinida y usarse cuando convenga. Las células madre embrionarias obtenidas de la forma indicada no tienen capacidad de generar un nuevo ser, pero tratadas de forma adecuada sí pueden diferenciarse hacia los tejidos deseados (como por ejemplo, células del sistema nervioso o productoras de insulina, músculo cardiaco y hueso) (Chiu y Rao, 2003).

La obtención de líneas de células madre es un procedimiento que, si bien por el momento tiene una eficiencia no demasiado alta, es relativamente sencillo, por lo que se podrían generar muchas de ellas a partir de los embriones congelados existentes en las clínicas de fecundación *in vitro*. Es difícil hacer alguna predicción en este campo; sin embargo, es probable que muchos de los embriones se hayan congelado en condiciones inadecuadas y que sus células estén muertas o dañadas. Por lo tanto, parece aconsejable que los programas de investigación en células madre embrionarias cuenten con la donación permanente de nuevos embriones sobrantes de la fecundación *in vitro* o de los embriones descartados tras el diagnóstico prenatal, para obtener líneas celulares a partir de ellos. Las líneas de células madre embrionarias de animales comunes de laboratorio (ratones por lo general) se utilizan desde hace años de forma rutinaria en todos los centros de investigación y se intercambian entre ellos de forma fácil y segura. Las primeras líneas de células madre embrionarias humanas con capacidad para diferenciarse en tejidos adultos se describieron hace sólo nueve años (Thompson *et al*., 1998). En la actualidad, tanto la producción de nuevas líneas de células madre embrionarias humanas como el intercambio de las mismas está regulado por leyes específicas en los diferentes países.

Las *células madre somáticas o específicas de tejido* se encuentran en los diferentes tejidos del organismo una vez desarrollados tras la embriogénesis. Las poblaciones de células madre de tejidos aparecen durante la vida fetal y disminuyen de modo progresivo a lo largo de la vida posnatal. Estas células se denominan a veces células madre adultas para resaltar su presencia en los tejidos del individuo adulto. El ejemplo paradigmático de las células madre adultas son las de la médula ósea referidas con anterioridad. Aquí se encuentran las "células madre hematopoyéticas", de las que derivan todas las células de la sangre (los glóbulos rojos, las plaquetas y los diferentes subtipos de glóbulos blancos), junto a otros tipos celulares, como las "células madre mesenquimales", de donde pueden derivar, además, otros tejidos (Jiang *et al*., 2002). También existen células madre adultas en tejidos con alta capacidad de crecimiento o regeneración como el cordón umbilical, el epitelio intestinal y la piel. En contraste con las creencias previas, en fecha reciente se descubrió una pequeña dotación de células madre en el sistema nervioso adulto que curiosamente cuando están en reposo tienen la apariencia de células gliales (células que sirven para mantener tróficamente a las neuronas). En el cerebro humano adulto existen al menos dos zonas germinales (el área subventricular cercana a los ventrículos laterales y el giro dentado del hipocampo) donde se generan nuevas neuronas de manera continua (Álvarez-Buylla *et al*., 2001). Dentro del sistema nervioso periférico adulto se describió recientemente la existencia de un nicho germinal en el cuerpo carotídeo, estructura que permite adaptarnos a condiciones de falta de oxígeno (Pardal *et al*., 2007). La idea más aceptada en la actualidad, aunque todavía con base científica débil, es que es posible que en todos los órganos de nuestro cuerpo existan células madre o progenitoras responsables de la capacidad de regeneración (mayor o menor) de los mismos. Las células madre aisladas de tejidos adultos son multipotentes (pueden formar más de un tipo celular por lo general del mismo tejido), pero por el momento se desconoce su verdadera pluripotencialidad, es decir, su capacidad para formar células de tejidos diferentes. Las células madre mesenquimales ya mencionadas son objeto de estudio de forma especialmente intensa porque en determinadas condiciones experimentales pueden convertirse en células de otros tejidos (como neuronas o músculo cardiaco). La verdadera potencialidad terapéutica de estas células está, por ahora, sometida a debate.

Fuera de los ambientes científicos se suscitan disputas sobre las "bondades" o "maldades" de las células madre embrionarias y las adultas que no tienen fundamento real. Las investigaciones con ambos tipos celulares son complementarias y necesarias por igual para obtener conocimiento científico básico transferible a aplicaciones terapéuticas y biotecnológicas. Las células madre embrionarias están bien identificadas y se conoce con claridad su función, aunque todavía se sabe muy poco sobre los mecanismos que regulan su diferenciación a otras células. En consecuencia, estas células son por el momento menos controlables y su potencial aplicación terapéutica directa está aún lejana. En cambio, las células madre adultas son escasas y difíciles de aislar, tienen una localización menos definida y, en la mayoría de los casos, se desconoce su verdadera función biológica. Sin embargo, estas células tienen un proceso de diferenciación más controlable y son las que se utilizan ahora en el tratamiento de enfermedades en el hombre.

APLICABILIDAD MÉDICA DE LAS CÉLULAS MADRE. LA TERAPIA CELULAR

Hay numerosas enfermedades que cursan con la muerte de células específicas producida por causas genéticas, degenerativas o traumáticas. Por ejemplo, casi todos los síntomas de la enfermedad de Parkinson se deben a la muerte de neuronas localizadas en una zona del cerebro denominada sustancia negra y a la falta del producto (la dopamina) que ellas producen. De igual manera, algunos tipos de diabetes se deben a la ausencia de células pancreáticas productoras de insulina. En los infartos cerebrales o del miocardio, la muerte celular correspondiente se produce por falta de riego sanguíneo a regiones específicas del cerebro o el corazón y en las lesiones medulares la destrucción tisular es consecuencia de un traumatismo. Uno de los objetivos más ambiciosos de la medicina moderna es curar estas enfermedades por medio de la terapia celular, haciendo que nuevas células (administradas desde el exterior o producidas dentro del cuerpo) sustituyan a las destruidas, bien porque ejecuten sus funciones o porque liberen productos que ayuden a la regeneración parcial o total de las células lesionadas. Aunque la terapia celular se ha ensayado con éxito en patologías hematológicas, de la piel e incluso en enfermedades neurológicas, empleando diversos tipos celulares, su uso clínico está todavía restringido a unos pocos estudios piloto. Para la mayoría de los enfermos potencialmente beneficiarios de la terapia celular, ésta es sólo una opción que podría materializarse en el futuro, pero que en este momento ha de considerarse como en estadio de investigación preclínica.

POTENCIAL CLÍNICO DE LAS CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS. LA REPROGRAMACIÓN NUCLEAR

Una de las limitaciones más importantes de la terapia celular es la disponibilidad de células que ejecuten las funciones deseadas y que puedan administrarse a los enfermos con niveles de seguridad aceptables. Por su potencialidad para producir cualquier tipo de tejidos, las células madre embrionarias proporcionan, en principio, una fuente inagotable de material para uso en trasplantes celulares terapéuticos. La existencia de células madre embrionarias se conoce desde los inicios de la embriología moderna, hace más de 100 años; no obstante, el interés científico reciente por ellas se debe, sobre todo, a su posible aplicabilidad en terapia celular. Por ello la diferenciación de células madre embrionarias a células adultas es una de las líneas de vanguardia de la investigación actual. En algunos modelos animales de enfermedades neurológicas, cardiacas o metabólicas el implante de células madre embrionarias ha producido mejorías muy apreciables en la sintomatología.

Junto a los avances prometedores ocurridos en la investigación con células madre embrionarias, en los ambientes científicos más serios predomina una actitud cauta, e incluso escéptica, sobre la aplicabilidad directa de las mismas en terapia celular humana. Es indiscutible que los éxitos de la medicina actual derivan de la labor realizada previamente en laboratorios de investigación. Sin embargo, son los científicos quienes saben mejor que nadie que la traslación de los resultados científicos a la práctica médica es un camino pavimentado de fracasos y decepciones. El agudo ensayo de Chien (2004) titulado *Lost in translation* es uno de los múltiples avisos en respuesta a la euforia prematura sobre el efecto curativo de la terapia con células madre. No cabe duda de que la mejor receta para una traslación con posibilidades de éxito es la investigación de calidad. Se conoce todavía muy poco sobre los mecanismos moleculares que determinan la diferenciación temprana de las células madre embrionarias y su estabilidad a medio y largo plazos. No se puede descartar, por el momento, que las células madre embrionarias supuestamente diferenciadas *in vitro* puedan iniciar un proceso de proliferación una vez implantadas y produzcan procesos tumorales.

El uso clínico rutinario de las células madre embrionarias requerirá la modificación de algunos caracteres genéticos de las mismas para evitar el rechazo inmunológico, o bien, la obtención de células madre embrionarias que tengan las mismas características genéticas que las del paciente a quien se pretende tratar. Hasta hace poco, la única forma de obtener células madre embrionarias similares en el aspecto genético a las de un adulto era la reprogramación nuclear utilizando óvulos humanos *in vitro*. Este procedimiento, también llamado *clonación terapéutica*, consiste en la preparación de óvulos a los que, tras extraer su propio núcleo, se transfiere el núcleo de una célula somática (por ejemplo, un fibroblasto o una célula de la piel) que contenga los genes del donante. Por mecanismos no bien conocidos, el citosplasma de óvulo "reprograma" el material genético procedente de la célula adulta, lo que da lugar a un "cigoto" que en poco días se convierte en blastocisto de donde, como se indicó, pueden obtenerse células madre embrionarias. Este método de reprogramación nuclear, que fue el usado para obtener la oveja Dolly, también parece funcionar en el hombre, aunque con muy baja eficiencia (Hwang *et al.*, 2005). De manera independiente de los aspectos éticos asociados al uso de embriones humanos, la clonación terapéutica tiene numerosas limitaciones metodológicas que no están esclarecidas. Por ello, en diferentes laboratorios se están ensayando formas alternativas de reprogramación nuclear que no requieran el uso de óvulos humanos. Dentro de estas técnicas destaca la creación de *células madre pluripotentes inducidas*, consistente en el tratamiento de células adultas con factores reprogramadores, proteínas responsables de mantener la pluripotencialidad de las células madre embrionarias (Takahashi y Yamanaka, 2006). Las células madre inducidas de ratón, como las células madre verdaderas, se diferencian de las células de todos los tejidos adultos. Por consiguiente, es probable que en poco tiempo se obtengan células madre pluripotentes inducidas humanas, lo que sin duda representará un avance extraordinario en el camino hacia su uso terapéutico.

Aunque la investigación con células madre embrionarias y los avances en la reprogramación nuclear son de importancia científica primordial, la aplicabilidad médica de estos tipos celulares se contempla como lejana. En terapia celular humana la seguridad es prioritaria con respecto a la eficacia clínica. Como se señaló antes, las células madre embrionarias (o sus equivalentes generadas por reprogramación nuclear) son poco estables y se desconoce si una vez trasplantadas mantendrán el fenotipo necesario para realizar la función deseada. Por otra parte, la terapia basada en la administración de células madre embrionarias exógenas diferenciadas *in vitro* parece, en principio, indicada sólo en enfermedades con lesiones muy localizadas (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson o la diabetes). Por el momento resulta difícil imaginar cómo los implantes neuronales podrán suplir las deficiencias en enfermos como los de Alzheimer, con lesiones cerebrales muy amplias, en quienes, además de reemplazar las células degeneradas, es necesario restablecer la delicada red de conexiones interneuronales de las que depende el control motor o la memoria.

APLICACIONES BIOTECNOLÓGICAS DE LAS CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

La terapia celular fundamentada en las células madre embrionarias no es la panacea de la medicina del siglo XXI y es obvio que las expectativas generadas en algunos casos no corresponden al conocimiento científico disponible. No obstante, hay razones fundadas para que la investigación con células madre embrionarias tenga un carácter prioritario en el sistema de investigación de los países desarrollados. El análisis de la diferenciación temprana de las células madre embrionarias está aportando un conocimiento científico básico que, sea cual sea su utilidad en terapia celular, sirve (y servirá mucho más en el futuro) para conocer mejor procesos patológicos como el envejecimiento o el cáncer. Además, a partir de las líneas de células madre embrionarias se pueden generar *modelos celulares de enfermedades humanas* que en la actualidad no son factibles. Esto es importante en particular en el caso de enfermedades genéticas, para las que no se dispone de tratamiento ni de material biológico acerca del cual investigar. Una aplicabilidad adicional de las células madre embrionarias, en mi opinión tal vez la más interesante, es que facilitará los estudios *in vitro* de *farmacogenética humana* una vez se disponga de grandes bancos de líneas celulares representativas de las diferentes poblaciones. Esto permitirá estudiar cómo las células responden a los fármacos según su perfil genético, lo que se prevé que haga más económica y eficiente la generación de nuevos medicamentos.

APLICACIONES MÉDICAS DE LAS CÉLULAS MADRE ADULTAS (SOMÁTICAS O ESPECÍFICA DE TEJIDOS)

En paralelo a los avances en la investigación básica con células madre embrionarias, el interés por la posible aplicabilidad clínica de las células madre adultas ha incrementado de manera considerable en los últimos años. En el contexto de la terapia celular, las células madre adultas podrían tener algunas ventajas sobre las embrionarias por su mayor estabilidad y, al menos hasta que se desarrolle la clonación terapéutica o la generación de células madre inducidas humanas, porque hacen factible la realización de autotrasplantes, lo que evita numerosos problemas técnicos, entre los que destaca el rechazo inmunitario. La existencia de células madre hematopoyéticas en la sangre es lo que ha permitido realizar, desde hace décadas, los trasplantes de medula ósea a los pacientes con leucemia o aplasia medular. De igual forma, la identificación y multiplicación de las células madre de la piel o la córnea han permitido realizar trasplantes de estos tejidos desde hace años.

En la actualidad se investiga sobre la capacidad de células madre del cerebro para producir *in vitro* diferentes tipos de neuronas adultas, o de las células progenitoras en otras localizaciones para diferenciarse en tejido conectivo, óseo o pancreático. Sin embargo, el conocimiento sobre estos tipos celulares es muy fragmentario. Por ejemplo, aunque en el intestino humano disponemos de una población particularmente activa de células madre, de las que derivan a diario decenas de millones de células epiteliales nuevas, todavía no sabemos cómo aislarlas y mantenerlas en cultivo de forma estable. Como se comentó, un tipo celular que ha recibido atención especial por su potencial terapéutico son las células madre mesenquimales de la médula ósea. Estas células parecen tener una pluripotencialidad muy acusada; son capaces de diferenciarse *in vitro* a células de la sangre y a neuronas, células musculares cardiacas o tejido hepático. También se ha descrito que las células mesenquimales pueden producir otros linajes celulares *in vivo*. En mujeres leucémicas que han sido tratadas con trasplante de médula ósea de un varón (cuyas células contienen el cromosoma Y) y que al fallecer fueron sometidas a autopsia, se encontraron células de diferentes órganos (corazón, hígado o incluso cerebro) que contenían el cromosoma Y. Algunos autores interpretan este hecho como confirmatorio de la *transdiferenciación* (generación de células de un tejido a partir de células madre de otro tejido diferente) de células madre mesenquimales del varón donante en células diferenciadas en los órganos de la mujer receptora (Orlic *et al.*, 2001). Sin embargo, otros investigadores explican estas observaciones simplemente por la *fusión de las células trasplantadas* con las células del receptor (Álvarez-Dolado *et al.*, 2003). En paralelo a estas investigaciones se han realizado estudios piloto en varios países con el objetivo de estimular la regeneración del tejido cardiaco con células madre mesenquimales en pacientes que han sufrido infarto de miocardio. El mecanismo de acción

de estos trasplantes se desconoce y, si bien los resultados, aunque discretos, han sido alentadores en algunos casos, en otros han producido efectos indeseables importantes.

Entre las líneas de investigación sobre medicina regenerativa más activas destaca el uso de células madre del sistema nervioso adulto para producir neuronas o células gliales que sinteticen factores neurotróficos. Éstos podrían usarse para proteger a las neuronas lesionadas o estimular la regeneración de fibras nerviosas dañadas. Dentro de las enfermedades que podrían tratarse con este tipo de tecnologías están las lesiones medulares o la esclerosis múltiple. Por último, la existencia de células madre en el cerebro adulto, en especial en zonas como el hipocampo relacionadas con la memoria témporo-espacial, permite especular con la posibilidad de activación de las células madre adultas, de forma que den lugar no sólo a nuevas células sino al restablecimiento de los circuitos neuronales defectuosos.

En conclusión, la investigación con células madre embrionarias y somáticas o adultas ofrece posibilidades muy atractivas por su aplicabilidad a diferentes campos y, por tanto, debe ser apoyada de forma decidida y sin reservas. Sin embargo, el desarrollo de la medicina regenerativa no podrá ocurrir fuera de un sistema de investigación biomédica de calidad que lo permita. En mi experiencia, los programas de terapia celular creíbles necesitan de la cooperación estrecha entre la mejor investigación básica y servicios clínicos de excelencia. El apoyo a instituciones capaces de ofertar estos medios es, sin duda, la forma adecuada de potenciar la medicina regenerativa en los países avanzados.

ASPECTOS ÉTICOS E IMPACTO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN CON CÉLULAS MADRE. LA RESPONSABILIDAD DEL CIENTÍFICO

La investigación con células madre embrionarias, como otras facetas de la ciencia o la técnica actuales, tiene aspectos éticos no desdeñables. Además, el debate sobre el uso científico y terapéutico de células madre embrionarias está teñido de connotaciones religiosas para unos, imprescindibles y, para otros, indeseables. A pesar de que, en palabras del Papa Juan Pablo II, "la fe nunca debe entrar en conflicto con la razón", la realidad es que el principio del derecho a la vida, incluso en la fase embrionaria inicial, defendido a ultranza por la religión católica, choca con otro anhelo fundamental del ser humano, como es la lucha contra el sufrimiento y la enfermedad. Parece que, al igual que sucediera en el pasado con Galileo o Darwin, la investigación con células madre ha reavivado la tensión entre la fe y la ciencia. No obstante, es importante destacar que, en lo concerniente al debate teológico sobre el origen de la vida humana, *las posiciones de las diferentes religiones son variables*. Para la mayoría de los judíos o los musulmanes, el embrión sólo alcanza la naturaleza humana varias semanas tras la fecundación, una vez que adopta una forma parecida a la del hombre. De hecho, dos países muy ortodoxos en el aspecto religioso como Israel e Irán han aceptado la investigación con embriones humanos. Como los católicos, algunas sectas hindúes sitúan en la concepción el origen de la vida, en tanto que los budistas consideran la clonación terapéutica como una saludable "reencarnación de la vida", en armonía con sus creencias más genuinas. En los foros donde se discute sobre bioética, las diferentes posiciones, muy influenciadas por las creencias religiosas, varían entre los que niegan en forma rotunda cualquier manipulación del embrión humano y los fervientes defensores de la clonación terapéutica. Después de años de debate, la Organización de las Naciones Unidas elaboró hace unos pocos años una declaración de "compromiso", no vinculante que, para satisfacer a todos, instaba a los estados miembros a que en sus respectivas legislaciones sobre el uso de embriones y la clonación terapéutica se respete la "dignidad humana". Sin embargo, prevalece un acuerdo unánime en el rechazo a la clonación reproductiva en el hombre, es decir, al uso de la reprogramación nuclear para producir individuos semejantes al donante. Con independencia de los aspectos éticos y de la ausencia de indicaciones médicas que la aconseje, la clonación reproductiva tiene limitaciones técnicas e incertidumbres tal vez insuperables. Los mamíferos obtenidos hasta la fecha por reprogramación nuclear desarrollan numerosas patologías y envejecimiento precoz.

Desde la perspectiva de un científico sorprende el intenso debate social, e incluso el enfrentamiento entre grupos, que el uso médico de las células madre embrionarias genera, sobre todo en países como España, donde desde hace décadas una legislación permite la fertilización *in vitro* y el aborto terapéutico de forma rutinaria de fetos completamente desarrollados con más de 20 semanas de gestación. Creo también importante llamar la atención sobre el papel desmitificador de la ciencia y la forma en que ésta convierte en obsoletas algunas disputas políticas o ideológicas. Esto podría ocurrir, al menos en parte, con el debate sobre la clonación terapéutica humana, que pasará a adquirir prioridad científica secundaria si las técnicas de obtención de células madre pluripotentes inducidas, referidas en los apartados anteriores, se ponen a punto en el hombre.

Los comentarios relativos a la "socialización" del debate sobre la investigación con células madre embrionarias obligan a la reflexión, aunque sea preliminar, sobre el papel de la Ciencia y la *responsabilidad de los científicos*, en particular importante en sociedades con poca tradición científica e incorporadas de manera tardía al desarrollo económico y tecnológico. La ciencia es una herramienta cultural del hombre que ha permitido su evolución hasta los niveles hoy conocidos. El avance científico se basa en la libertad y la creatividad, por lo que, en general, los investigadores (aunque con ideologías dispares) suelen adoptar posiciones de vanguardia en la sociedad. Conviene recordar que el objetivo último de la ciencia es el hombre, que la hace posible, y que los usos de la ciencia los regulan las sociedades y no los científicos. En esta relación biunívoca ciencia-sociedad, ¿cuál es el papel del científico? En mi opinión, el científico debe comprometerse

no sólo con la divulgación de la ciencia, para facilitar que la sociedad la comprenda y acepte sus aplicaciones, sino que también debe involucrarse en el uso correcto de la misma en beneficio de todos. En el campo de la biomedicina es importante en especial que los científicos seamos capaces de facilitar a nuestros conciudadanos la comprensión de los avances científicos sin crear falsas expectativas. En estos menesteres es absolutamente necesario mantener un código ético basado en el uso exclusivo del lenguaje y normas de la ciencia, contrarias a la demagogia o exageración y que emanan del trabajo en el laboratorio sometido al juicio crítico de los colegas. La divulgación científica debe tener como objetivo fundamental la labor educativa, orientada a conformar una sociedad más culta e informada y, por tanto, más libre. Una situación anómala, que incluso calificaría de patológica, se presenta con especial virulencia en España y otros países occidentales, donde, junto al disfrute de los medios de comunicación más potentes y eficaces nunca conocidos, convive la desinformación más injusta y cruel. En este caldo de cultivo, en el que se combina sin juicio crítico lo científico y lo fantástico, lo material y lo espiritual, la realidad y la ficción, crecen las reacciones oscurantistas acientíficas, manipulables con facilidad y propias de la posmodernidad. La actividad científica es un ejercicio de libertad individual y colectivo; el científico debe ser el agente que facilite la incorporación de la sociedad de forma responsable y con el mayor consenso posible a esta aventura maravillosa de la humanidad.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al doctor C. Óscar Pintado por la donación de las fotografías que aparecen en la figura 1. El presente texto está basado en parte en el artículo publicado por el autor en *Revista de Libros*, vol. 101, mayo de 2005, pp. 20-23.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alvarez-Buylla, A., J. M. Garcia-Verdugo y A. D. Tramontin. 2001. "A unified hypothesis on the lineage of neural stem cells", en *Nature Review Neuroscience, 2*, pp. 287-293.

Alvarez-Dolado, M., R. Pardal, J. M. Garcia-Verdugo y cols. 2003. "Fusion of bone marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes", en *Nature*, 425, pp. 968-973.

Chien, K. R. 2004. "Lost in translation", en *Nature,* 428, pp. 607-608.

Chiu, A. Y. y Rao, M. S. 2003. *Human embryonic stem cells*, Totowa, NJ, Humana Press.

Hwang, W. J., Y. J. Ryu, J. H. Park y cols. 2004. "Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst", en *Science*, 303, pp. 1669-1674.

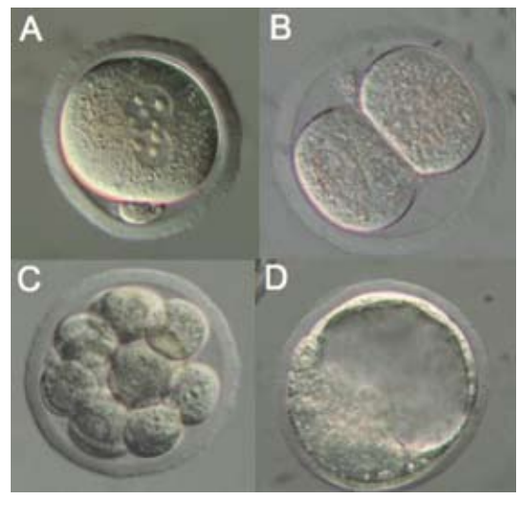
Jiang, Y., B. N. Jahagirdar, R. L. Reinhardt y cols. 2002. "Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow", en *Nature*, 418, pp. 41-92.

Orlic, D., J. Kajsture, S. Climenti y cols. 2001. "Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium", en *Nature*, 410, pp. 701-705.

Pardal, R., P. Ortega-Sáinz, R. Durán y J. López-Barneo. 2007. "Glia-like stem cells sustain physiologic neurogenesis in the carotid body", en *Cell,* 130, pp. xx-xx.

Takahashi, K. y S. Yamanaka. 2006. "Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors", en *Cell*, 126, pp. 663-676.

Thompson, J. A., J. Itskovitz-Eldor, S. S. Shapiro y cols. 1998. "Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts", en *Science*, 282, pp. 1145-1147.

FIGURA 1.

EMBRIÓN DE RATÓN EN CUATRO ETAPAS DISTINTAS. A. EMBRIÓN RECIÉN FORMADO TRAS LA FECUNDACIÓN DE UN ÓVULO POR UN ESPERMATOZOIDE. SE PUEDE APRECIAR EN EL CIGOTO LOS PRONÚCLEOS FEMENINO Y MASCULINO. B. EMBRIÓN DE UN DÍA CON DOS CÉLULAS. C. EMBRIÓN DE DOS DÍAS EN FASE DE MÓRULA. D. EMBRIÓN DE TRES DÍAS EN FASE DE BLASTOCISTO. EL ACÚMULO DE TEJIDO EN LA PARTE INFERIOR IZQUIERDA DE LA ESFERA ES LA MASA CELULAR