

CÉLULAS TRONCALES, STEM CELLS, CÉLULAS MADRE

Marcelo Palacios (España)

Presidente del Comité Científico de la Sociedad Internacional de Bioética (SIBI) GIJON, ESPAÑA

OBTENCIÓN Y CARACTERÍSTICAS

De diversos tipos y procedencia, se pueden obtener:

a) de blastocistos originados por fecundación in vitro FIV (*embryonic stem cells* o ES)

- de preembriones viables
- de preembriones no viables

b) de blastocistos originados por transferencia de núcleos, mal llamada *clonación* (*embryonic stem cells* o ES)

Las ES son *intemporales* (capacidad para dividirse y repetirse indefinidamente) y *pluripotentes*, lo que quiere decir que si se extraen y se logra manipularlas selectivamente en el laboratorio pueden de originar todo tipo de líneas celulares o tejidos corporales (óseo, muscular, nervioso, pancreático, etc.) sin que se modifique su material genético, propiedad de especial importancia médica para tratar con su trasplante ciertas enfermedades graves y de gran incidencia en las poblaciones; y se les ha atribuido actividad teratocarcinogénica.

c) de la *cresta* o *pliegue gonadal* o *sexual* del embrión postimplantatorio y en las primeras etapas del feto (*embryonic germ cells* o EG), así que pueden obtenerse de embriones propiamente dichos o fetos no viables y abortados.

d) de tejidos adultos o diferenciados (*adult stem cells* o AS):

En algunos tejidos (sangre del cordón umbilical, médula ósea, intestino delgado, tejido graso, epitelio de la piel, etc.) las AS son abundantes, en otros son escasas, y no se han hallado en todos (ejemplo, en el corazón); son *multipotentes*, es decir pueden dar lugar a algunas líneas celulares y de tejidos, pero no a todas, e incluso solo a una (*unipotentes*); *puede no ser fácil cultivarlas, se dividen más lentamente* que las embrionarias y *acaban por dejar de dividirse*; se debe investigar a fondo si causan *hibridación* o no.

A las células troncales se les pueden incorporar genes de otra procedencia, posibilidad de interés para el tratamiento de enfermedades, cáncer, etc. y la terapia génica;

FERTILIZACIÓN-TRASFERENCIA DE NÚCLEOS

El origen biológico de los preembriones humanos por fertilización o por transferencia de núcleos,

La *fertilización (fecundación)* es el proceso de fusión de un espermatozoide con un óvulo, sexuada o asistida (Inseminación artificial, Fecundación in vitro o FIV, etc.) que ocasionará una nueva célula o *cigoto* con 46 cromosomas (23 de cada progenitor), y que por activación espontánea se dividirá sucesivamente.

Con la *transferencia de núcleos* se extrae el núcleo de una célula somática (*clonación verdadera*), de un embrión o un feto (*paraclonación*) y se introduce en un óvulo previamente enucleado. La célula así originada no es un cigoto (entre otros motivos porque en su formación no interviene el espermatozoide), y consecuentemente ha de tener un nombre, así que la he llamado *nuclóvulo*,

El cigoto y el nuclóvulo pueden dividirse por mitosis (al nuclóvulo hay que estimularlo a ello artificialmente) dando lugar a dos células o blastómeros, luego a varias células, a un conglomerado celular (*mórula*), y hacia el 5º día, al *blastocisto*. Este podría representarse como un pequeño globo de 100-107 células, con una envoltura o capa externa de células no embrionarias (el *trofoblasto* o *trofoectodermo*) y un grupo de células alojadas en la parte interna de uno de los polos, la *masa celular interna* (MCI) o *embrioblasto*, a su vez constituidas en dos grupos (hipoblasto y epiblasto). Del trofoblasto, hipoblasto y parte del epiblasto se pueden desarrollar estructuras no embrionarias; pero el *epiblasto* contiene además algunas *células troncales embrionarias* o *embryonic stem cells (ES)*.

Si el blastocisto se halla en el útero, hacia el día 14 ha terminado su implantación en el endometrio (fase de embrión preimplantatorio o preembrión), se puede seguir desarrollando como embrión posimplantatorio o propiamente dicho, después como feto, y, finalmente, se podría dar lugar a descendencia.

DIFERENCIAS Fertilización-Clonación

Estatutos del nuclóvulo

Puesto que el nuclóvulo tiene un *estatuto biológico* propio (distinto al del *cigoto*), queda por establecer sus *posibilidades científicas*, hacer las valoraciones y propuestas bioéticas (*estatuto bioético*) oportunas, y determinar, llegado el caso, su *estatuto jurídico*.

CIGOTO

NUCLÓVULO

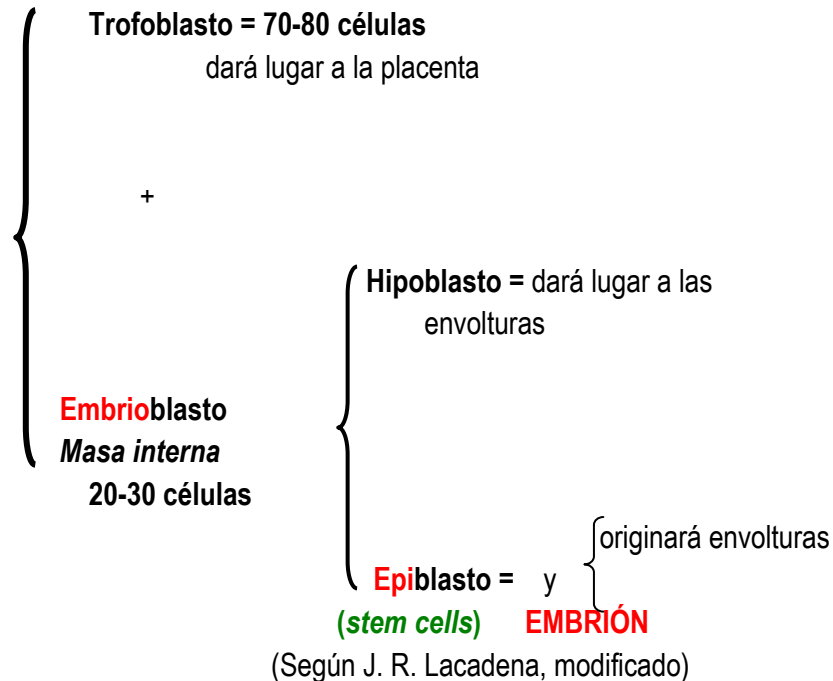
- | | |
|--|----------------------|
| -En su creación participa el espermatozoide | No participa |
| -La fertilización es un proceso de unas 30-33 horas de duración..... | No hay tal proceso |
| -Hubo singamia y fertilización..... | No las hubo |
| -Hay determinación del sexo..... | Ya viene determinado |

- Su genoma es el de los padres, modificado Es el del donante, mas el
de las mitocondrias del óvulo.
- Hay movilización de Ca y aumento de las oxidaciones..... Es de tipo declinante
- Hay activación del cigoto para la IIª meiosis y
la mitosis posterior (división celular, segmentación) No hay activación
espontánea a la división
- Tendrán lugar los intercambios de partes de cromosomas y genes y las mutaciones
causantes de la variabilidad
de la especie (en el preembrión de 2 a 8 células)..... No es así. Invariabilidad
del genoma nuclear
- Se crea sexuada o asexualmente (laboratorio, FIV) En el laboratorio
- Programación gradual..... Es posible, si se
activa. *Defectuosa.*
- Adquirirá con el desarrollo su propia experiencia Tiene la *experiencia*
genética genética del núcleo:
mutaciones, vejez
precoz, telómeros acor-
tados, patologías, etc.)
- Además
- Sus fines son reproductivos, y nacerá un hijo/s Con ese fin nacería un
hermano. Su fin es otro
- En el 1 X 300 de los partos nacerán gemelos..... Siempre serían gemelos
monocigóticos (con
matices)

BLASTOCISTO INICIAL

(Trofoblasto + embrioblasto + blastocele)

(5º día, unas 100-107 células)



VIDA Y BLASTOCISTO

La creación del cigoto (de forma sexual o por FIV) y el nuclóvulo (por transferencia de núcleos) humanos y su desarrollo posterior obedece a fines intencionalmente diferentes: a), con la fertilización se pretende un embarazo que culmine con el nacimiento de un hijo/s; b), con la clonación terapéutica no hay un fin reproductor, sino que se busca extraer las ES del blastocisto para un fin médico, sea la investigación y sobre todo el autotransplante sin riesgo de rechazo inmunológico en caso de ciertas enfermedades (Alzheimer, Parkinson, patologías del hígado, riñón, corazón, diabetes, el cáncer, SIDA, etc., o la sustitución de piel tras grandes quemaduras u otros accidentes, etc.), sin que se llegue a producir la anidación en el útero ni el desarrollo embriológico continúe.

Se hace esta diferenciación por las reservas éticas que pueden suscitarse con la obtención de células madre de tales blastocitos.

En cualquier célula humana hay *vida humana*, y por supuesto en las células reproductoras y las del *blastocisto* del 5º-6º día, aunque esto no suponga que el blastocisto sea ya *una vida humana*, pues no se han establecido la *unidad* (ser uno solo) y *unicidad* (ser único e irrepetible) propias de una *individualidad* humana, evidente ya tras de su anidación en el útero y la aparición de la línea primitiva, hacia el día 14 que sigue a la fertilización; si a ello se añade que el proceso de la fertilización y el desarrollo del preembrión transcurren en la *incertidumbre biológica y ambiental* (en condiciones de reproducción natural el

cigoto, la mórula y el blastocisto (el preembrión) se pierden y eliminan espontáneamente en un porcentaje alrededor del 65-70 por ciento, en modo alguno puede asegurarse que el blastocisto sea *ya una* vida humana.

Desde una visión jurídica, en la *Sentencia 53/85* del Tribunal Constitucional español de 11.4.1985, fundamento jurídico 5., se establece:

- "que *la vida humana* es un devenir, un proceso que *comienza con la gestación*, en el curso de la cual una *realidad biológica* va tomando corpórea y sensitivamente configuración humana, y que termina con la muerte".

- "que la gestación ha generado un *tertium* existencialmente distinto de la madre, aunque alojado en el seno de esta".

- "que dentro de los cambios cualitativos en el desarrollo del proceso vital y partiendo del supuesto de que la vida es *una realidad desde el comienzo de la gestación...*"

- "que la vida del *nasciturus* (en cuanto que encarna un valor fundamental -la vida humana-, garantizada en el artículo 15 de la Constitución) constituye un bien jurídico cuya protección encuentra en dicho precepto fundamento constitucional..." y, "que el *nasciturus* está protegido por el artículo 15 de la Constitución aunque no permite afirmar que sea titular de derecho fundamental".

Señala la Sentencia que la vida humana tiene un comienzo: la gestación; que partir de entonces se produce una realidad biológica, un *tertium*, en suma una/s individualidad/es; y que el *nasciturus* comienza a ser tal con la gestación.

En el artículo 15 de la Constitución se determina que "todos tienen derecho a la vida", y se ha planteado si la expresión "todos" se refiere también a los no nacidos, a lo que la Sentencia 53/85 del TC, en su fundamento jurídico 6º clarifica que "la palabra *todos* utilizada en otros preceptos constitucionales (artículos 27, 28, 29, 35 y 47) hace referencia a los nacidos...", y que, "en cuanto a la interpretación del artículo 15 de conformidad con la Declaración Universal de Derechos Humanos..., y el artículo 2 del Convenio Europeo para la Protección de los Derechos Humanos y las Libertades Fundamentales...la utilización que de dicha expresión (*persona, everyone o toute personne*) se hace en el Convenio y el contexto dentro del cual se emplea en el mencionado artículo 2 lleva a sostener que se refiere a las personas ya nacidas y no es aplicable al *nasciturus*". De ello se extrae que si no se refiere al *nasciturus*, menos puede hacerlo al blastocisto.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

a) **blastocistos sobrantes de la fecundación in vitro (ES)** - de blastocistos **viables**

Se puede aducir desde un punto de vista ético que para obtener las células troncales "se destruyen embriones", y remito a las valoraciones anteriores sobre la vida y el blastocisto.

En muchos países hay almacenados un número elevado de preembriones sobrantes sin opciones de uso, por lo que estimo que es éticamente aceptable, y lo vengo proponiendo, que se usen con fines científicos y terapéuticos, por supuesto antes que destruirlos arbitrariamente, o mantenerlos congelados sine die (decisión que solo retrasaría el problema, sin solucionarlo)

- blastocistos no viables

El preembrión no viable (por sus daños intrínsecos y no por la voluntad del investigador o del legislador) no va a poder desarrollarse, y aunque forzáramos equívocamente la analogía no podríamos calificarlo como *nasciturus* sino como *moriturus* (que va a morir). Dado que fueron creados para procrear pero no son adecuados para este objetivo, no veo justificadas las reservas éticas en la utilización de blastocistos no viables, cuando pueden servir a un fin científico o terapéutico positivos.

Por lo demás, el preembrión obtenido in vitro y perdido o expulsado del útero no recibe en ningún lugar del mundo la consideración de un ser humano, y únicamente es tratado según criterios higiénicos.

b) blastocistos obtenidos por transferencia de núcleos (ES)

La clonación con *fines no reproductivos* no debería provocar reservas éticas insalvables habida cuenta del estatuto biológico del nuclóvulo (diferente, sin duda alguna, al de un cigoto), *su desarrollo exclusivamente en el laboratorio* (no en el útero de mujer) y los *fines expresos para los que se crea* (obtención de células troncales para tratamiento médico de enfermedades graves sin riesgo inmunológico).

c) de embriones y fetos abortados, tras FIV o no (EG).

Del pliegue o cresta gonadal o sexual, para obtener las células germinales primordiales (*EG o embryonic germ cells*) precursoras de los gametos masculino y femenino, que dan lugar in vitro a las células embrionarias

-de **embriones propiamente dichos** abortados

-de **fetos incipientes** procedentes de abortos

No hay objeciones éticas en ambos casos, y en cuanto a los fetos es preferible que las células troncales se obtengan de los abortados espontáneamente.

d) de los tejidos adultos o diferenciados (*AS*), donde hay unos 200 tipos encargados de los procesos de regeneración por la muerte celular constante, con renovación del desgaste de tejidos u órganos (sangre, intestino, piel, partes del cerebro, hígado, etc.) o tras su lesión y pérdida (piel).

No se plantea ninguna dificultad ética, y algunos sectores defienden que esta sea la única vía de obtención de células troncales, lo que no comparto.

FINES TERAPÉUTICOS. Aspectos legales en España

La Convención de Asturias de Bioética, que en su artículo 2 (Primacía del ser humano) establece que: “El **interés** y el **bien del ser humano deben prevalecer** sobre el único interés de la sociedad o de la ciencia”.

i) blastocistos resultantes de la fecundación in vitro (ES)

-de blastocistos **viables**

En España hay unos 35-40000 preembriones sobrantes viables sin destino alguno, sobre cuyo destino los miembros de la Comisión Nacional sobre Técnicas de Reproducción Asistida no tienen opiniones unánimes (destruirlos, esperar a que las mujeres de los que proceden alcancen el climaterio, o utilizarlos con fines terapéuticos, criterio este último que actualmente se revela como mayoritario).

Vengo proponiendo una enmienda a la Ley 35/88, de cuya Proposición de Ley fui redactor y ponente, para que “los embriones sobrantes de la FIV se puedan usar con fines científicos o terapéuticos (extracción de células troncales, por ejemplo) si se han cubierto los fines reproductores de la pareja con preembriones de su mismo lote y renuncian a ellos, si la pareja da su consentimiento informado, si no hay solicitudes de donación, y si se actúa en Centros y Servicios acreditados”. Ello exigiría actualizar la Ley 35/88, de cuya proposición fui redactor y ponente, con una enmienda. Hice esta propuesta también en mi comparecencia el 26.2.02 ante la Comisión de Ciencia y Tecnología del Senado, en el II Congreso Mundial de Bioética (Gijón, España, 2002) y en julio y octubre de 2002 a las sucesivas Ministras de Sanidad y Consumo; la última de ellas me manifestó que “deja todas las vías abiertas, no cierra las puertas al tratamiento de los pacientes, para lo que solicitará información a fondo sobre todas las posibilidades y dar después a conocer su criterio”

-de blastocistos no viables

Según lo establecido en la ley 35/88 sobre Técnicas de Reproducción Asistida “pueden utilizarse los preembriones no viables con fines de farmacéuticos, diagnósticos o terapéuticos (artículo 17.2) previamente conocidos y autorizados”, tanto en centros públicos como privados. Así que está permitido obtener las células troncales de los blastocistos no viables con fines terapéuticos.

ii) blastocistos obtenidos por clonación (ES)

-En España, la creación de núclóvulos humanos para su desarrollo con fines terapéuticos no está prohibida. Por lo demás, no cae en el marco establecido por la Ley 35/88 sobre Técnicas de Reproducción Asistida, pues en su artículo 3, “prohíbe la fecundación de óvulos humanos con cualquier fin distinto a la procreación humana”; ni tampoco está prohibida en el Código Penal (Ley Orgánica 10/95), que en su artículo 161.1 establece concretamente que “quienes fecunden óvulos humanos con cualquier fin distinto a la procreación humana serán castigados con la pena de prisión de 1 a 5 años e inhabilitación especial para oficio, profesión o cargo de 1 a 6 años” (ya quedó aclarado que la fecundación no es lo mismo que la clonación por transferencia de núcleos).

iii) embriones o fetos no viables abortados (EG).

La Ley 42/88 establece los términos en que autoriza la “donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células tejidos u órganos”, con fines diagnósticos, terapéuticos, de investigación o experimentación.

iv) tejidos adultos diferenciados (AS)

Ninguna norma lo prohíbe

PROPUESTAS de Marcelo Palacios (Presidente del Comité Científico de la Sociedad Internacional de Bioética, SIBI), **de MODIFICACIÓN de la LEY 35/88** sobre *Técnicas de Reproducción Asistida* (BOE nº 282 de 24.11.88, y BOE nº 284 de 26.11.88)

Argumentos: Dado que en España hay unos 35.000 embriones congelados sobrantes de la FIV (fecundación in vitro), de los que aproximadamente 3.000 serán viables (aptos para

reproducir), antes de destruirlos o mantenerlos conservados por tiempo ilimitado, insisto en su uso para extracción de sus células madre o troncales con fines de investigación y terapéuticos, lo que exigiría modificar la ley 35/88 en los siguientes términos:

* **Enmienda** al artículo 17:

Se autoriza la utilización de los preembriones sobrantes de la FIV (fecundación in vitro) con fines científicos o terapéuticos (para extracción de sus células madre, por ejemplo) si se han cubierto los fines reproductores de las parejas con preembriones de su mismo lote, si las parejas renuncian a aquellos y dan su consentimiento informado, y si no hay solicitudes de donación.

También se autorizará la utilización de los preembriones sobrantes a los efectos del apartado anterior cuando concurren otras causas (como el fallecimiento de la pareja o de uno de los miembros y renuncia del otro, o el desconocimiento del paradero de la pareja de la que proceden con desentendimiento de ellos, y en aplicación del artículo 11.4)

* **Enmienda** (lo escrito en cursiva) al artículo 20 B: “Son infracciones graves, e), comerciar con preembriones o con sus células, así como su importación o exportación con esos fines”

* **Propuesta** de desarrollo del artículo 11.2 por medio de una **Orden Ministerial** por la que, “en base a los avances logrados en ese campo”, *se autoriza la utilización de óvulos criopreservados con fines de Reproducción Asistida en aquellos Centros o Servicios que acrediten disponer de los medios que ofrezcan las garantías suficientes de viabilidad de los óvulos después de su descongelación.*

Hice estas propuestas también en mi comparecencia el 26.2.02 ante la ponencia sobre leyes relacionadas con la Bioética de la Comisión de Ciencia y Tecnología del Senado, a la anterior ministra de Sanidad y Consumo y en numerosas intervenciones públicas.

PETICIÓN al GOBIERNO de Marcelo Palacios (Presidente del Comité Científico de la Sociedad Internacional de Bioética (SIBI))

Argumentos: Puesto que se pueden obtener células madre o troncales de los embriones o fetos abortados espontáneamente y considerados no viables, y utilizarlas con fines de investigación y terapéuticos, se PIDE el CUMPLIMIENTO efectivo de lo establecido en las DISPOSICIONES ADICIONALES de la **Ley 42/88**, de *Donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos* (BOE nº 314 de 31.12.88), estableciendo:

Disposición Adicional Primera

-Los requisitos de autorización y funcionamiento de los centros, servicios y equipos biomédicos relacionados con la donación y utilización de embriones o fetos, o de sus materiales biológicos; así como de los Bancos donde se depositen y/o conserven.

-El catálogo de utilización de materiales embrionarios o fetales para tratar enfermedades de otras personas.

-Los protocolos de obligatoria presentación a quienes realicen donación de embriones o fetos o sus materiales biológicos con fines clínicos o científicos, y que deben firmar previamente a su autorización.

-Los medios adecuados para la *información general* sobre la donación y uso de estos materiales biológicos, a facilitar especialmente en los centros o servicios donde se realice la donación o utilización de los embriones, los fetos o sus partes.

-Los *criterios de viabilidad o no* del feto fuera del útero, a los efectos de esta Ley.

-Los requisitos de creación, funcionamiento y delegaciones o competencias de la *Comisión Nacional de Seguimiento y Control* de la donación y utilización de embriones y fetos humanos.

-Las *normas de intercambio y circulación de material embrionario o fetal a nivel nacional e internacional*.

Disposición Adicional Segunda

-La creación reglamentaria del *Registro Nacional de Centros y Servicios Autorizados* en los que se utilice o investigue material genético”.