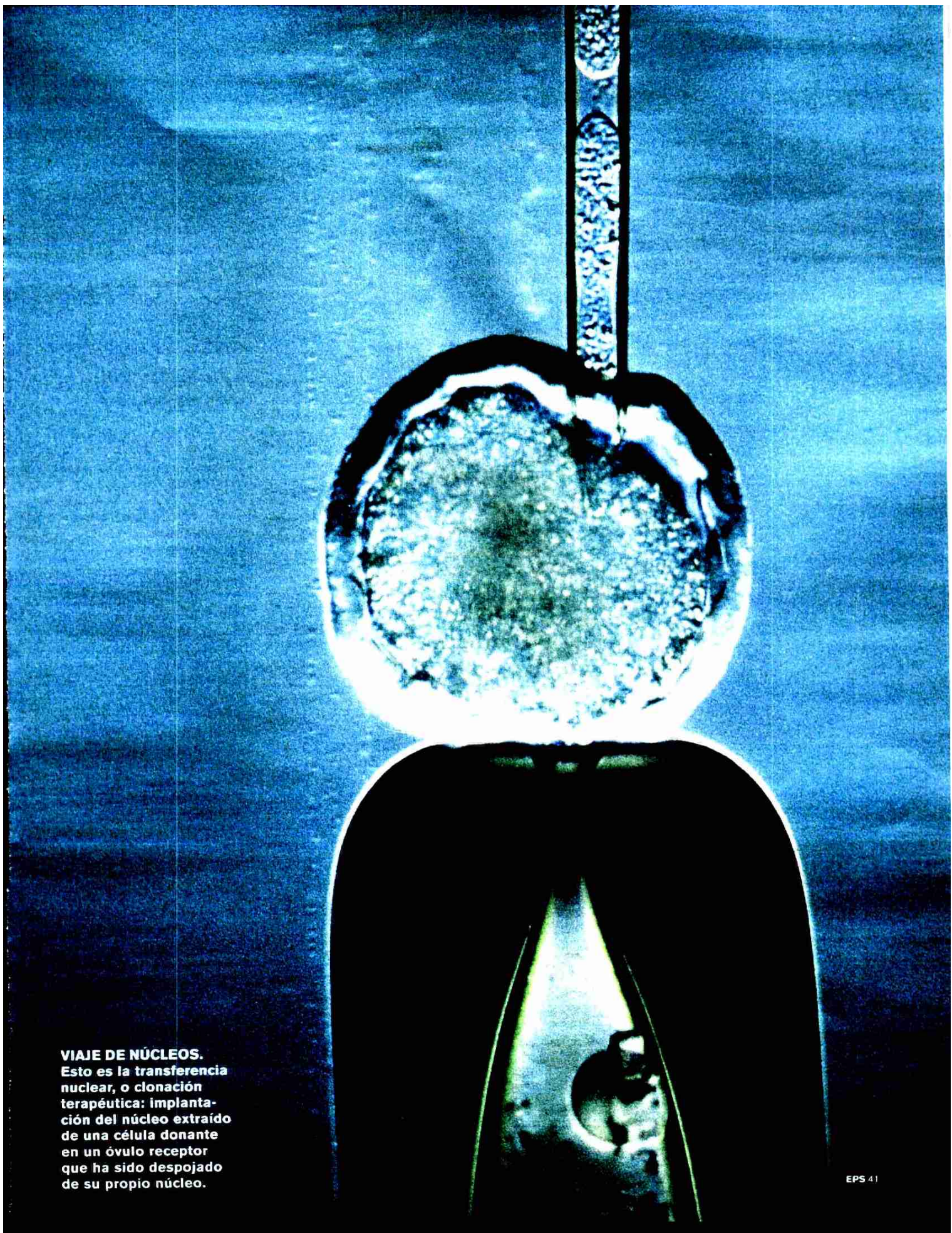


La carrera de las células madre

Ya se puede investigar con células madre embrionarias en España. Tras un año de agitación, el Gobierno ha decidido entrar en el año cero de un prometedor futuro para la medicina regenerativa frente a enfermedades como la diabetes y el parkinson. Cinco equipos científicos de primera línea definen sus ensayos y explican cómo trabajan. Por **Rafael Ruiz**.

El año 2004 fue el año de la polémica y de posturas radicales enfrentadas en torno a la investigación con células madre embrionarias. El año 2005 no se presenta menos caliente, aunque se espera que el debate sea más sosegado y racional, y más allá del revuelo, se den pasos importantes y concretos que hagan avanzar esta línea de investigación, para muchos la más prometedora en medicina de cara al futuro, lo que se ha dado en llamar medicina rege-

nerativa. "2005 va a ser apasionante", resume Bernat Soria, uno de los científicos punteros en este campo. "Una serie de grupos, incluido el mío, empezamos a investigar con células madre en España. Todo esto contribuirá a que vaya cambiando el entorno europeo". Efectivamente, el Ministerio de Sanidad dio el visto bueno el 23 de febrero a los cuatro primeros proyectos de investigación con células madre embrionarias: uno en Valencia, el de Carlos >



VIAJE DE NÚCLEOS.
Esto es la transferencia nuclear, o clonación terapéutica: implantación del núcleo extraído de una célula donante en un óvulo receptor que ha sido despojado de su propio núcleo.

► Simón, y tres en Andalucía: los liderados por Bernat Soria, José López Barneo y Ángel Concha. Está en tramitación el proyecto del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona, con Juan Carlos Izpisua al frente.

Año cero de una nueva etapa. Ese 23 de febrero, Bernat Soria, que es coordinador de la Red Europea de Células Madre, respiró más tranquilo: "En 2000 publicábamos una técnica que curaba la diabetes en ratones con trasplantes de tejidos obtenidos de células madre embrionarias (de ratón). Entonces ya anunciábamos nuestra intención de trasladar la técnica a los humanos. Han pasado exactamente cinco años de muchos vaivenes, incluido un cambio de Gobierno, pero al fin podemos trabajar en España".

Bernat Soria lleva más de 15 años trabajando sobre la diabetes; en los últimos años se ha centrado en una opción: la posibilidad de obtener células productoras

Sanidad, Elena Salgado, en una entrevista en este periódico: "Nunca calculé que la actitud de la Iglesia católica iba a convertirse en un frente que atender. La verdad es que no contaba con tener que dar esa batalla. Lo único sensato que se puede hacer es separar la ideología de los datos". Salgado subraya: "Ahora espero un debate sensato y sosegado. Y un consenso".

Todo comenzó a desorbitarse cuando, en 1998, el equipo de James Thomson, de la Universidad de Wisconsin (EE UU), dio a conocer que había logrado extraer células madre de embriones humanos de dos semanas, antes de implantarlos en un útero. El siguiente paso decisivo lo dio Corea del Sur cuando, en febrero de 2004, el equipo de Woo Suk Hwang, de la Universidad de Seúl, anunció que había logrado clonar embriones humanos y derivar de ellos cultivos de células madre. La aplicación final, aunque aún lejana, de estas células madre cultivadas es convertirlas en tejidos hu-

brante congelado; pero con una diferencia fundamental: el embrión es así un clon y, por tanto, las células madre (o, mejor dicho, sus productos) se podrán trasplantar al paciente sin generar rechazo inmunológico.

Pero la clonación terapéutica no servirá de nada mientras los científicos no aprendan a manejar las células madre embrionarias, a convertirlas de manera fiable en neuronas, islotes pancreáticos o tejidos hepáticos, y a evitar que proliferen descontroladamente y puedan causar un cáncer. De ahí la importancia de permitir, antes de sumergirse en la clonación terapéutica, los ensayos con las células madre obtenidas de embriones sobrantes.

Lo que está en juego es abrir o cerrar puertas a la medicina regenerativa, para a medio plazo enfrentarnos a enfermedades como la diabetes, el alzheimer, el parkinson, los daños ocasionados por un problema cardiovascular, para acometer la reparación de médula ósea, huesos, cartílagos, músculos o piel, o la producción de órganos a la medida del paciente. Porque, desde ese descubrimiento en Wisconsin hace seis años, se sabe que estas células, presentes en los embriones de menos de dos semanas, tienen la importante propiedad de reproducirse indefinidamente y, en condiciones no todavía acotadas por completo, convertirse (*diferenciarse* en la jerga científica) en células de cualquier tejido. Esas células son capaces de generar todas esas especializaciones por la sencilla razón de que todo nuestro cuerpo procede de ellas. En resumen: se

trata de *dirigir* en laboratorio esa especialización según las necesidades de los pacientes, y eso abre la posibilidad de regenerar cualquier órgano o tejido dañado, sea éste el páncreas de los diabéticos, el corazón de los infartados o las neuronas de los enfermos de alzheimer. De ahí el nombre de medicina regenerativa.

Pero, ojo, los resultados no son de hoy para mañana. Los científicos van a necesitar años de ensayos antes de llegar a la práctica clínica. La posibilidad de un descontrol celular que desemboque en un tumor es, de hecho, el principal argumento de los científicos conservadores para arremeter contra este tipo de experimentos, científicos como, en España, los de la clínica universitaria de Navarra. Ellos defienden el uso de células madre adultas (no embrionarias), una técnica más extendida por el mundo (así, por ejemplo, se



DOS PIONEROS. Ian Wilmut, padre de 'Dolly', primer mamífero clonado desde una célula adulta, y (a la derecha) el coreano Woo Suk Hwang, que hace un año anunció su ensayo de clonación de células humanas.

de insulina, la hormona que les falta a los diabéticos, a partir de células madre embrionarias. Es un ejemplo de la importancia de estos ensayos. Y él fue el año pasado uno de los investigadores que más dieron la cara en su defensa.

Pocas veces un tema científico ha trascendido tanto, ha calado en un debate en la sociedad y ha ocupado tertulias, columnas, conversaciones. El salto se dio porque la investigación con embriones y la clonación terapéutica han servido como bandera de enfrentamiento ideológico de los partidos políticos en las elecciones de 2004, tanto de los republicanos y demócratas en EE UU, como del PSOE y el PP en España, y porque la jerarquía de la Iglesia católica ha desplegado todo su poder de influencia para hacer campaña en contra. Lo reconocía recientemente la ministra de

manos útiles para trasplantes y que eliminan los riesgos de incompatibilidad. Pero, atención, hay que distinguir: una cosa es trabajar con las células madre de embriones, y otra distinta –un paso más– es la clonación terapéutica –o transferencia nuclear–: esta técnica consiste en tomar una célula del paciente, extraerle el núcleo (que contiene el genoma) e introducirlo en un óvulo donado al que previamente se ha extraído su propio núcleo. Posteriormente se estimula para desencadenar los procesos ocurridos en la fertilización. El resultado es un embrión clónico, que se deja desarrollar una semana o dos en el tubo de ensayo hasta una fase llamada blastocisto. Si se implantara en una mujer, sería una clonación reproductiva. Si se destruye para obtener células madre, es una clonación terapéutica. Esto último es idéntico a extraer células madre de un embrión so-

engendró la famosa oveja *Dolly* y así ya se han conseguido avances en la reparación parcial de corazones infartados y de fragmentos de piel tras quemaduras). Órganos como la médula ósea, el cerebro y los músculos también tienen células madre. No son tan versátiles como las embrionarias -sólo pueden generar algunos tipos de tejidos, no todos- y presentan una serie de inconvenientes técnicos, como su escasa reproducción en cultivo; a cambio, su gran ventaja es que pueden obtenerse del propio paciente, con lo que el problema del rechazo queda eliminado, sin tener que clonar ni manejar embriones. Es la gran baza de los científicos conservadores: desarrollar esta técnica evitará tener que recurrir a un material tan sensible como el embrionario, para muchos el germen sagrado del ser humano.

Las posturas de oposición frontal del Gobierno neoconservador estadounidense de George W. Bush y de la jerarquía de la Iglesia católica, que considera seres humanos a los embriones e intocables los núcleos celulares, llevaron el tema a los titulares de la prensa en general. Es peligroso e inmoral jugar a ser Dios, dicen.

Aquí, a raíz del cambio de Gobierno, se dio un giro radical. Veamos: ¿cómo está el asunto en España? Durante este año, según las previsiones de la ministra de Sanidad, se pondrá a punto la nueva Ley de Investigación Biomédica. Y eso da mucho de sí y dará mucho que hablar.

Vayamos por partes. El Gobierno socialista decidió acometer una serie de reformas legales para permitir y acelerar esta investigación. Los pasos son tres. Uno se ha dado ya: otro está en trámite; el tercero, la crucial ley sobre biomedicina, está, digamos, en fase de laboratorio.

Primer paso: 29 de octubre de 2004. El Consejo de Ministros aprueba el real decreto que permite comenzar la investigación con células madre embrionarias. Atención, la ministra insiste en llamarlos "preembriones", "no son embriones porque no se han implantado en un útero". Se trata de un reglamento que desarrolla la posibilidad que ya contemplaba la Ley de Reproducción Asistida de 2003: investigar con preembriones crioconservados (congelados) y con las células madre obtenidas de ellos; contemplaba esa opción, pero sólo en la teoría: nunca se pudo poner en práctica porque el PP no redactó la norma que la desarrollara.

El reglamento establece el procedimiento por el que los progenitores pueden dar su consentimiento informado para donar a la investigación los preembriones sobrantes de su proceso de fertilización -o considerar otras opciones, como destruirlos o pasárselos a otras parejas- e indica >

A. FECUNDACIÓN

EspERMATOZOIDE
ÓVULO MADURO

01. Fecundación

El nuevo decreto permite investigar con embriones sobrantes de procesos de fecundación *in vitro* para investigar las aplicaciones terapéuticas de las células madre.

02. Cigoto

La célula que dará lugar a todas las células de un nuevo individuo.

18 horas (cigoto)

2 días

2 días

03. División celular

En los primeros días tras la fecundación, el cigoto se divide sin aumentar de tamaño.

3 días

3 días (mórula)

04. Blastocisto

En el embrión de 5 días hay **células madre** que pueden generar cualquier tipo de tejido.

Masa celular interna (células madre)

05. Cultivo

Las células se extraen y se cultivan en laboratorio.

06. Diferenciación

Estas células madre se tratarán en laboratorio para dar lugar a las células o tejidos necesarios para el trasplante al paciente.

B. CLONACIÓN TERAPÉUTICA

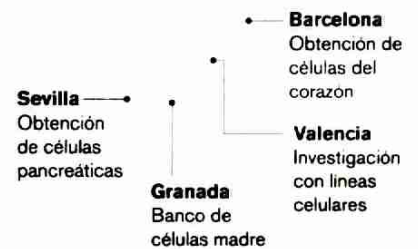
Se transfiere el núcleo de una célula cualquiera del paciente a un ovocito al que se ha eliminado su núcleo.

Célula del paciente
Ovocito sin núcleo

Núcleo

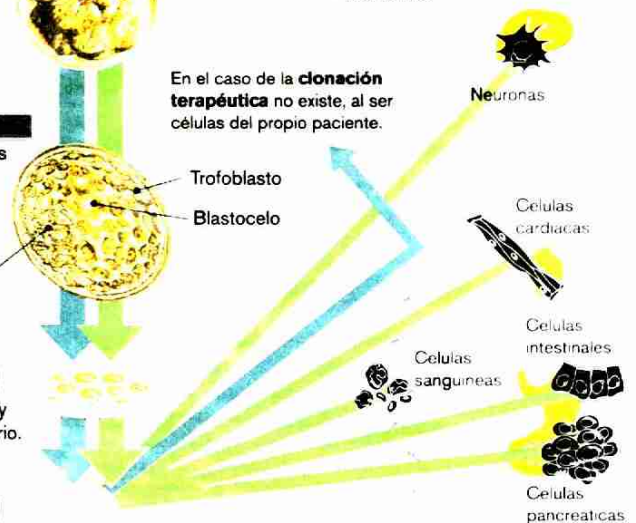
Paciente

Ovocito con el núcleo del paciente



07. Utilización de las células madre embrionarias

- Tratamiento de enfermedades:
- Recuperación de corazones infartados.
 - Reparación de pieles quemadas.
 - Degeneración macular.
 - Retinitis pigmentosa.
 - Leucemia.





► BERNAT SORIA

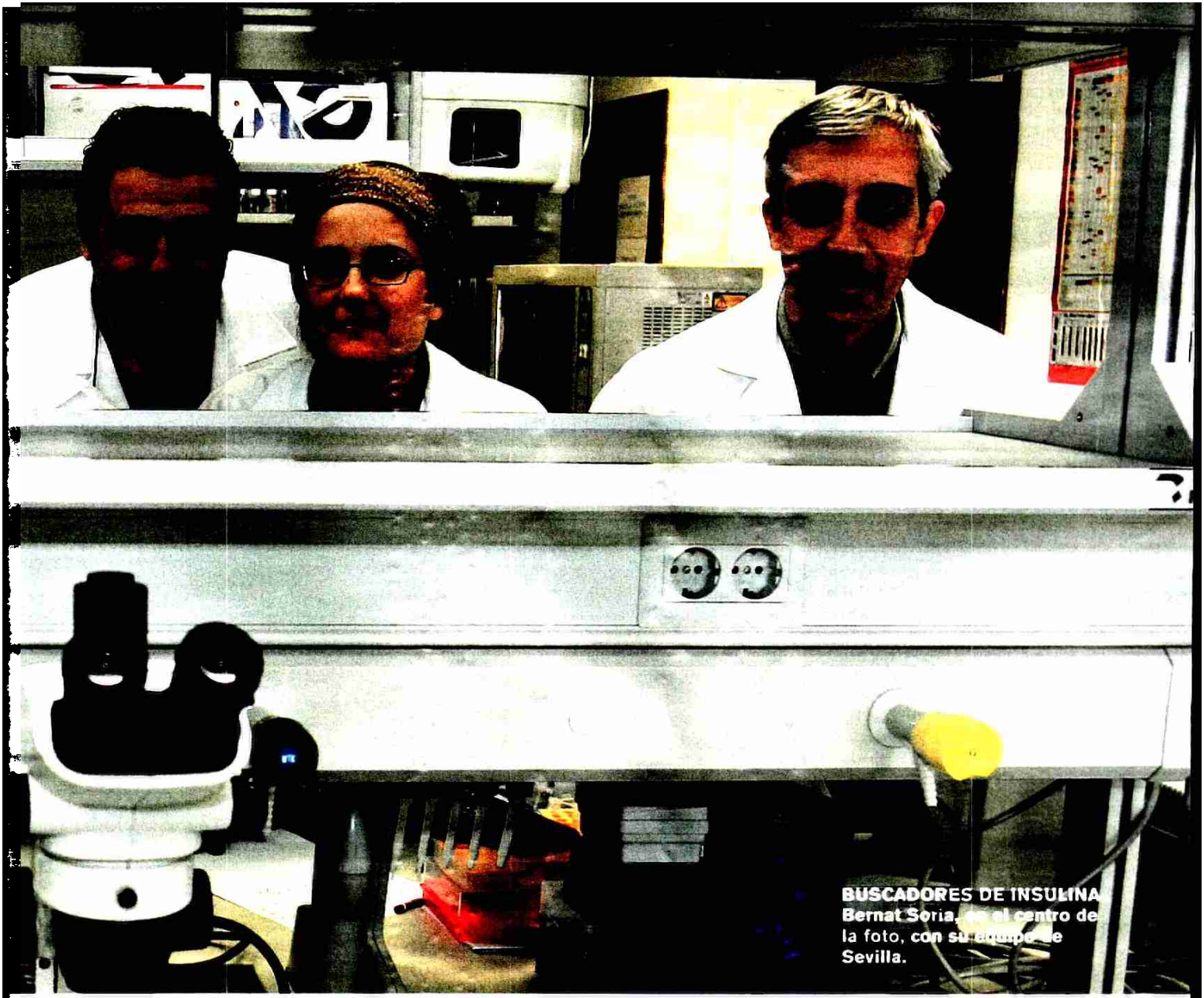
Islotes pancreáticos para combatir la diabetes

Líder científico del proyecto de medicina regenerativa de la Junta de Andalucía. 'Chairman' de la Red Europea de Células Madre.

01 ¿Qué ventajas ve en comenzar a investigar ya con células madre embrionarias y con transferencia nuclear? La investigación con células madre de origen embrionario nos permitirá explorar los mecanismos de proliferación y diferenciación en condiciones fisiológicas. Hasta ahora se ha estudiado la proliferación y diferenciación sobre todo con modelos de células tumorales, como el teratocarcinoma; las líneas celulares de origen embrionario pueden mostrarnos algunos de estos procesos de forma fisiológica. Se ha explicado muchas veces la utilidad de las células madre en terapia celular; sin embargo, el conocimiento adquirido para obtener células diferenciadas que sean útiles en terapia celular puede servir también para entender mejor la evolución cancerosa de ciertas células o los mecanismos de diferenciación y reprogramación celular.

La transferencia nuclear ofrece las siguientes posibilidades: por una parte, puede permitir la obtención de células madre idénticas a las del paciente, lo que resuelve los problemas de com-

patibilidad; por otra, es un sistema muy eficiente para explorar las modificaciones epigenéticas del ADN. Este último aspecto ya se ha aplicado a las células cancerosas, y para algunos científicos es una de las líneas de investigación más prometedoras. Es de esperar que la transferencia nuclear nos ilustre acerca de la expresión de genes en los primeros momentos del desarrollo. Tanto en condiciones normales como en condiciones patológicas. Imagínese usted una mutación que puede causar una enfermedad en el individuo adulto. ¿Cómo está regulada la expresión o no de ciertos genes?, ¿qué pasa en la célula en ese momento tan crítico en el que se están tomando decisiones muy importantes para el desarrollo? Por último, podemos aprender más del proceso de reprogramación. En los primeros 5-6 días tras la transferencia nuclear, la información del núcleo se reprograma, algunos genes antes inactivados vuelven a estar disponibles. Todo el sistema se pone a cero de nuevo. ¿Qué ha pasado? Si supiésemos



BUSCADORES DE INSULINA
Bernat Soria, en el centro de
la foto, con su equipo de
Sevilla.

cómo se reprograma un núcleo, podríamos intentar reprogramar directamente las células del adulto.

02 ¿Cuál es su línea concreta de investigación en este campo? Tiene que ver con la diferenciación de células madre (pluripotenciales) hacia células productoras de insulina. Aunque las estrategias a utilizar se basan en protocolos que han funcionado para células madre de ratón, no se pueden poner plazos. Las células madre embrionarias humanas crecen de forma distinta y no responden exactamente igual. Hay que empezar e intentar distintas aproximaciones. Por otra parte, soy el coordinador de la Red Española de Trasplante de Islotes Pancreáticos. Trasplantes que ya se hacen en el Carlos Haya de Málaga; espero que otros hospitales se puedan incorporar al programa. En Barcelona, el hospital de Bellvitge y el Clínico están en condiciones de poder empezar, el Clínico de Madrid está también en excelentes condiciones, tengo un compromiso personal con Asturias, Cantabria y Cruces en Bilbao, y me gustaría que Valencia apostase de verdad por la terapia celular de la diabetes. Uno de los problemas que tiene la puesta a punto de un programa clínico es que sólo es viable con el compromiso de las autoridades sanitarias, algo en lo que la Junta de Andalucía ha sido

pionera. Si se empiezan a efectuar trasplantes a pacientes diabéticos, los enfermos podrán vivir sin tener que pincharse insulina todos los días, varias veces al día. Mientras tanto, los investigadores podremos plantearnos retos nuevos, cada vez más ambiciosos; por ejemplo: ¿se puede regenerar un órgano directamente en el paciente?, ¿podemos evitar la inmunosupresión en los trasplantes de órganos y tejidos?, ¿se puede parar la diabetes en un niño recién diagnosticado?, ¿se pueden generar células nuevas a partir de las del propio paciente?

03 ¿En qué va a consistir su trabajo en España? Explique brevemente su organización y recursos. Dividiré mi trabajo entre Alicante y Sevilla; en Alicante continuará el proyecto con células de ratón, y en Sevilla, con células humanas. El banco de líneas celulares de Granada y la presencia de otros grupos en Andalucía como el laboratorio de terapia celular de Virgen del Rocío, el Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, la unidad de trasplante de islotes del hospital Carlos Haya en Málaga... ayudarán a crear la masa crítica necesaria. Como *chairman* de la Red Europea de Células Madre, trabajaré con otros grupos europeos para generar las condiciones de trabajo necesarias en legislación y financiación. ●

► JUAN CARLOS IZPISÚA

Aprender a regenerar corazones dañados

Director del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona. Investigador del Instituto Salk de California (Estados Unidos), centro pionero en biomedicina.

01 ¿Qué ventajas ve usted en comenzar a investigar ya con células madre embrionarias y con transferencia nuclear? En el uso de células madre embrionarias para medicina regenerativa, las posibilidades son tan amplias que aún están por terminar de definirse. Yo soy ferviente partidario de fomentar la investigación en este campo, pues estoy convencido de que será la base de una nueva forma de medicina. Pero igualmente reconozco que hay todavía muchos obstáculos por salvar y muchas incógnitas por resolver antes de que se puedan usar estos tratamientos de forma eficaz y segura. El único camino para que la medicina regenerativa sea una realidad pasa por una labor de investigación intensa, imaginativa y de calidad en células madre embrionarias humanas, que a partir de ahora será posible en España.

Por otra parte, la posibilidad de investigar con células madre embrionarias humanas abre nuevas perspectivas para la investigación básica en general, no necesariamente orientada a la medicina regenerativa. Hasta ahora, muchos procesos biológicos y patológicos de los seres humanos sólo se han podido estudiar con detalle utilizando modelos animales. La investigación con células madre embrionarias humanas supondrá una revolución en nuestro conocimiento de la enfermedad humana, al hacer posible la directa utilización de un modelo experimental humano.

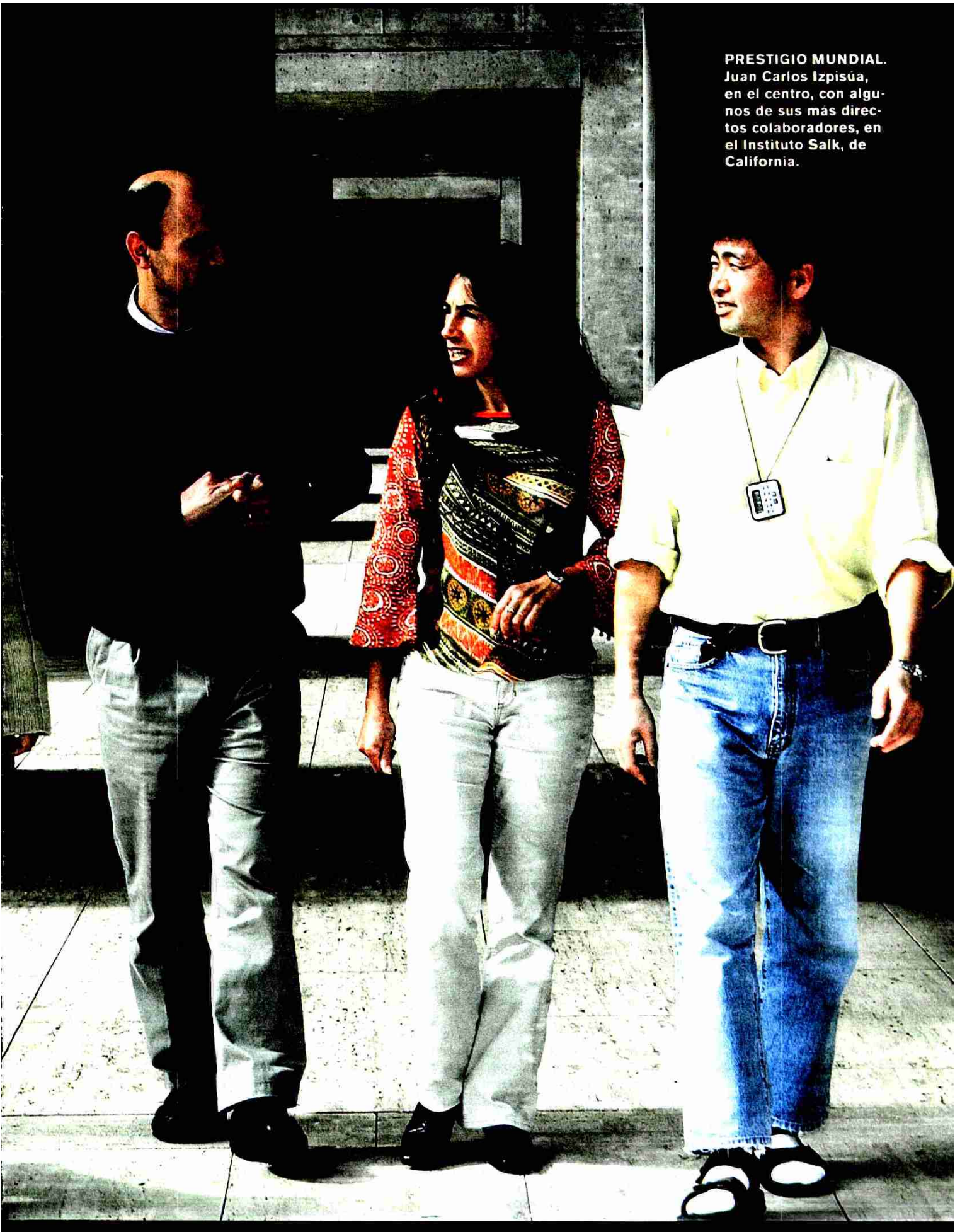
En cuanto a la transferencia nuclear, también se pueden destacar estos dos tipos de ventajas. Como estrategia de medicina regenerativa, la transferencia nuclear permitiría crear células madre embrionarias del paciente concreto, disminuyendo la posibilidad de rechazo. En este sentido, mi opinión es que, para que la medicina regenerativa pueda llegar a ser utilizable en la práctica clínica, será necesario vencer este obstáculo del rechazo, por lo que la transferencia nuclear puede ser una estrategia válida. En investigación básica, la transferencia nuclear permitirá analizar aspectos de la diferenciación celular, reprogramación nuclear y desdiferenciación.

02 ¿Cuál es su línea de investigación? Mi laboratorio siempre ha estado interesado en procesos bastante tempranos del desarrollo embrionario: cómo una sola célula (el huevo fecundado) da lugar a un embrión que contiene un elevado número de células especializadas, que a su vez originan estructuras con una forma y función específicas. Es un área de investigación muy amplia, en la que utiliza-

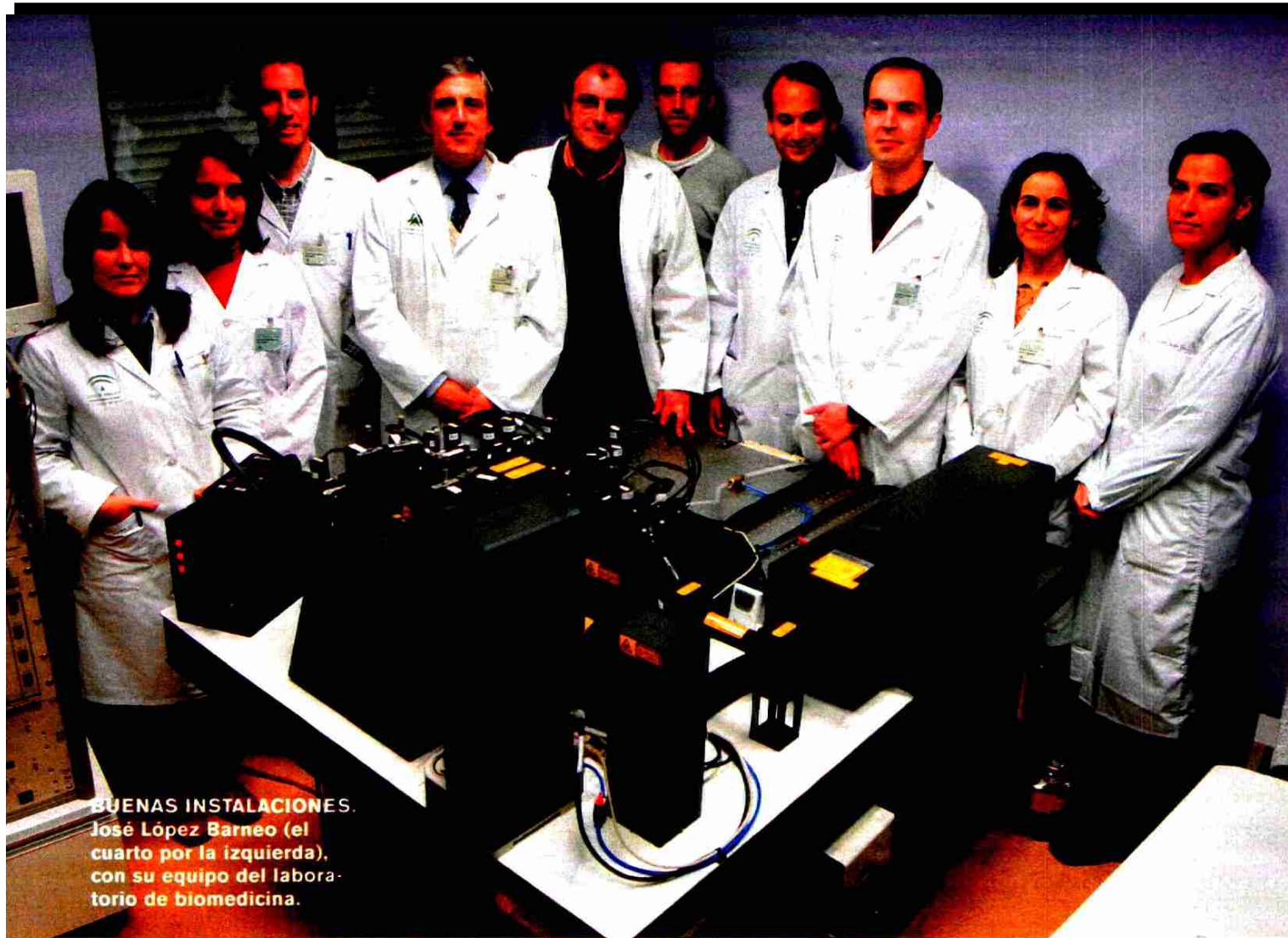
mos diversos modelos experimentales. Desde hace más de diez años venimos utilizando células madre embrionarias de ratón porque nos permitían manipular los genes de los embriones de ratón y averiguar cuáles eran importantes y cuáles no para generar un tipo de célula concreto, o un órgano. Cuando se obtuvieron las primeras células madre embrionarias humanas, vimos abierta la posibilidad de investigar de forma directa muchas lagunas existentes sobre el desarrollo embrionario humano. Así, ahora tenemos en el laboratorio líneas de investigación orientadas a descubrir cómo se producen las primeras decisiones para formar las tres capas del embrión y tipos celulares más especializados, como células musculares del corazón o las células que producen el hueso. A la vez, estudiamos cómo las células se comunican unas con otras durante este proceso de especialización celular.

03 ¿En qué va a consistir su trabajo en España? Explique su organización y recursos. El Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona (CMRB) va a establecer un reto importante para nosotros, porque es la primera vez que se va a crear un polo de desarrollo científico de estas características en el sur de Europa. El hecho de que sea el resultado de una colaboración entre el Gobierno español y el Govern catalán nos estimula aún más, sobre todo por la integración de recursos y sinergias. Contaremos con un banco de líneas celulares, dirigido por la doctora Anna Veiga. El Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona se centrará en el estudio de la regeneración de órganos y extremidades y en cómo hacer posible la diferenciación de las células madre embrionarias en tejidos concretos como las células musculares del corazón, una opción para regenerar los tejidos dañados tras un infarto de miocardio. Dispondremos de una plantilla de unas 60 personas y nuestra intención es que la formación de estos investigadores se haga en colaboración con el Instituto Salk de La Jolla, nuestra actual sede. Se han abierto grandes posibilidades con la aprobación en referéndum de importantes partidas presupuestarias para la investigación con células madre en California, y este hecho va a generar interesantes proyectos en los que, sin ninguna duda, el CMRB va a estar representado. Hoy día hay una clara necesidad de trabajar en red, conectados con los principales centros internacionales de biología del desarrollo. ●





PRESTIGIO MUNDIAL.
Juan Carlos Izpisúa,
en el centro, con algu-
nos de sus más direc-
tos colaboradores, en
el Instituto Salk, de
California.



BUENAS INSTALACIONES.
José López Barneo (el cuarto por la izquierda), con su equipo del laboratorio de biomedicina.

► JOSÉ LÓPEZ BARNEO

Tras una terapia para los enfermos de parkinson

Director del laboratorio de investigaciones biomédicas del hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

01 ¿Qué ventajas ve en investigar con células madre embrionarias y con transferencia nuclear? Que se pueda investigar con células madre embrionarias humanas en España es una excelente noticia. Existen numerosos laboratorios en todo el mundo que, como el nuestro, investigan sobre la aplicabilidad de las células madre embrionarias al tratamiento de enfermedades neurológicas. La posición predominante en los ambientes científicos serios es de cautela, e incluso escepticismo, respecto al resultado final de estas investigaciones. Creemos que se debe permitir la clonación terapéutica, aunque su uso médico dependerá del avance real que se produzca en la investigación con células madre embrionarias. La investigación sobre células madre en España no será competitiva si no se realiza un esfuerzo nacional en favor del desarrollo de la ciencia en general y se reforman nuestros grandes hospitales para poder hacer investigación de calidad.

02 ¿Cuál es su línea de investigación en este campo? Soy un fisiólogo celular que llegó accidentalmente al parkinson y la terapia celular en 1997, cuando se nos ocurrió implantar en el cerebro el cuerpo carotideo (una estructura del cuello cuya función es medir el oxígeno de la sangre y que produce varias sustancias que les faltan a los enfermos con parkinson). Este trabajo tuvo alta repercusión internacional y fue seguido de estudios en monos y ensayos pi-

loto con pacientes, todos ellos publicados y debatidos en revistas internacionales de prestigio. Los autotrasplantes en pacientes tuvieron éxito sólo en unos pocos enfermos debido a que el cuerpo carotideo es demasiado pequeño. El deseo de obtener células similares a las del cuerpo carotideo en grandes cantidades nos llevó a interesarnos en tecnologías de células madre antes de la polémica reciente, que nos ha sorprendido por la exageración, oportunismo y demagogia con que se ha tratado, y que repercute negativamente en la seriedad y credibilidad de la investigación en España.

03 ¿En qué va a consistir su trabajo? Explique su organización y recursos. Pretendemos identificar las células madre del cuerpo carotideo para, a partir de ellas, generar en gran cantidad células que produzcan los factores que necesitan los enfermos de parkinson. Si esto fuese posible (lo que todavía es incierto), podríamos aportar una terapia eficaz para algunos pacientes. En paralelo a este proyecto, investigamos sobre células madre embrionarias de ratón (y a partir de ahora, humanas) para intentar convertirlas en neuronas que produzcan los factores antiparkinsonianos. El grupo de terapia celular que coordino lo forman Juan José Toledo Aral, Ricardo Pardal y José A. Rodríguez, científicos de talla internacional. Contamos con un excelente laboratorio y un magnífico grupo de jóvenes investigadores. ●



► CARLOS SIMÓN

Especialización celular y rechazo inmunológico

Lider del proyecto del Centro Superior de Alta Tecnología de Valencia. Artífice de los primeros cultivos de células madre embrionarias en España.

01 ¿Qué ventajas ve usted en comenzar a investigar con células madre embrionarias y con transferencia nuclear? El descubrimiento de las células madre embrionarias humanas y su potencial clínico es uno de los avances científico-médicos más prometedores de este nuevo siglo. Estas células indiferenciadas y pluripotenciales tienen capacidad ilimitada de proliferación y pueden diferenciarse, bajo condiciones adecuadas, en cualquier tipo celular diferenciado del organismo, y regenerar potencialmente aquellos tejidos dañados de forma crónica o aguda. Su posible aplicación biomédica ha abierto una nueva disciplina médica denominada medicina regenerativa. La transferencia nuclear es una nueva técnica que permite la obtención de células madre embrionarias inmunológica y genéticamente idénticas a las de un individuo adulto. Con ello se podrían superar los problemas de rechazo inmunológico y de disponibilidad de células.

La plasmación de estos potenciales en realidad biomédica en nuestro país va a depender de la financiación y del apoyo a esta investigación por los poderes públicos.

02 ¿Cuál es su línea concreta de investigación en este campo? La derivación de nuevas líneas de células madre embrionarias con grado terapéutico y la investigación de los elementos necesarios para su futura aplicabilidad terapéutica, entre lo que se in-

cluye la investigación de su capacidad inmunogénica y de su potencial de indiferenciación.

03 ¿En qué va a consistir su trabajo? Explique su organización y recursos. En la producción de nuevas líneas celulares indiferenciadas normales de grado terapéutico, que serán utilizadas por el resto de investigadores para diferenciar tipos celulares concretos, así como en la creación de líneas con alteraciones genéticas específicas que puedan servir de modelo para estudios de enfermedades concretas. Este último proyecto ha sido informado desfavorablemente por la comisión de medicina regenerativa, por lo que trataremos de aportar lo que nos solicitan para poderlo realizar. También vamos a presentar un nuevo proyecto conjuntamente con el grupo de cirugía cardíaca del doctor Anastasio Montero, del hospital General de Valencia, para implantar células cardíacas obtenidas de nuestras líneas celulares embrionarias en un modelo de infarto de miocardio inducido en la rata en el que dicho grupo tiene amplia experiencia. Nuestro grupo se trasladará este mes al Centro Superior de Alta Tecnología de Valencia, en el banco de líneas celulares situado en el primer piso de la torre de medicina regenerativa. Contamos con un jefe de grupo, dos becarios posdoctorales, un predoctoral, un técnico superior, tres becarios de apoyo a la investigación y mucha ilusión. ●



EL NODO CENTRAL.
Ángel Concha, a la izquierda, con sus colaboradores del banco Celular de Granada.

► **ÁNGEL CONCHA**

Organizar el banco nacional de células madre

Director del Banco Nacional de Líneas Celulares, con sede en el hospital Virgen de las Nieves de Granada.

01 ¿Qué ventajas ve en comenzar a investigar con células madre embrionarias y transferencia nuclear? Las células madre embrionarias (CME) poseen dos características que las hacen especialmente atractivas para su utilización en técnicas de terapia celular. Una es su extraordinaria capacidad (pluripotencialidad) de poder diferenciarse hacia la práctica totalidad de los tipos celulares que constituyen la mayoría de los tejidos de un organismo. Es decir, pueden especializarse en distintas direcciones que les permitan, en las condiciones adecuadas, sustituir las células dañadas de diferentes órganos, para que éstos recuperen su funcionalidad. La segunda ventaja que poseen las CME es su gran capacidad de autorrenovación, o lo que es lo mismo, la de proliferar casi indefinidamente dando lugar a una inagotable fuente de líneas celulares, en las que unos elementos continúan dividiéndose originando más células similares a las progenitoras, en tanto que otras se diferencian para especializarse y cumplir una determinada función. Por ello, las investigaciones con células madre representan una vía de estudio muy interesante para patologías en las que actualmente no existe tratamiento o en las que las alternativas terapéuticas actuales son poco efectivas.

Por su parte, la transferencia nuclear para aplicación terapéutica permitiría generar tejidos compatibles con el individuo receptor de las células, es decir, evitar el rechazo inmunológico. Pero, además de someter este tipo de investigaciones a un estricto control, debemos ser razonables y honestos a la hora de transmitir con una gran cautela la evidencia científica actual y no trasladar falsas expectativas a la sociedad.

02 ¿Cuál es su línea concreta de investigación? Un banco de células madre es un complejo establecimiento responsable de la recepción y verificación, procesamiento, conservación, almacenamiento y distribución de líneas celulares. En algunos casos, como en el Banco de Líneas Celulares de An-

dalucía, también es responsable de la obtención de estas líneas a partir de material biológico, como son los preembriones no viables procedentes de tratamientos de fertilización, la sangre de cordón umbilical o la sangre de médula ósea movilizada y obtenida por aféresis. A su vez, es un centro de investigación y formación de personal científico.

El banco andaluz representa en la actualidad el nodo central del Banco Nacional de Líneas Celulares y debe garantizar, además de una labor de normalización y estandarización de todos los procesos y procedimientos que en él se realizan, la trazabilidad de las líneas celulares y la confidencialidad de los datos adjuntos, con el objetivo final de asegurar la calidad de las células que se utilizarán tanto en investigación como, muy especialmente, en terapia celular aplicada a seres humanos; preservando los derechos de los ciudadanos.

03 ¿En qué va a consistir su trabajo? Explique su organización y recursos. El banco debe estar compuesto por profesionales con el más alto nivel técnico y con una formación científica y titulación académica que les permitan realizar tareas específicas con total garantía, tanto en el terreno de la investigación como en el ámbito asistencial, sirviendo de apoyo al Programa de Medicina Regenerativa y Terapia Celular. El banco se organiza en áreas de microbiología, bioseguridad, cultivos celulares y criopreservación, caracterización celular y citogenética. Otros departamentos, como el de registro, trazabilidad y control de procesos y el de formación, relaciones institucionales y garantía de calidad, aseguran la confidencialidad, la protección de datos y el respeto a las disposiciones legales vigentes y a los valores éticos presentes en nuestra sociedad y compartidos por los países de nuestro entorno. Por último, el banco posee una sección de investigación básica dirigida al desarrollo de los proyectos de investigación propios del banco o en colaboración con otros grupos. ●

➤ los requisitos que deben cumplir los centros para llevar a cabo esos proyectos de investigación; una comisión de seguimiento y control y las autoridades sanitarias de cada comunidad autónoma vigilarán lo adecuado de cada proyecto. Estos embriones pasan a un registro común. El Ministerio de Sanidad calculó en ese momento que había entre 60.000 y 80.000 preembriones congelados, sobrantes de tantos procesos de reproducción asistida.

Con este paso, España salió del llamado *club católico* de la UE, países con legislaciones que bloquean los ensayos con embriones, como Italia, Portugal e Irlanda, y entró en el grupo de los que lo permiten, con el Reino Unido, Suecia y Bélgica, a la cabeza en la UE y que han adaptado su legislación para hacer viables estas investigaciones bajo estricto control, más países como Brasil, Singapur, Australia y Corea del Sur. Estados Unidos no lo prohíbe, pero la Administración de Bush, que en otoño llegó al extremo de intentar que la ONU liderara un convenio mundial que prohibiera la clonación con fines terapéuticos, ha vetado el empleo de fondos públicos para estos ensayos, con lo cual ha frenado los avances de algunos de los mejores equipos de investigación en biomedicina. Sin embargo, en el Estado de California, por decisión en referéndum el pasado

noviembre, si se destinan fondos públicos a esta investigación, y las Naciones Unidas aprobaron el 18 de febrero una resolución genérica y no vinculante que pide a los Estados miembros que prohíban cualquier forma de clonación "en la medida en que sean incompatibles con la dignidad humana y la protección de la vida humana"; lo que se puede interpretar como decir mucho o como no decir nada.

Segundo paso: 8 de febrero de 2005. El Ministerio de Sanidad presenta el borrador de la nueva Ley de Reproducción Asistida; se prevé que sea aprobada por el Parlamento a finales de este año. Aparte de autorizar la selección genética de los hijos para salvar a un hermano (lo que también levanta ronchas en la jerarquía católica), amplía la posibilidad de investigar con embriones. Explica Salgado: "La nueva ley elimina barreras, la frontera del antes y el

después; que no nos parece racional. Con la ley de 2003 sólo se podían utilizar para investigar los preembriones congelados con anterioridad a la entrada en vigor de la ley, o sea, que los que se han generado y se están generando después de 2003 no se podían emplear con esos fines. Lo que hemos hecho es dar continuidad, aplicar el mismo principio para los preembriones, sea cual sea la fecha en que se hayan obtenido".

Tercer paso: será la pieza básica para trabajar con material humano de origen embrionario y para la clonación terapéutica; es la nueva ley sobre investigación en biomedicina, que nada tiene que ver con la reproducción asistida. Su redacción es complicada, como admite la ministra. "Queremos deslindar los dos aspectos: reproducción asistida e in-



CLONACIÓN. Imagen al microscopio, difundida en febrero de 2004 por el equipo de Woo Suk Hwang, que muestra la clonación de embriones.

vestigación en biomedicina, que el PP tendía a mezclar. Esperamos tenerla lista para remitir a las Cortes a lo largo de 2005. A la visión de excelencia científica y posibilidades de investigación hay que superponer las garantías sociales, jurídicas, éticas... La sociedad debe tener claro que en ningún caso se va a permitir la clonación reproductiva; eso está fuera de toda duda. Es más, no conozco ningún país del mundo que contemple esa posibilidad".

Elena Salgado espera un amplio debate y consenso para aprobar –o no– la clonación terapéutica, y explica que la pieza clave será un comité que habrá de estudiar y aprobar –o no– cada proyecto de investigación. Un comité compuesto por juristas, investigadores, representantes de la sociedad civil... "El Parlamento dirá qué perfil deben tener los miembros de ese comité. Después, el nombramiento concreto de los miembros lo puede decidir ya el ministerio.

Eso lo estamos viendo. Habrá que estudiar quién nombra ese comité. El Parlamento dirá cómo se nombra. Es la fórmula del Reino Unido. Contamos con la experiencia del Reino Unido, que aporta unas garantías. No hay más que ver que su normativa permitía la transferencia nuclear desde finales de 2002, pero el primer proyecto concreto no se aprobó hasta septiembre de 2004. Para redactar la ley vamos a buscar el máximo consenso. Espero que se produzca un debate, un debate amplio y sosegado. Yo creo que la sociedad es consciente de que en un determinado grupo de enfermedades se podría avanzar a través de investigación en esta línea, siempre que se garantice que no se sobrepasa un límite, la implantación en un útero materno de esas unidades obtenidas por transferencia nuclear, la clonación reproductiva".

El Reino Unido marca ahora la pauta más avanzada en este campo de la biomedicina. La primera solicitud aprobada en Europa de ensayo de clonación terapéutica fue la de la Universidad de Newcastle, el pasado septiembre; hasta entonces, la única clonación humana conocida se hizo pública en Corea del Sur. Tras Newcastle, el segundo ensayo permitido por el Reino Unido llegó a comienzos de febrero: Ian Wilmut, el creador de la oveja *Dolly* en

1996, el primer clon a partir de una célula adulta, obtuvo licencia para la clonación de embriones humanos con fines terapéuticos. El objetivo de Wilmut es investigar nuevos tratamientos para las enfermedades degenerativas del sistema nervioso. En España, el proyecto presentado por Izpizua al Ministerio de Sanidad incluye trabajos de clonación terapéutica; por ahora, hasta que esté redactada y aprobada la Ley de Biomedicina, esa parte del equipo de Barcelona, en colaboración con la Universidad de Harvard y el Instituto Salk de California, tendrá que esperar.

El encargado de coordinar en España todo este volumen de trabajo y los equipos de investigadores que se vayan poniendo en marcha es el Instituto de Salud Carlos III, con sede en Madrid, un órgano de investigación y financiación dependiente del Ministerio de Sanidad, de referencia y de asesoramiento al servicio del Sistema Nacional de ➤

► Salud. ¿Cómo lo hará? Francisco Gracia, su director, lo explica: "Hay varias vías. Una de ellas es el plan de formación de investigadores, un convenio firmado con el Instituto Salk, de La Jolla (California), para que se formen allí durante dos años y luego regresen a España y aumenten así la masa crítica de investigadores. Otra línea es la firma de convenios con comunidades autónomas para fomentar la creación de una red de centros por todo el territorio que dinamicen la investigación, con un efecto multiplicador. Estamos aportando una cantidad equivalente a la del Reino Unido. El presupuesto del Instituto de Salud Carlos III para 2005 ha reservado 21 millones de euros para esta investigación. La idea es pasar del

la clonación, y encauzar las otras actividades investigadoras, de modo que estén en manos de un comité de garantías, formado por expertos independientes del Gobierno y de probado prestigio que analicen el interés de cada proyecto y que se adecuen a la línea ética".

Sin duda, una ley delicada que debe emanar del consenso. La clave es el comité, y es fácil concluir que puede ser más o menos restrictivo según los miembros nombrados; con lo cual queda la duda de hasta qué punto el partido que gobierne en cada caso podrá interpretar de un modo u otro la norma, a través de ese comité.

Si por un lado se han agitado radicalismos en contra, por otro, entre los defensores de la clonación terapéutica,

frontación ideológica-, que en pocos años las decepciones serán inevitables, y entonces la sociedad le pedirá cuentas a la comunidad científica por tal revuelo interesado. "Que nadie piense que vamos a curar mañana el parkinson. Queda muchísimo trabajo por hacer", añade López Barneo.

Elena Salgado, como es habitual en ella, muestra firmeza: "A lo largo de 2005 debemos hacer un esfuerzo de información a la sociedad. Debemos aclarar que son procesos largos, que no se generen expectativas a corto plazo, pues los frutos de esta investigación probablemente no se apliquen hasta dentro de 10 años, resultados concretos a enfermedades como el parkinson. De-

"La aplicación clínica no llegará hasta dentro de 10 años" Elena Salgado

modelo del PP de grandes centros de referencia, tipo CNIO y CNIC (centros nacionales de investigaciones oncológicas y cardiovasculares, con sede en Madrid), a crear redes, coordinarlas y dinamizarlas. La idea es trabajar en red, más que en grandes edificios". Sanidad ha firmado ya tres convenios, con Andalucía, Cataluña y la Comunidad Valenciana -éste muy reciente, el 1 de marzo-, dotados con nueve millones de euros cada uno para un periodo de cuatro años, hasta 2008.

Sobre la nueva Ley de Biomedicina, Francisco Gracia añade: "Es un tipo de legislación incipiente en todo el mundo. La ley siempre va a remolque de la investigación puntera. Pero está claro que debe restringir determinadas actividades que generan alarma social,

se han levantado también ilusiones excesivas. Se trata de lograr avanzar por un punto intermedio. Otro de los equipos más prestigiosos en terapia celular, el de José López Barneo, que trabaja en el hospital universitario Virgen del Rocío de Sevilla, con fondos de las fundaciones Juan March y Lilly, más el Plan Nacional de I+D y la Junta de Andalucía, es muy crítico con lo que llaman "la movida española de las células madre". No comparten "la politización de este tema, la superficialidad y demagogia con la que algunos científicos y medios lo han tratado y tratan, más la injusta y cruel desinformación que sufre gran parte de la sociedad española y el daño que todo ello causa al frágil sistema de investigación español". Vienen a decir que las expectativas que se están levantando son tantas -por con-

bemos decir que estamos aún un poco lejos de la traslación de esa investigación a su aplicación clínica, incluidos los trasplantes de tejidos". De ahí también la decisión del Gobierno socialista de desligarlo de los trasplantes; el PP creó el Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa a finales de 2003, y Salgado lo desmanteló el pasado otoño. Realmente, la *movida*, para tratarse de un tema científico, ha sido importante.

"Debemos explicar", termina la ministra, "que son técnicas de investigación útiles, y que no debe haber impedimentos religiosos, que no éticos, para utilizarlas; que cada proyecto va a ser examinado con rigor y garantías, y decirles también a los enfermos y sus familiares que no estamos hablando de algo de hoy para mañana". ●

La importancia de llamarse embrión

El lenguaje aquí lo puede cambiar todo. Según cómo se denomine cada sujeto (u objeto) de esta trama, se puede alterar la actitud de quien lo oiga o lea, e inclinar la balanza hacia la defensa o el rechazo de estos ensayos. No es lo mismo decir embriones que preembriones, por las connotaciones de proyecto vital que implican. Para los católicos practicantes, un embrión es ya un ser humano, y acabar con él se parece mucho a un aborto. La ministra de Sanidad habla de preembriones. Pero otros dicen que eso no existe y que es una táctica de despiste para no exacerbar ánimos.

Tampoco son lo mismo, aunque sí son lo mismo, las células madre y las células troncales. Bernat Soria defiende que la acepción adecuada es la última, que es la traducción correcta al castellano del término inglés *stem cell*. Lo de célu-

las madre es muy sugerente, pero puede levantar recelos por sus referencias a la generación de vida.

Y no es lo mismo decir clonación terapéutica que transferencia nuclear. Francisco Gracia, Elena Salgado y científicos como Bernat Soria son partidarios de transferencia nuclear, porque es exactamente lo que se hace con esa técnica, y porque la palabra *clonación* se asocia instantáneamente con la creación de réplicas. Dice Salgado: "En cuanto alguien oye la palabra *clonación*, ya se pone de uñas sin pararse a pensar más, sin saber exactamente de qué estamos hablando". Se dice "clonación" y uno se imagina fotocopias de seres vivos (en fila india además); al decir "transferencia nuclear con fines terapéuticos", la técnica se queda agazapada en el ámbito científico y no suscita pasiones sociales. ●