

REFLEXION ÉTICA ALREDEDOR DE LA REPROGRAMACIÓN CELULAR

ETHICAL REFLECTIONS ON CELL REPROGRAMMING

Justo Aznar Lucea

Instituto de Ciencias de la Vida de la Universidad Católica de Valencia.

E-mail: justo.aznar@ucv.es

Miriam Martínez

Facultad de Enfermería. Universidad Católica de Valencia.

Resumen

Los nuevos avances sobre la reprogramación celular, y especialmente la consecución de las células iPS, han significado una esperanzadora posibilidad para no tener que utilizar en la investigación experimental y en la clínica médica células embrionarias humanas, que por requerir para obtenerlas la destrucción de embriones humanos, su uso no es éticamente aceptable.

El camino recorrido para llegar al descubrimiento de las células iPS y especialmente la valoración ética de cada uno de los pasos dados para este fin, se evalúan en el presente trabajo, así como el juicio ético que merecen los distintos usos que a las células iPS pueden darse, pues cuando parecía que las células iPS podrían resolver los problemas éticos inherentes al uso de las células madre embrionarias, nuevas posibilidades de utilización de las células iPS, especialmente relacionadas con la reproducción humana, han abierto expectativas de uso de estas células muy alejadas de las más elementales normas éticas. Se concluye que el debate ético sobre la reprogramación celular y especialmente sobre la utilización experimental y clínica de las células iPS sigue abierto.

Palabras claves: reprogramación celular, células iPS, reflexión ética.

Abstract

New advances in cell reprogramming, and particularly in obtaining iPS cells, have represented a promising possibility for avoiding the use of human embryonic cells in experimental research and clinical medicine, use which is ethically unacceptable, as obtaining these cells requires the destruction of human embryos.

The road travelled to arrive at the discovery of iPS cells, and especially the ethical assessment of each of the steps taken to that end, are evaluated in this paper. The ethical judgement merited by the various uses that can be made of iPS cells is also examined, because just when it seemed that iPS cells could resolve the ethical problems inherent to the use of embryonic stem cells, new possibilities for using iPS cells, especially related with human reproduction, have opened up expectations for using these cells that are far removed from the most fundamental ethical standards. We conclude that the ethical debate on cell reprogramming and particularly on the experimental and clinical use of iPS cells remains open.

Key words: cell reprogramming, iPS cells, ethical reflections.

1. Introducción

La utilización de células madre embrionarias, tanto para fines experimentales como hipotéticamente terapéuticos, ha sido y es objeto de uno de los más apasionados debates de los últimos años en el campo de la bioética, dado que para obtenerlas hay que ineludiblemente destruir embriones humanos.

No vamos a entrar aquí en ello, pues no es objeto de este trabajo, sino simplemente referir el hecho, pues precisamente esta dificultad ética es lo que ha dado pie a tratar de producir otros tipos celulares, cuyo uso sea éticamente correcto, para tratar de sustituir a las células madre embrionarias, tanto en el campo experimental como clínico.

Como se ha comentado, la raíz y fundamento del debate ético suscitado alrededor de células madre embrionarias se basa en

que para conseguirlas hay que destruir un embrión humano, y para muchos, entre los que nos incluimos, este requerimiento anula la bondad ética de cualquier logro que se pudiera alcanzar utilizándolas. Nada hay, por muy positivo que parezca, que merezca destruir una vida humana.

La primera formulación explícita de esta realidad moral fue propuesta por Immanuel Kant, pues según él, y en palabras de Juan Manuel Burgos¹, «nadie, (ni siquiera Dios) puede instrumentalizar la vida, es decir, servirse de ella únicamente como medio para sus intereses, porque eso significaría que se la está identificando como una cosa y se está prescindiendo de su carácter personal; algo incompatible con la intrínseca dignidad que todo ser humano tiene».

¹ Burgos, JM. *Antropología breve*. Ediciones Palabra, Madrid, 2010, 19.

Y aquí surge la primera gran cuestión, sin duda base de este apasionante debate ético, ¿se puede considerar al embrión temprano, de una o varias células, como un ser humano?

Indudablemente, no es este el lugar para abordar este tema, pero sí afirmar, como así lo creemos nosotros, que efectivamente así es. Un embrión humano es un ser vivo de nuestra especie, y como tal de la especie humana, que posee todas las características que lo identifican como un ser vivo, organizado y autónomo y por tanto digno del respeto que cualquier ser humano merece².

De acuerdo con esto, para poder seguir profundizando en el debate ético que estamos abordando, vamos a partir de la premisa biológica, que conlleva objetivas consecuencias éticas, de que el embrión temprano es, sin lugar a duda biológica razonable, un ser humano vivo que merece pleno respeto.

Pues bien, ante la consideración de esta realidad biológica, la de que el embrión temprano es un ser humano, la de la premisa ética que destruirlo es inaceptable y la evidencia científica de que para obtener las células madre embrionarias hay que destruir un blastocisto, es decir un embrión humano de entre 60 y 200 células, se planteó la necesidad de producir unas células que pudieran sustituir a las embrionarias humanas, es decir unas células cuyo uso no conllevará dificultad ética alguna, necesidad que abrió el camino a la obtención de las células adultas

2 López-Moratalla, N., Iraburu, M. *Los quince primeros días de una vida humana* EUNSA, Pamplona, 2004.

reprogramadas y especialmente de las denominadas células iPS (células madre pluripotenciales inducidas)³.

Al obtenerlas se pensó que éstas podrían sustituir con ventaja a las células madre embrionarias y que, consecuentemente, utilizándolas se habrían solucionado todos los problemas éticos inherentes al uso de las referidas células madre embrionarias, especialmente en el campo terapéutico pues, sin embargo, su utilización con fines experimentales sigue pareciendo útil a amplios grupos de investigadores^{4,5,6}. Es decir, la consecución y uso de las células iPS podría cerrar positivamente el debate ético suscitado alrededor de la utilización de las células madre embrionarias con fines clínicos.

Sin embargo, recientemente se han planteado nuevos usos, tanto experimentales como clínicos de las células iPS que han abierto un nuevo e interesante debate ético, que es el que fundamentalmente vamos a abordar aquí.

Pero antes de seguir adelante, creemos necesario dejar constancia de un hecho que seguramente podría cortar de raíz el debate ético sobre el uso de las células madre embrionarias para fines clínicos al que nos estamos refiriendo, pero sobre el

3 Aznar, J. «From Stem Cells to iPS cells. A passionate Journey» *Studia Bioethica* 2, (2009), 86-94.

4 Hyun, I., Hochedlinger, K., Jaenisch, R., et al. «New advances in iPS cell research do not obviate the need for human embryonic stem cells» *Cell Stem Cell* 1, (2007), 367-368.

5 Thomson, J. (on line publication) http://gpi.fullviewmedia.com/world-stem-cellsummit/html/03_Reprogramming-A-New-Vision-for-Creating-Patient-Specific-Cells.html

6 Holden, C., Vogel, G. «A seismic shift for stem cell research» *Science* 319, (2008), 560-563.

cual, a nuestro juicio, no siempre se ha incidido suficientemente en la literatura especializada.

En efecto, el uso clínico de las células madre embrionarias ha sido y es muy limitado⁷, por no decir nulo⁸, debido fundamentalmente a que por ser un material alogénico es muy difícil que las líneas celulares de ellas derivadas sean inmunológicamente compatibles con el paciente que pudiera recibirlas, por lo que consecuentemente, en un alto porcentaje de casos, pueden crear problemas de rechazo, por lo que los pacientes que utilizaran este tratamiento deberían recibir terapia inmunosupresora durante el resto de su vida, circunstancia clínica muy negativa.

Otra objetiva dificultad es, que, por su extrema indiferenciación, podrían producir teratomas en los pacientes que pudieran recibirlas.

Estas dificultades técnicas, y la negativa valoración ética que su uso merece, ha hecho que hasta el momento sean muy escasos, por no decir nulos, los ensayos clínicos realizados utilizando células madre embrionarias. En efecto, en una revisión de julio de 2011⁹ se constata que de los 107.145 ensayos clínicos actualmente en desarrollo, solamente 3.437 han utilizado células madre adultas y únicamente 16 células madre embrionarias. Sin embargo, nosotros hemos analizado con mayor

detención estos datos¹⁰ y hemos podido comprobar que, de los ensayos que se incluyen dentro del grupo de los realizados con células madre embrionarias, ninguno en realidad lo es, pues o bien no se realizaron con células madre embrionarias, o se utilizaron células iPS, o tenían carácter experimental y no clínico. Aunque sí es cierto, que el 23 de enero de 2009, la FDA norteamericana dio luz verde¹¹ al primer ensayo clínico con células madre embrionarias, el propuesto por la firma californiana Geron¹², dirigido a tratar pacientes con una lesión medular traumática; pero, aunque la autorización se concedió en enero de 2009, hasta marzo de 2011 no se incluyó el primer paciente¹³, por lo que la obtención de resultados clínicos puede demorarse probablemente más de cinco años. Además el objetivo del ensayo no es tanto valorar la eficacia clínica del tratamiento, como comprobar que el mismo no tiene efectos secundarios negativos. Posteriormente al ensayo de Geron, la firma Advanced Cell Technology ha propuesto otro dirigido al tratamiento de la degeneración macular retiniana, también aprobado por la FDA¹⁴, pero que todavía no ha iniciado su andadura clínica.

10 Aznar, J., y col., op.cit. 8.

11 Geron Corporation (on line publication) <http://www.geron.com/media/pressviewww.aspx?did=1148.2009>

12 Wadman, M. «Human embryonic stem cell trial wins approval» *Nature News* DOI:10.1038/news.2009.56

13 Geron Corporation (on line publication) www.geron.com/media/pressview.aspx?id_1235 on 14 March 2011 (Consulted: 11/10/2010).

14 Advanced Cell Technology (on line publication) www.advancedcell.com/news-and-media/press-releases/on (Consulted: 3/06/2011).

7 (On line publication) <http://clinicaltrials.gov/> (consulted 26/07/2011).

8 Aznar, J., Sánchez, JL. «Embryonic Stem Cells: are useful in clinic treatments?» *Journal of Physiology and Biochemistry* 67, (2001), 141-144.

9 Clinical Trials, op. cit. 7.

Como resumen de lo anteriormente expuesto, se podría afirmar que, las células madre embrionarias son un magnífico material biológico, útil para fines experimentales, debido a que pueden renovarse en cultivo prácticamente de forma indefinida, si esto en realidad pudiera llegar a conseguirse, que pueden diferenciarse a cualquier tipo celular, que su uso clínico es mucho más limitado^{15,16} que éticamente su utilización, en ambas circunstancias, clínica y experimental, es objetivamente negativa, pues, como ya reiteradamente se ha afirmado, para obtenerlas hay que destruir embriones humanos, lo que invalida éticamente su uso para cualquier fin.

2. Recorrido que ha llevado al descubrimiento de las células iPS

Al entrar ya directamente en la valoración ética del uso de las células adultas reprogramadas, nos parece adecuado detenernos en una, a nuestro juicio, interesante consideración.

Normalmente las investigaciones biomédicas surgen de necesidades sociales, especialmente relacionadas con la salud de las personas o del afán de los investigadores de conocer mejor la naturaleza humana. Raramente se sustentan en otro tipo de motivaciones y menos en motivos éticos. Por ello, nos parece de interés detenernos a comentar aquí qué es lo que esencialmente indujo a iniciar los trabajos que condujeron al descubrimiento de las células iPS.

Cuenta Yamanaka, el investigador que logró producirlas, en una entrevista publicada por el *New York Times*¹⁷, que estando observando al microscopio el desarrollo cinético de un embrión temprano pensó que éste llegaría a ser pronto como sus dos hijas adolescentes, y que consecuentemente su destrucción no le parecía éticamente admisible. Esta observación fue lo que esencialmente le motivó a tratar de encontrar un método para generar algún tipo celular similar a las células madre embrionarias, que pudiera sustituir a éstas tanto para fines experimentales como clínicos. Así comenzaron sus investigaciones dirigidas a reprogramar células somáticas adultas, investigaciones que tras ocho años de intenso trabajo, y no menos desánimo en algunas ocasiones, concluyeron con la consecución de las células iPS¹⁸.

Es decir, las investigaciones que condujeron a la puesta a punto de las células iPS tuvieron fundamentalmente una motivación ética, hecho ciertamente peculiar en el campo de la experimentación biomédica, pues es sabido que el utilitarismo es actualmente el principal impulsor de la investigación científica.

La importancia de la reprogramación de células somáticas adultas y consecuentemente de la consecución de las células iPS, en cuanto éstas pueden constituir una inmejorable herramienta técnica dentro del campo de la medicina regenerativa y reparadora en este siglo XXI en el que

15 *Ibid.*, 7.

16 *Ibid.*, 8.

17 Kolata, G. «Scientist bypass need for embryo to get stem cells» *The New York Times*, 21-11-2007.

18 Aznar, J., *op. cit.* 3.

estamos, viene avalado por la ingente bibliografía que las investigaciones sobre la reprogramación celular produce y por el hecho de que la revista *Science* calificó a estas investigaciones como las más relevantes científicamente del año 2008¹⁹. Por ello, reflexionar sobre la eticidad del uso de las células iPS parece un tema, no solamente digno de ser tratado, sino que necesariamente debe serlo.

Sin duda, el recorrido investigador que ha llevado al descubrimiento de las células iPS ha constituido una apasionante aventura científica²⁰. Repasémosla brevemente, recordando una vez más, que toda ella ha estado motivada por la necesidad de encontrar entes biológicos de los que se pudieran extraer células similares a las embrionarias humanas, sin tener que destruir embriones humanos.

El primer intento con este objetivo fue tratar de obtener células madre de blastómeros de embriones humanos, generados por fecundación *in vitro*, siguiendo una técnica ya propuesta por Verlinski en 2004²¹, pues si a un embrión de 4 a 8 células se le extrae una de ellas, con el fin de utilizarla para generar una línea de células madre embrionarias, el embrión, aun con una célula menos, puede sobrevivir, aunque con alguna limitación, si es implantado en el útero²², por lo que

al tratarse de una maniobra técnica no dirigida al propio bien del embrión y que además puede tener consecuencias negativas para él, sería un procedimiento cosificador de un ser humano, algo éticamente inaceptable. Adicionalmente, desde un punto de vista biológico, el uso de este material celular tendría las limitaciones biomédicas que tiene el uso de cualquier material alogénico, lo que sería otra razón ética contraria a su utilización.

El segundo intento fue la creación de pseudo-embryones, generados por una técnica denominada transferencia nuclear somática alterada (ANT)²³, propuesta por William Hurlbut²⁴, que sustancialmente consistía en generar blastocistos por transferencia nuclear somática, pero previamente modificando genéticamente el núcleo de la célula somática transferida para que el blastocisto producido nunca pudiera desarrollarse hasta un embrión adulto vivo, pero sí pudiera, por su pluripotencialidad, servir como fuente de células madre embrionarias. Pero la ANT tenía también objeciones éticas, ya que aunque el pseudo-blastocisto producido no fuera viable, por no poder implantarse en el útero, no era posible descartar que realmente en su etapa preimplantatoria no fuera un verdadero embrión humano vivo, aunque no viable,

19 Gretchen, V. «Reprogramming cells» *Science* 322, (2008), 1766-1767.

20 *Ibid.*, 3.

21 Stelchenko, N., Verlinsky, O., Kukhareenko, V., et al. «Morula-derived human embryonic stem cells» *Reproduction Biomedicine Online* 9, (2004), 623-629.

22 Yu, Y., Wu, J., Fran, Y., et al «Evaluation of blastomere biopsy using a mouse model indicates

the potential high risk of neurodegenerative disorders in the offspring» *Molecular Cellular Proteomics* 8, (2009), 1490-1500.

23 Hurlbut, W. «More on war» *First Things* 115, (2005), 12-13.

24 Hurlbut, W. «Altered nuclear transfer as a morally acceptable means for the procurement of human embryonic stem cells» *Perspectives in Biology and Medicine* 48, (2005), 211-228.

por lo que destruirlo sería éticamente inaceptable.

La tercera posibilidad fue la creación de estructuras biológicas pseudo-embriónicas producidas por transferencia nuclear somática utilizando ovocitos reprogramados (ANT-OAR)²⁵, que tras activar su desarrollo dieran lugar a embriones no viables. Desde un punto de vista ético esta técnica no parecía tener especiales dificultades, por lo que recibió el apoyo de destacados investigadores²⁶. Sin embargo, una limitación ética indudable era que la ANT-OAR requería la utilización de un elevado número de ovocitos humanos, que posteriormente eran genéticamente modificados, lo que conllevaba una grave dificultad ética por la manipulación de la mujer que ello supone, al utilizarla como fuente de ovocitos.

La cuarta posibilidad fue la creación de estructuras biológicas pseudo-embriónicas por la fusión de células somáticas adultas, genéticamente modificadas, como se practicaba en la ANT, con células madre embrionarias^{27, 28} es decir la producción de híbridos humanos²⁹.

25 Ibid., 3.

26 Ethics and Public Policy Center (on line publication) http://www.eppc.org/publications/pubID.2374/pub_detaol.asp

27 Tada, M., Takahama, Y., Abe, K., et al. «Nuclear reprogramming of somatic cells by in vitro hybridization with ES cells» *Current Biology* 11, (2001), 1553-1558.

28 Cowan, CA., Atienza, J., Melton, DA., et al. «Nuclear reprogramming of somatic cells after fusion with human embryonic stem cells» *Science* 309, (2005), 1369-1373.

29 Strelchenko, N., Kukhareno, V., Shkumatov, A., et al. «Reprogramming of human somatic cells by embryonic stem cell cytoplasm» *Reproductive BioMedicine Online* 12, (2006), 107-111.

En defensa de esta técnica sus promotores sostenían que las células madre embrionarias eran más eficientes para reprogramar el material genético de la célula somática adulta modificada que el citoplasma de un ovocito. Sin embargo, una importante dificultad biológica de esta técnica era que las células madre derivadas de los híbridos formados por los núcleos de los fibroblastos y la célula madre embrionaria, tenían un núcleo diploide, por lo que la célula resultante era una célula tetraploide con 92 cromosomas, lo que la inhabilitaba para fines clínicos humanos, quedando reducida su utilidad al campo experimental. Además, desde un punto de vista ético, existe un problema negativo en mi opinión insuperable, cual es que para conseguir las células tetraploides hay que utilizar células madre embrionarias que hay que obtener de embriones que son destruidos, por lo que esta técnica tiene idéntica dificultad ética que tiene el uso de las células madre embrionarias.

La quinta posibilidad era obtenerlas de embriones aneuploides³⁰ como se sabe generalmente no viables. Sin embargo, la valoración ética de esta técnica debe ser muy prudente ^{31, 32} ya que entre un 10% y un 30% de los embriones aneuploides

30 Suss-Toby, E., Gerecht-Nir, S., Amit, M. «Derivation of a diploid human embryonic stem cell line from a mononuclear zygote» *Human Reproduction* 19, (2004), 670-675.

31 Sultan, KM., Munné, S., Palermo, GD., et al. «Chromosomal status of uni-pronuclear human zygotes following in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection» *Human Reproduction* 10, (1995), 132-136.

32 Marchant, J. «Human eggs supply ethical stem cells» *Nature* 441, (2006), 1038.

producidos por fecundación in vitro pueden generar blastocistos viables, aunque las posibilidades de vida de los niños así generados sea muy limitada en el tiempo.

La sexta posibilidad propuesta para obtener células madre similares a las embrionarias, fue utilizar células madre testiculares³³ que son pluripotentes y que biológicamente son bastante similares a las células madre embrionarias. A estas células los autores que propusieron el método las denominaron células madre multipotentes germinales adultas (maGSCs)³⁴. De ellas, se pudieron obtener células madre similares a las embrionarias humanas, de las que se pudieron derivar células de distintos tejidos, por lo que su uso no tenía especiales dificultades éticas, al no requerir la destrucción de embriones humanos. Sin embargo, esta técnica tenía una importante limitación ética, que con fines terapéuticos solamente podría ser utilizada en varones.

La séptima posibilidad fue obtener células embrionarias humanas de ovocitos no fertilizados activados partenogénicamente³⁵. Estos ovocitos no pueden producir un embrión viable, por lo que de ellos se podrían obtener células madre similares a las embrionarias, sin un problema ético añadido. Pero, la principal dificultad ética de esta técnica es que para que fuera eficiente se requeriría también

un gran número de ovocitos humanos, lo que supone, una utilización espúrea de la mujer, al usarla como fuente de ovocitos para una finalidad ajena a su propio bien. Por otra parte, esta técnica, al contrario de la anterior, que solamente podría ser utilizada terapéuticamente por varones, solo serviría para mujeres, lo que prácticamente la invalidaría para fines clínicos.

3. Células iPS

La última posibilidad, y ésta sí que parece probablemente definitiva, es la reprogramación de células somáticas adultas. En ella es en la que vamos fundamentalmente a centrar nuestra reflexión.

No podemos entrar aquí pormenorizadamente en el proceso técnico de la reprogramación celular, cosa que ya abordamos extensamente en un trabajo anterior nuestro³⁶, pero sí resumir brevemente las experiencias de Takahashi y Yamanaka³⁷ que condujeron a la consecución de células madre pluripotenciales inducidas, las denominadas células iPS.

Una primera etapa de estas investigaciones consistió en identificar algunos de los factores presentes en los ovocitos humanos que pueden inducir la reprogramación de células somáticas adultas. Se identificaron alrededor de veinte. Posteriormente se sintetizaron cuatro de ellos: Oct4, Sox 2, c-Myc y Klf4, y utilizándolos, los autores japoneses, consiguieron repro-

33 Guan, K., Nayernia, K., Maier, LS., et al. «Pluripotency of spermatogonial stem cells from adult mouse testis» *Nature* 440, (2006), 1199-1203.

34 Guan, K., y cols., op. cit. 33.

35 Revazova, ES., Turovets, NA., Kochetkova, OD., et al. «Patient-specific stem cell lines derived from human parthenogenetic blastocysts» *Cloning and Stem Cells* 9, (2007), 432-450.

36 Ibid., 3.

37 Takahashi, K., Yamanaka, S. «Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors» *Cell* 126, (2006), 663-676.

gramar células adultas de piel de ratones hasta un estado de pluripotencialidad³⁸, experiencias que fueron ampliadas y confirmadas en un segundo estudio del mismo equipo³⁹. De forma casi simultánea también consiguieron producir células iPS, Wernig y col⁴⁰ y Maherali y col⁴¹, y poco tiempo después pudo igualmente realizarse con células somáticas humanas por el propio equipo de Yamanaka⁴², por Yu y col⁴³ y por Park y col⁴⁴, resultados que fueron recibidos con gran entusiasmo en el ámbito científico y social, porque ello abría la posibilidad de obtener células similares a las embrionarias humanas que, en principio, podrían ser utilizadas en la clínica humana sin dificultad ética alguna.

A partir de las células iPS así generadas se pudieron producir: neuronas⁴⁵,

células de retina⁴⁶, células cardíacas⁴⁷, células sanguíneas⁴⁸ y células productoras de insulina⁴⁹.

Sin embargo, las células así generadas tenían objetivas dificultades técnicas para ser utilizadas en la clínica humana, especialmente derivadas de utilizar factores de reprogramación, como el c-Myc, que podía inducir la formación de tumores, y del uso de vectores víricos para la introducción de los factores reprogramados en las células somáticas adultas a reprogramar, que podían favorecer el desarrollo de enfermedades víricas en los receptores de las células iPS así generadas, por lo que se necesitaron posteriores estudios para tratar de conseguir células iPS de calidad adecuada para fines clínicos, entre los que cabe destacar la posibilidad de obtenerlas por diferenciación directa utilizando proteínas reprogramadoras⁵⁰.

38 Takahashi, K., y col., op.cit. 37.

39 Okita, K., Ichisaka, T., Yamanaka, S. «Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells» *Nature* 448, (2007), 313-317.

40 Wernig, M., Meissner, A., Foreman, R., et al. «In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state» *Nature* 448, (2007), 318-324.

41 Maherali, N., Sridharan, R., Xie, W., et al. «Directly reprogrammed fibroblasts show global epigenetic remodeling and widespread tissue contribution» *Cell Stem Cell* 1, (2007), 55-70.

42 Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., et al. «Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors» *Cell* 131, (2007), 861-872.

43 Yu, J., Vodyanik, MA., Smuga-Otto, K., et al. «Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells» *Science* 318, (2008), 141-146.

44 Park, IH., Zhao, R., West, JA., et al. «Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors» *Nature* 451, (2009), 806-811.

45 Karumbayaram, S., Novitch, BG., Patterson, M., et al. «Directed differentiation of human-induced pluripotent stem cells generates active motor neurons» *Stem Cells* 27, (2009), 806-811.

46 Hirami, Y., Osakada, F., Takahashi, K., et al. «Generation of retinal cells from mouse and human induce pluripotent stem cells» *Neuroscience Letters* 458, (2009), 126-131.

47 Zhang, J., Wilson, GF., Soerens, AG., et al. «Functional cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells» *Circulation Research* 104, (2009) e30-41.

48 Raya, A., Rodríguez-Pizá, I., Guenechea, G., et al. «Disease-corrected haematopoietic progenitors from Fanconi anaemia induced pluripotent stem cells» *Nature* 460, (2009), 53-59.

49 Tateishi, K., He, J., Taranova, O., et al. «Generation of insulin-secreting islet-like clusters from human skin fibroblasts» *Journal of Biological Chemistry* 283, (2008), 31601-31607.

50 Kim, D., Kim, CH., Moon, JL., et al. «Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins» *Cell Stem Cell* 4, (2009), 472-476.

4. Transdiferenciación celular

Sin embargo, el principal avance en el camino investigador para obtener células útiles para la clínica humana, fue la puesta a punto de una técnica que permitía la reprogramación directa de células somáticas adultas en casi cualquier otro tipo celular, sin tener que pasar por el estado de pluripotencialidad propio de las células iPS, siendo el primer intento en este sentido la transformación de células de piel en células sanguíneas⁵¹. A este proceso de derivación directa de células somáticas a otras de diversos tipos celulares se le denominó transdiferenciación.

La transdiferenciación celular no ofrece dificultades éticas objetivas y técnicamente mejora el método tradicional para la obtención de células iPS, pues abre además el camino para desarrollar terapias específicas para pacientes concretos de forma más sencilla y posiblemente más segura.

Con la consecución de las células iPS, y sobre todo con la puesta a punto de la transdiferenciación celular, parecía que el problema ético inherente al uso de células madre embrionarias suscitado se había solucionado, pues las iPS podrían sustituir a las embrionarias humanas, tanto para fines experimentales como clínicos, por lo que en teoría las embrionarias humanas podrían dejar de utilizarse.

51 Szabo, E., Rampalli, S., Risueño, RM., et al. «Direct conversion of human fibroblasts to multilineage blood progenitors» *Nature* 468, (2010), 521-526.

5. ¿Son las células iPS similares a las embrionarias humanas?

Sin embargo, para zanjar este debate ético habría primero que resolver algunos problemas éticos, y especialmente responder a la pregunta: ¿son las células iPS esencialmente equivalentes a las embrionarias humanas para así poderlas sustituir para cualquier fin experimental? Solamente si la respuesta fuera positiva se podría afirmar que las células iPS constituirían una alternativa ética a la utilización de células madre embrionarias. Sin embargo, para algunos autores, aunque las células iPS son fenotípicamente equiparables a las embrionarias humanas, no son totalmente idénticas, pues muestran perfiles de expresión genética diferentes^{52,53} distinta capacidad de proliferación y diferenciación^{54,55,56} a la vez que pueden mantener la «memoria genética» de las células del tejido adulto del que proceden, mantenimiento que se perpetua en las

52 Takahashi, y cols. Op.cit. 42.

53 Yu, J., Hu, K., Smuga-Otto, K., et al. «Human induced pluripotent stem cells free of vector and transgene sequences» *Science* 324, (2009), 797-801.

54 Hu, BY., Weick, JP., Yu, J., et al. «Neural differentiation of human induced pluripotent stem cells follows developmental principles but with variable potency» *Proceeding of the National Academy of Sciences USA* 107, (2010), 4335-4440.

55 Feng, Q., Lu, SJ., Klimanskaya, I., et al. «Hemangioblastic derivatives from human induced pluripotent stem cells exhibit limited expansion and early senescence» *Stem Cells* 28, (2010), 704-712.

56 Urbach, A., Bar-Nur, O., Daley, GQ., et al. «Differential modeling of fragile X syndrome by human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells» *Cell Stem Cell* 6, (2010), 407-411.

líneas celulares que a partir de ellas se produzcan^{57, 58}.

Además, adicionalmente a todo lo anterior algunos investigadores sostienen que se debe seguir con el uso simultáneo de células madre embrionarias y células iPS, pues las embrionarias siguen siendo, a su juicio, las células de referencia para evaluar la bondad biológica de las células iPS^{59, 60, 61}.

6. Valoración ética del uso de las células iPS

De todas formas, y aunque por cualquiera de las razones anteriormente comentadas el uso de células madre embrionarias fuera biológicamente útil, el tener que destruir embriones humanos para obtenerlas invalida éticamente su uso experimental en cualquier circunstancia.

De todo lo anterior, nos parece que, en principio, se podría concluir que en el momento actual las células iPS, desde un punto de vista ético, podrían ser una excelente alternativa al uso de las células madre embrionarias, sobre todo para fines clínicos. Además, con el previsible desarrollo de nuevas metodologías que consigan evitar algunos de los inconvenientes técnicos que su uso hoy aún

tiene, especialmente el que puedan ser portadoras de anomalías genéticas y su capacidad teratogénica, se podría haber dado un paso sustancial, si no definitivo, para salvar las dificultades éticas que el uso de las células madre embrionarias presenta.

Pero cuando todo problema ético derivado del uso de células madre embrionarias parecía ir disolviéndose en el caldo de cultivo de los nuevos descubrimientos técnicos, recientes avances científicos en el campo de las células iPS han abierto inesperados interrogantes éticos que es necesario considerar.

Fundamentalmente los nuevos problemas éticos se centran en la posibilidad de producir, a partir de células iPS, obtenidas de somáticas adultas, células germinales, ovocitos y espermatozoides, y de ellas producir embriones vivos. En este sentido, los primeros pasos fueron dados por los equipos de Park⁶² y Kee⁶³ que consiguieron en 2009 generar células germinales a partir de células iPS humanas. En principio se pensó que estos avances técnicos podrían fundamentalmente utilizarse en el campo de la medicina reproductiva, especialmente en personas que no pudieran generar gametos funcionantes. Pero ahora, se ha añadido otra dificultad ética, al conseguir, a partir de las

57 Kim, K., Doi A, Wen B et al. «Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells» *Nature* 467, (2010), 285-290.

58 Polo, JM., Liu, S., Figueroa, ME., et al. «Cell type of origin influences the molecular and functional properties of mouse induced pluripotent stem cells» *Nature Biotechnology* 28, (2010), 848-855.

59 Hyun, I., et al. op.cit. 4.

60 Thomson, J., op.cit. 5.

61 Holden, C., et al. op.cit. 6.

62 Park, TS., Galic, Z., Conway, AE., et al. «Derivation of primordial germ cells from human embryonic and induced pluripotent stem cells is significantly improved by coculture with human fetal gonadal cells» *Stem Cells* 27, (2009), 783-795.

63 Kee, K., Angeles, VT., Flores, M., et al. «Human DAZL, DAZ and BOULE genes modulate primordial germ-cell and haploid gamete formation» *Nature* 462, (2009), 222-225.

células germinales producidas, generar embriones animales vivos⁶⁴. Esta técnica posiblemente podría abrir la puerta a la generación de embriones humanos vivos, lo que éticamente no sería justificable desde ningún punto de vista que se considere, aunque esta posibilidad parece por el momento inalcanzable, pues, además de importantes dificultades técnicas, para comprobar si esto fuera posible habría que implantar los embriones así producidos en el útero de una mujer y permitir que se desarrollara un embarazo, que si llegara a término, pudiera producir un niño, circunstancia que además de estar legalmente prohibida en todos los países desarrollados, es éticamente rechazable de forma unánime.

Pero además, estas técnicas también podrían utilizarse para producir ovocitos a partir de una célula somática de piel de un varón, ovocitos que podría fecundarse con espermatozoides de otro varón, y si se consiguiera generar un embrión, éste podría implantarse en el útero de una madre subrogada. Es decir, en teoría se podría generar un embrión humano, y consecuentemente un niño, que si se permitiera su desarrollo, tendría dos padres y una madre. Pero, esto es muy difícil, por no decir imposible de conseguir en el momento actual, pues obtener ovocitos de células cromosómicamente masculinas, y más aún espermatozoides de células cromosómicamente femeninas, carentes del cromosoma Y, necesario para la formación de esper-

ma, parece prácticamente imposible de llevar a cabo.

Otra posibilidad éticamente no admisible sería utilizar la reprogramación celular para producir, no células pluripotentes, como ahora se hace, sino células totipotentes, para a partir de ellas generar blastocitos humanos. En realidad se trataría de generar clones humanos de una forma más sencilla que con la transferencia nuclear somática, pero que tendría las mismas dificultades éticas que ésta tiene.

Sin embargo, una aplicación que podría ser éticamente admisible sería la creación de gametos humanos obtenidos a partir de células somáticas genéticamente modificadas de personas afectas de alguna enfermedad genética o hereditaria, para producir, por fecundación in vitro, hijos sanos, aplicación que no tendría otra dificultad ética que la inherente a la propia fecundación in vitro.

7. Conclusión

Como se deduce de todo lo anteriormente expuesto, el debate ético en torno al uso de células iPS obtenidas por reprogramación celular a partir de células somáticas adultas continua abierto, pues aquella positiva valoración ética que acompañó a la creación de las células iPS, al presuponer que con su uso se evitaría la utilización de células madre embrionarias, no se ha consolidado, pues esta esperanzadora posibilidad puede verse oscurecida si las células iPS son utilizadas dentro del campo de la reproducción humana y especialmente si se usan para producir embriones humanos.

64 Deng, JM., Satoh, K., Wang, H., et al. «Generation of viable male and female mice from two fathers» *Biology of Reproduction* 84, (2011), 613-618.

Como casi siempre ocurre en el campo de la investigación biomédica, la bondad ética de cualquier avance científico dependerá esencialmente de los fines para los que dicha investigación se utilice, cuando el procedimiento técnico usado sea éticamente correcto. Esto es lo que ocurre con la reprogramación celular en general y con las células iPS en concreto, que la bondad ética de su uso dependerá de para qué sean utilizadas las células producidas.

Pero ¿cómo se podría regular el uso ético de las células iPS? Existen fundamentalmente dos posibilidades, promover disposiciones legales que regulen

su utilización exclusivamente para fines éticamente admisibles o fomentar la formación de la conciencia de investigadores, usuarios, legisladores, firmas comerciales y organismos públicos de cualquier tipo, que favorezcan su desarrollo, para frenar la puesta en marcha de aquellas investigaciones que no sean éticamente correctas. Sin duda, este es el mejor camino, pero a nuestro juicio, es sendero no fácil de transitar, por lo que nuestra visión sobre la posible utilización de los avances biotecnológicos que se vayan produciendo, cuando estos presenten objetivas dificultades éticas, no puede ser muy positiva.

Recibido: 08/10/2011

Aceptado: 05/12/2011

