

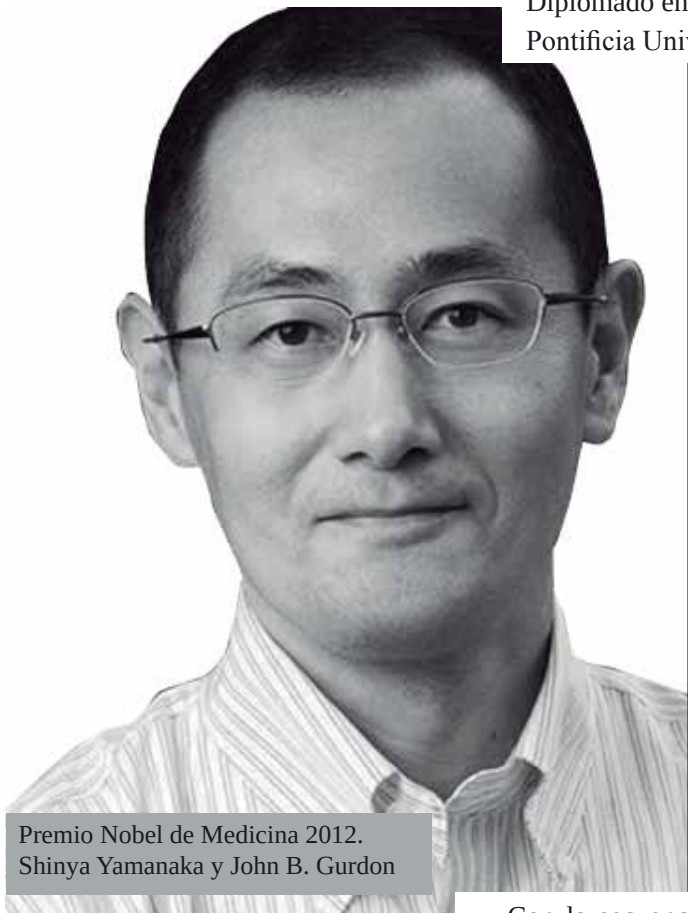
LA REPROGRAMACIÓN CELULAR. AVANCES Y DILEMAS.

Dr. José Luis Jiménez.

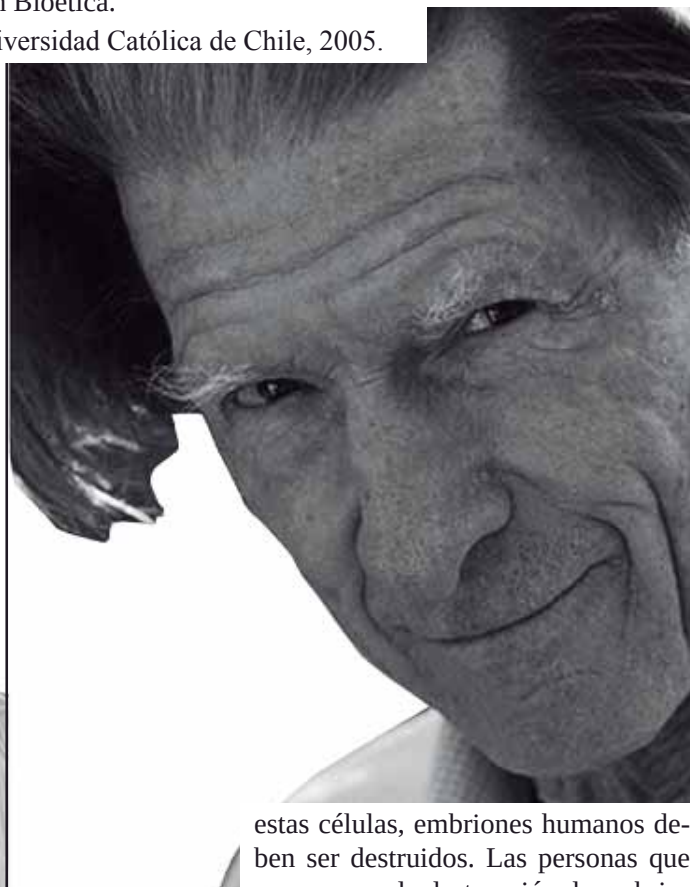
Dr. En Medicina. Especialista en Medicina Interna.

Diplomado en Bioética.

Pontificia Universidad Católica de Chile, 2005.



Premio Nobel de Medicina 2012.
Shinya Yamanaka y John B. Gurdon



estas células, embriones humanos deben ser destruidos. Las personas que se oponen a la destrucción de embriones consideran que en el embrión existe una dignidad implícita que va desde la fecundación hasta la muerte. Sin embargo, muchos otros creen que los beneficios de los avances en la ciencia biomédica superan estas preocupaciones morales y para ello han utilizado todo tipo de manipulación incluido la semántica, como aquella del término “*pre-embrión*” para designar el estadio desde la fecundación hasta los 14 días (frontera de los 14 días), como si el embrión no mostrara una autonomía intrínseca y direccional en su desarrollo.

Introducción.

Los avances biotecnológicos y la ética deberían estar entrelazados como las dos cadenas del ácido desoxirribonucleico (ADN) descubierto por Watson y Crick en 1953. Lamentablemente esto no ha sido posible, y no por falta de empeño de la ética, sino como ya expresé en una oportunidad por el desfase existente entre el ritmo vertiginoso de los avances biotecnológicos y una reflexión serena del discurso ético tradicional.¹

Con la secuenciación del genoma humano y del creciente conocimiento de los mecanismos moleculares de las funciones celulares básicas, estamos entrando en una era de rápido avance en el campo de la biología del desarrollo. El interés científico en las células madre es un paso lógico en la evolución de estos estudios y mantiene la esperanza de proporcionar importantes herramientas de investigación, así como las posibles aplicaciones terapéuticas. La controversia ética alrededor de las células madre embrionarias (CME) se deriva del hecho de que para obtener

llo y a medida que pasa el tiempo, una complejidad y diferenciación mayor, que viene inscrita en su genoma¹.

Esta dificultad ética es lo que ha dado pie a tratar otros tipos celulares cuyo uso sea éticamente correcto, para tratar de sustituir a las CME tanto en el campo experimental como su aplicación clínica. Además, hay que agregar que el uso clínico de las CME ha sido y es muy limitado por no decir nulo², debido fundamentalmente a que por ser material alogénico, es muy difícil que las líneas celulares de ellas derivadas sean inmunológicamente compatibles con el paciente que pudiera recibirlas, y consecuentemente, en un alto porcentaje de casos, pueden crear problemas de rechazo y los pacientes recibir terapia inmunosupresora el resto de su vida, con sus negativos efectos para la salud y su calidad de vida³. Hay que añadir otra dificultad objetiva y es, que por su extrema indiferenciación podrían producir teratomas en las pacientes que pudieran recibirlas. Entre dificultades técnicas, efectos negativos para la salud y dilemas éticos han continuado produciéndose avances tecnológicos en el campo experimental de las células madre y que han llevado a la producción de la llamadas células madre pluripotentes inducidas.

Desarrollo.

I.- Células madre pluripotentes inducidas (iPS).

La necesidad de producir unas células que pudieran sustituir a las embrionarias humanas, es decir unas células cuyo uso no conllevara dificultades técnicas y un dilema ético, fue lo que abrió el camino a la obtención de las células adultas reprogramadas y especialmente de las denominadas células madre pluripotentes inducidas o induced Pluripotent Stem (iPS), por sus siglas en inglés⁴.

Los nuevos avances sobre la programación celular, y especialmente la consecución de las células iPS, en

opinión de Aznar y Martínez³, han significado una esperanzadora posibilidad para no tener que utilizar en la investigación experimental y en la clínica médica células madre embrionarias humanas, que por requerir para obtenerlas la destrucción de embriones humanos, su uso no es éticamente aceptable.

I.A.- ¿Qué son las iPS?

Las células madre pluripotentes inducidas, son un tipo de células derivadas de una célula diana que no era pluripotente⁵. Las iPS son células adultas que han sido genéticamente reprogramadas para pasar a un estado similar a las células madre embrionarias⁷. Asimismo, se cree que estas células **tienen bastantes cualidades en común con las pluripotentes naturales**, como las embrionarias en lo que respecta al tiempo de crecimiento, agregación celular y la expresión de algunos genes y proteínas⁸.

I.B.- Precisiones conceptuales.

Al realizar algunas precisiones conceptuales pretendo dejar por sentado algunos conceptos que aunque conocidos por muchos profesionales, para otros resultarán totalmente nuevos; bien porque no se encuentran en su propia esfera de trabajo, o porque han surgido al calor del propio desarrollo biotecnológico y por tanto son conceptos nuevos.

Células madre embrionarias. Las células madre embrionarias sólo existen en las fases más tempranas del desarrollo embrionario y continúan desarrollándose hasta formar todas las células del cuerpo humano⁶.

Células madre pluripotentes. Son capaces de generar prácticamente todo tipo de tejidos⁵, incluido los más de 200 tipos de células⁶. No pueden formar un organismo completo, pero si cualquier otro tipo de célula correspondiente a los tres linajes embrionarios (endodermo, mesodermo y ectodermo). Las

más estudiadas y controversiales son las células madre embrionarias.

Células madre multipotentes. Son aquellas que sólo pueden generar células de su misma capa o linaje de origen embrionario. Por ejemplo, las células madre hematopoyéticas, que son células madre de la sangre, pueden diferenciarse en los múltiples tipos celulares de la sangre. Tienen las mismas características básicas de todas las células madre⁹.

Células madre unipotentes. Son células madre que tienen la capacidad de diferenciarse en un solo tipo de células. Por ejemplo, las células madre musculares sólo pueden diferenciarse en células musculares¹⁰.

Transdiferenciación. Es el proceso por el cual una célula simple se convierte en una clase diferente de célula¹¹. Por ejemplo, cuando una célula que no es una célula madre se transforma en otro tipo diferente de célula, o cuando una célula madre ya diferenciada crea células fuera de su ruta de diferenciación ya establecida.

Reprogramación celular. Es una técnica mediante la cual se consigue que el perfil de genes concretos que se expresan en un determinado tipo celular se altere, y genes que dejaron de expresarse en una determinada etapa del desarrollo vuelven a expresarse, modificando la forma y la biología de la célula reprogramada. De esta manera, adquieren un nuevo potencial de diferenciación y duplicación que parecía definitivamente perdido¹². Con esta técnica es posible convertir una célula de la piel en una neurona o en cualquiera de los 220 tipos celulares que componen el organismo, lo que nos deja maravillados y atónitos.

Mediante la reprogramación celular se puede borrar la “memoria” del desarrollo de una célula, con lo que una vez devuelta a su estado embrionario, la célula puede ser convertida en un tipo totalmente diferente de célula. De esta forma, las células transformadas

crecen y se dividen en el laboratorio a diferencia de la mayoría de las células adultas, las cuales no sobreviven en condiciones de cultivo. Las células son entonces inducidas para asumir nuevas entidades, incluyendo aquellos tipos de células más afectadas por las enfermedades que sufren los pacientes que donaron las células iniciales¹².

II.- El camino recorrido desde las CME hasta las iPS.

II.A.- El primer bebé probeta.

Con el nacimiento en 1978 de Louise Brown, el primer bebé probeta, el Comité Asesor de Ética (CAE) en los Estados Unidos, sintió la necesidad de examinar cuidadosamente los aspectos éticos relacionados con la “fecundación *in vitro*” (FIV) y la posibilidad de utilizar embriones para mejorar esta técnica. Su informe, publicado el 4 de mayo de 1979, indicó que el embrión humano en sus primeros días de existencia es sólo una forma creciente de la vida humana, con un alto grado de mortalidad natural y que carece de individualidad, argumentando que la aparición de la línea primitiva es uno de los elementos básicos de la individualización del embrión. El informe indicó un intervalo de catorce días después de la fecundación, durante el cual se considera que el embrión humano no tiene un estatus especial, y sugirió que la mayoría de las investigaciones científicas en este intervalo eran “éticamente” aceptables¹³. La palabra “*pre-embrión*” no aparece en ninguna parte del informe pero sentó la base para hablar de este concepto. Tampoco ningún especialista en embriología humana formó parte del comité. El CAE sugirió que el embrión humano merece respeto, pero no el mismo respeto que se le debe a una personalidad completa. Las recomendaciones del CAE no fueron aprobadas por las autoridades en ese momento y en 1980 dejó de existir, lo que

significa que el destino de la FIV se quedaría en el limbo hasta el momento en que otra CAE fue establecida para investigar el asunto de nuevo¹³.

La FIV llevó a la creación de los bancos de embriones congelados y con ello a los llamados embriones “sobrantes” cuando estos no eran utilizados por los padres; y nada más pragmático y utilitarista para muchos, que utilizar estos embriones en la investigación científica para buscar la posible solución a muchas enfermedades. Esto creó una gran paradoja, al no ser coherente afirmar que los embriones creados con una finalidad, fueran destinados a la investigación¹⁴ además del gran dilema ético.

II.B.- De las CME a las células madre adultas.

Desde el descubrimiento de las células madre embrionarias a finales de 1990, los científicos han estado compitiendo para la aplicación terapéutica con células madre en el campo clínico. La terapia implicaría la transformación de las células madre en tipos celulares específicos, y su utilización para reemplazar los tejidos que han sido dañados por la enfermedad¹⁵. Es obvio que nunca estará justificado destruir un ser humano para conseguir sus células madre, aunque con ellos se sanaran otros. Por otra parte, no es suficiente evitar la destrucción o alteración de vidas humanas, hay que velar también para que no haya manipulaciones de la corporalidad de mujeres para obtener gametos¹⁶. Una nueva alternativa surge buscando una solución a los dilemas creados por las CME y esta alternativa es la de las células madre adultas (CMA).

Las **CMA** o **células madre somáticas** existen en todo el cuerpo después del desarrollo embrionario y se encuentran dentro de los diferentes tipos de tejido. Estas células madre se encuentran en tejidos como el cerebro, la médula ósea, la sangre, los

vasos sanguíneos, músculos, la piel y el hígado. En general se cree que las CMA están limitadas en su capacidad de regenerarse en función a su tejido de origen¹⁷.

La utilización de CMA creó nuevas perspectivas y un futuro prometedor para suprimir las controversias éticas creadas por el uso de células embrionarias como ya expresé en otro trabajo¹. Las expectativas fueron muy esperanzadoras avaladas por algunos trabajos de la literatura científica^{18, 19, 20, 21}, y porque pueden extraerse del líquido amniótico²², médula ósea, cerebro²³, tejido muscular, glandular, o en la sangre periférica²⁴. Pero, las dificultades técnicas para ser aisladas, purificadas y clasificadas, lo cual es una tarea compleja, unido al hecho ya mencionado que las CMA están limitadas en su capacidad de regenerarse, ensombrecen el resultado de esta prometedora alternativa.

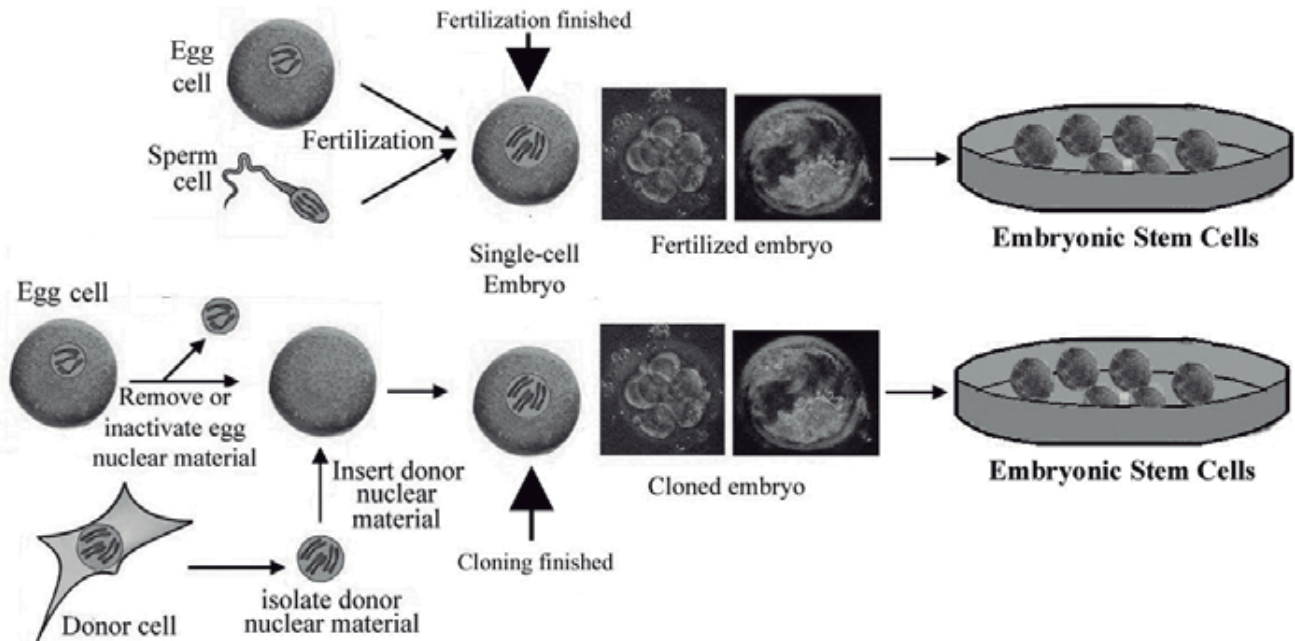
La transformación de las células madre en tipos celulares específicos, y su utilización para reemplazar los tejidos que han sido dañados por la enfermedad, ha sido la quimera y la piedra angular que da soporte a lo que se ha dado en llamar Medicina Regenerativa.

II.C.- La Medicina Regenerativa con dos realidades diferentes. Células madre embrionarias y células madre del tipo embrionario.

La primera realidad, se refiere a las CME extraídas de la masa interna de un blastocito (embrión humano de cinco días) de los embriones “sobrantes” de la FIV. Estas células madre por su propia naturaleza han resultado incontrolables, y no hay datos que permitan afirmar que se puedan transferir a enfermos para sustituir células dañadas¹⁶. Además del dilema ético ya mencionado en párrafos anteriores, estas células son muy inmaduras y tienen frenada la diferenciación, porque su información genética es la propia de un embrión temprano¹⁶.

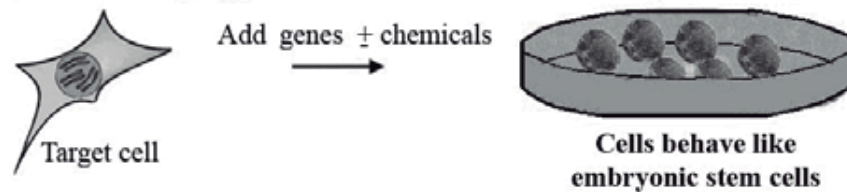
Embryonic Stem Cells

from Embryos created by Fertilization or by Cloning (Somatic Cell Nuclear Transfer)



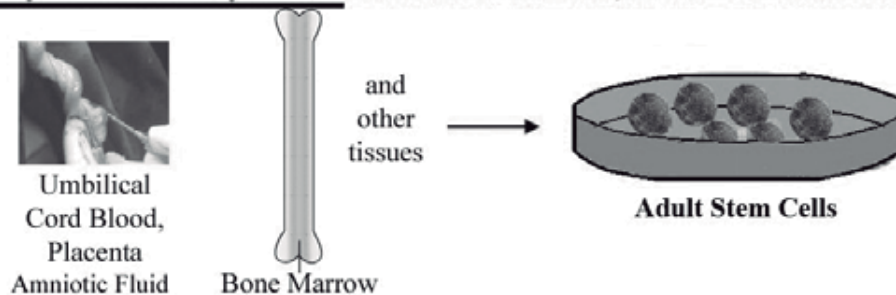
Induced Pluripotent Stem Cells (iPS cells)

from Normal Cells that are Reprogrammed to behave like Embryonic Stem Cells



Adult Stem Cells

Stem Cells normally found in body tissues from birth onward, as well as umbilical cord, etc.



La segunda realidad se refiere a las células madre del tipo embrionario con dotación genética de una célula madura elegida. Estas células aunque tienen propiedades en común con las de origen embrionario como son inmadurez, capacidad de multiplicación indefinida y generar células especializadas de distintos tipos¹⁶, también tienen sus diferencias, especialmente en su proceso de fabricación, al ser creadas de manera artificial por el procedimiento de transferencia nuclear de una célula somática a un óvulo previamente enucleado, convirtiéndolo así, en el equivalente de un cigoto (*clonación blanda*) que pueda iniciar un proceso de desarrollo embrionario, y esto es muy importante, porque la información genética humana que posee, no es la de un embrión precoz producido por fecundación de un gameto femenino y otro masculino, sino la correspondiente al núcleo que procede de la célula elegida. La información genética no es por tanto, la de una célula madre de origen embrionario, quedando a un lado el dilema ético de manipulación de embriones humanos.

Esta segunda realidad confronta también sus propias dificultades. Por una parte, cabría teóricamente la posibilidad, de que en algún caso se diera accidentalmente la generación de un individuo clónico. Por otra parte, la tasa de obtención de células madre de tipo embrionario es muy baja, y por ello, además del problema técnico, origina el problema ético del uso de óvulos humanos¹⁶. Algunos datos disponibles no aportan una solución a corto plazo. Un primer experimento de transferencia de núcleos procedentes de fibroblastos de la piel a ovocitos humanos²⁵, no tuvo eficacia, ninguna de las células obtenidas mostró capacidad de desarrollo embrionario²⁷. En el ratón se ha logrado una transferencia nuclear²⁷ y se ha usado para tratamiento terapéutico en animal modelo²⁸, que no es extrapolable a humanos¹⁶. En primates, tras cerca de 800

intentos²⁹, no se ha conseguido ningún resultado¹⁶.

II.D.- A las dificultades se añade un escándalo tras otro.

En 2004 un equipo de investigadores de Corea del Sur consiguió una línea de células madre del tipo embrionario de mujer³⁰. Un segundo experimento publicado en mayo de 2005, mejora la técnica al usar óvulos de chicas más jóvenes y consiguen un mayor rendimiento³¹. Si en el primer trabajo el rendimiento fue de una línea por 230 intentos, en el segundo fue de una de cada 15¹⁶. Este dato de interés mostraría, que la capacidad de que algunas células alcancen características de célula del tipo embrionario, es dependiente del óvulo usado.

A las dificultades técnicas de las células madre del tipo embrionario se le añade un escándalo por la manipulación de mujeres para la obtención de sus óvulos; y en diciembre de 2005 la revista Nature sacó a la luz un nuevo escándalo y que costó la dimisión de Hwang como Director de la Fundación Mundial de Células Madre con sede en Corea del Sur. En efecto, la revista Science que publicó el trabajo en mayo, se vio obligada a rectificar los datos enviados por Hwang¹⁶, en el que se mostraba que todas las células habían pasado la prueba de comprobar si eran del tipo embrionario, y sólo tres de las once la habían pasado. Este mega-escándalo sacudió la comunidad científica en todo el mundo y motivó un congreso internacional por parte de las revistas más prestigiosas, para sentar nuevas bases en las exigencias de las publicaciones científicas y evitar nuevos fraudes como éste. Como podemos ver, estamos situados en un campo de investigación muy interesante, pero no en la órbita de tratamientos que den solución a las enfermedades.

En junio de 2007 la revista Nature reconoce, la imposibilidad de obtener células madre para investigación mediante el ineficiente proceso de trans-

ferencia del núcleo de una célula de adulto a ovocitos humanos. Al mismo tiempo acepta, que este tipo celular, tan buscado y sometido a fraude, se ha obtenido limpiamente por el procedimiento contrario³²; esto es, reprogramando hacia atrás mediante ingeniería genética una célula de adulto.

II.E.- Cambiando la dirección del viaje se llega a las iPS.

El ser humano parte de una única célula, el resultado de unir un óvulo y un espermatozoide. Está única célula se va multiplicando y generando **células inmaduras** que tienen la capacidad de producir todas las distintas células de un organismo. Estas células inmaduras se llaman **células madre pluri-potentes**. En el pasado se creía que el viaje era en una única dirección; **de inmaduras a maduras, pero los trabajos** de John B. Gurdon y Shinya Yamanaka demostraron que la dirección opuesta también era posible; las células adultas pueden reprogramarse hacia atrás para convertirse en células inmaduras capaces de generar células de cualquier tipo. El descubrimiento les ha valido la concesión del Premio Nobel de Medicina y Fisiología de 2012³³.

John B. Gurdon conocido como pionero en las investigaciones de transferencia nuclear^{34, 35, 36} y clonación^{37,38}, realizó un experimento determinante en 1962. Supuso con razón, que en el genoma de una célula adulta sigue existiendo la información para convertirse en cualquier célula. Reemplazó el núcleo del huevo de una rana, con el núcleo de una célula del intestino ya madura. El huevo se desarrolló normalmente y produjo una rana normal. El núcleo de la célula adulta no había perdido la capacidad de generar todo tipo de células y había sido reprogramado al insertarse en un huevo³³.

En 2006, más de 40 años después, Shinya Yamanaka realizó otro experimento trascendental a través de sus investigaciones con células madre^{39, 40},

⁴¹. Trató de averiguar qué genes hacían que las células madre permanecieran inmaduras. Después de varios intentos encontró que solo 4 genes lo conseguían (OCT3/4, Sox2, c-Myc y Klf4). Tomó fibroblastos e introdujo en ellos los genes hallados, y al hacerlo, logró programar los fibroblastos maduros en células madre pluripotentes inducidas que podían generar todo tipo de células, como neuronas u otros fibroblastos. Una de las ventajas fundamentales de este trabajo es que no es necesario recurrir a embriones para lograr células madre, eliminando así, los problemas éticos³³. Relata Yamanaka, en una entrevista publicada por el New York Times⁴², 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. Esto fue lo que 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. Tras ocho años de intenso trabajo destinados a reprogramar células somáticas adultas, logró la obtención de las células iPS.

III.- Avances y dilemas

El principal avance en la investigación para obtener células útiles para su aplicación clínica, fue la utilización de una técnica que permitía la programación directa de células somáticas adultas en casi cualquier otro tipo celular, sin pasar por el estado de pluripotencialidad propio de las iPS. El primer intento en este sentido fue la transformación de células de piel en células sanguíneas⁴³. 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 tra-

dicional para la obtención de células iPS, pues abre el camino para desarrollar terapias específicas para pacientes concretos de forma más sencilla y posiblemente más segura³. Pero 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 éticas³.

III.A.- Luces y sombras de las células iPS.

Las células iPS abren un nuevo horizonte pues a partir de ellas se pudieron producir neuronas⁴⁴, células de retina⁴⁵, células cardíacas⁴⁶, células sanguíneas⁴⁷, y células productoras de insulina⁴⁸. Sin embargo, las células iPS tenían dificultades técnicas objetivas en su aplicación clínica al utilizar factores de reprogramación, como el c-Myc⁴⁹ que podía inducir la formación de tumores, y del uso de vectores víricos que podían favorecer el desarrollo de enfermedades víricas en los receptores de las células iPS³. Pero el desarrollo de nuevas metodologías podrían evitar algunos de los inconvenientes técnicos que su uso hoy presenta, específicamente, el que pueden ser portadoras de anomalías genéticas y su capacidad teratogénica³.

Para algunos autores, aunque las iPS son fenotípicamente equiparables a las embrionarias humanas, no son totalmente idénticas, pues muestran perfiles de expresión genética diferentes⁵⁰, distinta capacidad de proliferación y diferenciación^{51, 52, 53}, a la vez que puedan mantener la “*memoria genética*” de las células adultas del tejido de que proceden, perpetuándose en las líneas celulares que a partir de ellas se produzcan^{54, 55}.

El 27 de septiembre de 2012, la revista New England Journal of Medicine

ne⁵⁶, publicó un breve reporte sobre el uso de las células iPS en un paciente de 20 años de edad, con historia de un cuadro de recurrente y progresivo de papilomatosis pulmonar bilateral. Tres meses después de iniciado el tratamiento, el tamaño de los tumores se habían estabilizado, con efectos duraderos a los quince meses.

III.B.- Inesperados interrogantes éticos.

Con la obtención de las células iPS, y la puesta en marcha de la diferenciación celular, parecía que se había despejado el camino del problema ético correspondiente al uso de las células embrionarias humanas, tanto para fines experimentales como su aplicación clínica. Pero cuando el dilema ético parecía resuelto, recientes avances científicos en el campo de las iPS han abierto inesperados interrogantes éticos³, los cuales pasamos a considerar.

Los nuevos problemas éticos se enfocan en la posibilidad de producir, a partir de las células iPS obtenidas de células somáticas adultas, células germinales, o sea, ovocitos y espermatozoides, y de ellas producir embriones vivos³. En 2009, Park (57) y Kee⁵⁸, consiguieron generar células germinales a partir de células iPS humanas. Inicialmente se pensó que estos avances técnicos podrían utilizarse en el campo de la medicina reproductiva, en aquellas personas que no pudieran generar gametos funcionantes³. Sin embargo, en realidad, se ha añadido otra dificultad ética, al lograr a partir de las células germinales producidas, generar embriones animales vivos⁵⁹.

III.C.- Tres interrogantes hipotéticas.

Una primera interrogante es que podría abrir la puerta a la generación de embriones vivos, y aunque esta posibilidad no parece alcanzable por el momento, porque además de importantes dificultades técnicas para

lograrlo, habría que implantar los embriones en el útero de una mujer y permitir que se desarrollara un embarazo³. Esta posibilidad está legalmente prohibida y no sería justificable éticamente desde ningún punto de vista.

La segunda interrogante es que esta técnica se podría utilizar para producir ovocitos a partir de una célula somática de un varón, ovocito que a su vez podría fecundarse con espermatozoides de otro varón, y si se consiguiera en teoría generar un embrión e implantarse, tendríamos un niño que tendría dos padres y una madre³. Afortunadamente, esto resulta extraordinariamente difícil de conseguir en el momento actual por no decir que imposible, además de ser éticamente inaceptable.

La tercera y última interrogante sería utilizar la reprogramación celular, no para producir células pluripotentes, sino células totipotentes, y a partir de ellas generar blastocitos humanos de una forma más sencilla que con la transferencia nuclear somática, lo cual tendría las mismas dificultades éticas que ella tiene³.

IV.- Reflexión ética.

No todas las cuestiones éticas en relación con la medicina regenerativa están resueltas y esta curiosa página de las células iPS no son la excepción. Pero qué bueno, que las investigaciones que condujeron a la obtención de las células iPS, tuvieron fundamentalmente una motivación ética; encontrar entes biológicos de los que se pudieran extraer células similares a las embrionarias humanas, sin tener que destruir embriones humanos³. Este hecho es verdaderamente peculiar en el campo de la investigación biomédica, por ser el utilitarismo el principal impulsor de la investigación científica en nuestros tiempos.

La obtención de las células iPS abrió la posibilidad de que podrían sustituir con ventajas a las células madre embrionarias, al suprimir las con-

tradiciones éticas y especialmente en el campo terapéutico, donde su utilización con fines experimentales sigue pareciendo útil a muchos investigadores^{60, 61, 62}.

El debate ético en torno al uso de las células iPS, obtenidas por reprogramación celular a partir de células somáticas adultas, continúa abierto. La positiva valoración ética que acompaña a la creación de las células iPS, al presuponer que con su uso se evitaría la utilización de las células madre embrionarias, no se ha consolidado, pues esta esperanzadora posibilidad podría verse ensombrecida si las iPS son utilizadas para producir embriones humanos³.

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 de su uso dependerá de para qué sean utilizadas las células producidas³. Por otra parte, todo conocimiento es siempre un bien, aunque los procesos usados para alcanzarlos pueden ser éticamente ambivalentes⁶³. En el campo de la medicina regenerativa sucede, en mi opinión, que la aplicación terapéutica se adelanta al conocimiento básico de los mecanismos implicados en el proceso de regeneración celular.

Las investigaciones biomédicas continuarán su camino entre avances y dilemas. Corresponde a la bioética con rigor científico mantenerse actualizada y llenar el hiato que existe, entre el desfase acelerado de los avances biotecnológicos y la reflexión ética. La mejor definición del rol que le corresponde emprender a la bioética en estos tiempos permeados de utilitarismo, la dio Benedito XVI en su encíclica "*Caritas in Veritate*"⁶⁴ cuando escribió: "En la actualidad, la bioética es un campo prioritario y

crucial en la lucha cultural entre el absolutismo de la técnica y la responsabilidad moral, y en el que está en juego la posibilidad de un desarrollo humano e integral". ◀

Bibliografía.

- 1.- Jiménez, JL., Suardiá, JH. Clonación Humana y Células Estaminales. Centro de Bioética Juan Pablo II. Reflexiones 2008:3-14.
- 2.- Aznar, J., Sánchez, JL. Embryonic Stem Cells: are useful in clinic treatments? Journal of Physiology and Biochemistry 67, (2001), 141-144.
- 3.- Aznar, J., Martínez, M. Reflexión ética alrededor de la reprogramación celular. Cuad. Bioét. XXIII, 2012/2a 287-299.
- 4.- Aznar, J. From Stem Cells to iPS cells. A passionate Journey. Studia Bioethica 2, (2009), 86-94.
- 5.- Células madre. <http://lascelulasmadre.es/pluripotentes> (Consultado 11-03-2013).
- 6.- California Stem Cell Agency. California Institute for Regenerative Medicine <http://www.cirm.ca.gov/about-stem-cells/definiciones-de-c%C3%A9lulas-madre> (Consultado 11-03-2013).
- 7.- Células madre pluripotentes. http://www.geosalud.com/celulas_madre/pluripotenciales_inducidas.html (Consultado 11-03-2013).
- 8.- Células madre pluripotentes inducidas. <http://www.sobrecelulasmadre.com/celulas-madre-pluripotentes-inducidas.html> (Consultado 11-03-2013).
- 9.- Las células madre multipotentes. <http://lascelulasmadre.es/multipotentes> (Consultado 16-03-2013).
- 10.- Hsu YC, Fuchs E. A family business: stem cell progeny join the niche to regulate homeostasis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2012 Jan 23;13(2):103-14.
- 11.- Transdiferenciación. La guía de Biología. <http://biologia.laguia2000.com/biologia/transdiferenciacion#ixzz2O8wp4GwV> (Consultado 20-03-2013).
- 12.- Reprogramación celular. <http://www.junta-deandalucia.es/osalud/larcel/content/reprogramacion-celular> (Consultado 20-3-2013).
- 13.- Ferrer, M., Pastor, L. The Preembryo's short lifetime. The History of a Word. Cuad. Bioét. XXII, 2008/2a.
- 14.- Pastor, LM. Paradojas y perplejidades a propósito del informe sobre células madre. Diario Médico. 2003 Mar 27.
- 15.- Induced Pluripotent Stem Cells Give Investigators a New Window into Neurological Disease. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. http://www.ninds.nih.gov/news_and_events/news_articles/NINDS_iPSC_consortia_2011.htm (Consultado 24-03-2013).

- 16.- López, N. La racionalidad en la investigación con células troncales embrionarias. Cuad. Bioét. XVII, 2006/3ª 327-347.
- 17.- Células madre adultas. <http://lascalulas-madre.es/adultas> (Consultado 26-3-2013).
- 18.- Aznar J. Alternativas a la utilización de células madre embrionarias. 2004 May 1. Catolic.net.inc.
- 19.- Células madre regeneran corazones infartados. Aceprensa 130/2. 2002 Oct.2.
- 20.- Méndez, C. La terapia celular cardiaca merece estudios amplios. Valladolid. 2004 Mar 30.
- 21.- Primister, E. Drazen, J. Two fillips for Human Embryonic Stem Cell. 2004 Mar 25. www.nejm.com.
- 22.- Encuentran células humanas pluripotentes en el líquido amniótico. Diario Médico. Nueva York. 2003 Jul 1.
- 23.- Científicos prueban que las células madre del cerebro no son rechazadas por el cuerpo humano. El Mundo. EFE. 2003 Jul 14.
- 24.- Nombela, C. Medicina regenerativa. Clonación e impacto mediático. Diario Médico. Madrid. 2004 Feb 17.
- 25.- Cibelli, J.B., Kiessling, A.A., Cunniff, K., Richards, C., Lanza, R.P., West, M.D. Somatic cell nuclear transfer in humans: Pronuclear and early embryonic development. J. of Regenerative Medicine 2, (2001), 25-32.
- 26.- Adam, D. First human clones get a cool response. Nature 414, (2001), 477.
- 27.- Munsie, M.J., Michalska, A.E., O'Brien, C.M., Trounson, A.O., Pera, M.F., Mountford, P.S. Curr. Biol. 10, (2000), 989-992.
- 28.- Hochedlinger, K. & Jaenisch, R. Therapeutic cloning in the mouse N. Engl. J. Med. 349, (2003), 275-286.
- 29.- Simerly, C., Dominko, T., Navara, C., Payne, C., Capuano, S., Gosman, G., Chong, K.Y., Takahashi, D., Chace, C., Compton, D., Hewitson, L., Schatten, G. Molecular correlates of primate nuclear transfer failures. Science 300, (2003), 297.
- 30.- Hwang, W.S., Ryu, Y.J., Park, J.H., Park, E.S., Lee, E.G., Koo, J.M., Jeon, H.Y., Lee, B.C., Kang, S.K., Kim, S.J., Ahn, C., Hwang, J.H., Park, K.Y., Cibelli, J.B., Moon, S.Y. Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. Science 303, (2004), 1669-1674.
- 31.- Wang, H. et al. Patient-Specific Embryonic Stem Cells Derived from Human SCNT Blastocysts. Science 308, (2005), 1777-1783.
- 32.- 16.- López, N. Células troncales rejuvenecidas y el final de la clonación humana. Cuad. Bioét. XVIII, 2007/3ª 387-392.
- 33.- Premio Nobel de medicina 2012: células madre pluripotenciales inducidas. <http://alt1040.com/2012/10/premio-nobel-2012-celulas-madre-pluripotenciales-inducidas> (Consultado 13-04-2013).
- 34.- Gurdon, J. B. From Nuclear Transfer to Nuclear Reprogramming: The Reversal of Cell Differentiation. Annual Review of Cell and Developmental Biology (2006), 22: 1-22.
- 35.- Gurdon, J. B. Melton, D. A. Nuclear Reprogramming in Cells. Science 322(2008), 1811-1815.
- 36.- Gurdon, J. Current biology. CB 13/19(2003), 759-760.
- 37.- Gurdon, J. B. Byrne, J. A. The first half-century of nuclear transplantation. Proceedings of the National Academy of Sciences 100/14(2003), 8048.
- 38.- Gurdon, J. Not a total waste of time. An interview with John Gurdon. Interview by James C Smith. The International journal of developmental biology. 44/1(2000), 93-99.
- 39.- Takahashi, K.; Yamanaka, S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. Cell 126/4(2006), 663.
- 40.- Takahashi, K.; Tanabe, K.; Ohnuki, M.; Narita, M.; Ichisaka, T.; Tomoda, K.; Yamanaka, S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. Cell 131/5 (2007), 861-872.
- 41.- Okita, K.; Ichisaka, T.; Yamanaka, S. (2007). Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. Nature 448(2007), 313-317.
- 42.- Kolata, G. Scientist bypass need for embryo to get stem cells. The New York Times, 21-11-2007.
- 43.- Szabo, E., Rampalli, S., Risueño, RM., et al. Direct conversion of human fibroblasts to multilineage blood progenitors. Nature 468, (2010), 521-526.
- 44.- Karumbayaram, S., Novitsch, BG., Patterson, M., et al. Directed differentiation of human-induced pluripotent stem cells generates active motor neurons. Stem Cells 27, (2009), 806-811.
- 45.- Hiram, 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.
- 46.- Zhang, J., Wilson, GF., Soerens, AG., et al. Functional cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells. Circulation Research 104, (2009) e30-41.
- 47.- 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.
- 48.- 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.
- 49.- Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, Takahashi K, Ichisaka T, Aoi T, Okita K, Mochizuki Y, Takizawa N, Yamanaka S (2008). Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. Nat Biotechnol 26 (1), (2008), 101-106.
- 50.- 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.
- 51.- 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.
- 52.- 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.
- 53.- 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.
- 54.- Kim, K., Doi A, Wen B et al. Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells. Nature 467, (2010), 285-290.
- 55.- 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.
- 56.- Yuan, H., Myers, S., Wang, J., et al. Use of Reprogrammed Cells to Identify Therapy for Respiratory Papillomatosis. N. Engl. J. Med. 367, (2012), 1270-1227.
- 57.- 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.
- 58.- 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.
- 59.- 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.
- 60.- 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.
- 61.- Thomson, J. http://gpi.fullviewmedia.com/world-stem-cellsummit/html/03_Reprogramming-A-New-Vision-for-Creating-Patient-Specific-Cells.html
- 62.- Holden, C., Vogel, G. A seismic shift for stem cell research Science 319, (2008), 560-563.
- 63.- López, N. Ética de la investigación en terapia regenerativa. Cuad. Bioét. XXIII, 2012/2ª 195-210.
- 64.- Benedicto XVI. Carta encíclica "Caritas in Veritate", (2009), 1-38.