

NO MALEFICENCIA E INVESTIGACIÓN CON CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS

Joaquim Bosch Barrera¹, Joan Vidal Bota²

RESUMEN

La investigación con células madre embrionarias genera un debate ético sobre su obtención. Se han propuesto distintos métodos que intentan salvar este conflicto, como son la obtención de una única célula embrionaria, la transferencia nuclear alterada, el uso de embriones detenidos y la reprogramación celular. En este artículo se reflexiona sobre la valoración ética de estas nuevas técnicas y otros aspectos atinentes a la investigación con células madre embrionarias en relación con el principio de no maleficencia.

PALABRAS CLAVE: Célula madre embrionaria, transferencia nuclear alterada, reprogramación celular, medicina regenerativa, ovocito, no maleficencia.

ABSTRACT

Research with embryonic stem cells generates a debate about its source. Different methods have been developed to save the conflict: obtaining a unique embryonic cell or using either altered nuclear transfer or arrested embryos, and cellular reprogramming. We are trying in this article to evaluate these new techniques as well as other aspects related to research with embryonic stem cells, starting from the "not to harm" principle.

KEY WORDS: Embryonic stem cell, altered nuclear transfer, cellular reprogramming, oocyte, not to harm.

RESUMO

A pesquisa com células-mães embrionárias origina um debate ético por sua obtenção. Para resolver este conflito, têm sido propostos diversos métodos: a obtenção duma única célula embrionária, a transferência nuclear alterada, o uso dos embriões detidos e a re-programação celular. Neste artigo reflexionamos sobre a avaliação ética destas novas técnicas e outros aspectos relacionados com a pesquisa com células-mães embrionárias, vinculada com o princípio da maleficência.

PALAVRAS CHAVE: célula-mãe embrionária, transferência nuclear alterada, re-programação celular, medicina regenerativa, ovócito, não maleficência.

FECHA DE RECEPCIÓN: 15-01-2007
FECHA DE ACEPTACIÓN: 20-03-2007

¹ Residente de Oncología Médica Departamento de Oncología Médica y Radioterapia, Clínica Universitaria de Navarra - Universidad de Navarra. Avda. Pío XII, 36, 31008 Pamplona, España.
Correo: jbosch@unav.es

² Médico adjunto y Cardiólogo pediatra, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lérida-España. Av. Alcalde Rovira Roure, 80-25198 Lleida, España.
Correo: jvidal@comll.cat

Desde sus inicios, la práctica médica ha proclamado un principio de actuación conocido como *principio de no maleficencia*, formulado tradicionalmente con la expresión latina *primum non nocere* (primero no hacer daño) [1]. Este mismo deber elemental se recoge en el Informe Belmont [2], aceptado hoy en día como la carta básica de las garantías que deben ofrecerse a todo ser humano que vaya a sufrir una manipulación médica. Suele considerarse a este como un principio “de mínimos”, es decir: algo que todos deben cumplir y respetar.

En la sociedad tecnológica actual se producen nuevos avances científicos que plantean nuevos dilemas éticos. Así ocurre con la llamada medicina regenerativa, la cual propone el uso terapéutico de las células madre para reparar los tejidos dañados. Pretende ella ayudar a los pacientes restaurando su salud o la función de un determinado órgano. Sin embargo, la manera en que son obtenidas algunas de dichas células (las células madre denominadas “embrionarias”) ha dado lugar a un gran debate ético, tanto en la comunidad científica como en el ámbito social en general.

En este artículo pretendemos revisar algunas técnicas propuestas con las que se persigue obtener células madre embrionarias (CME), sin que ello implique una conducta éticamente reprochable, evitándose así tener que renunciar a utilizarlas. Quedan fuera de nuestro estudio ético otras alternativas, como pueden ser las células madre de adulto (obtenidas de médula ósea, sangre periférica, tejido adiposo, etc.), las células madre del cordón umbilical o las recientemente descritas células madre del líquido amniótico [3], en las que no se requiere la destrucción de embriones humanos para su obtención.

CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS (CME)

Se define “célula madre” como aquella célula indiferenciada con capacidad para autorrenovarse sin perder su indiferenciación ni su capacidad de generar en determinadas circunstancias células hijas más especializadas [4]. Cuando se habla de una CME se hace referencia a aquellas que proceden de un embrión. Esta precisión es necesaria ya que existen otras fuentes alternativas de células madre, como se ha comentado.

Las CME se cultivaron con éxito en el ser humano en 1998 [5]. Para su obtención fue necesaria la destrucción de los embriones de los que se obtienen en sus estadios iniciales de desarrollo (blastocisto). El debate ético se centra principalmente en la cuestión del estatus del embrión humano. ¿Es el embrión humano un ser humano con todos sus derechos, incluido el derecho humano a la vida? Si la respuesta es afirmativa, implica que no se debe destruir ese ente, ya que merece el mismo respeto a su integridad que un ser humano adulto. En este supuesto, a pesar de buscarse un bien –curar a otro ser humano (el enfermo)–, el medio no sería éticamente aceptable ya que implicaría la destrucción de un ser humano (el embrión) en beneficio de otro.

DIGNIDAD HUMANA

En este sentido, la formulación clara y precisa del imperativo categórico kantiano ofrece abundante luz. Así, en la segunda formulación del imperativo, en la *Fundamentación de la metafísica de las costumbres* [6], se dice: “Obra de tal modo que trates a la humanidad, tanto en tu persona como en la de cualquier otro,

SE HALLAN EN CUESTIÓN AQUELLOS VALORES QUE SE FUNDAMENTAN
EN LA DIGNIDAD INCONDICIONADA DE TODO SER HUMANO.

nunca meramente como un medio, sino que, en todo momento, la trates también como a un fin”³. Y en la tercera insiste en el mismo sentido: “Pues los seres racionales están todos bajo la *ley* de que cada uno debe tratarse a sí mismo y debe tratar a todos los demás *nunca meramente como medio*, sino siempre *a la vez como fin en sí mismo*”⁴.

Se hallan en cuestión aquellos valores que se fundamentan en la dignidad incondicionada de todo ser humano. Una dignidad que, a juicio de muchos, no admite ser relativizada ni puede depender de ninguna circunstancia (sexo, edad, salud y demás cualidades). No puede, por tanto, condicionarse tampoco a la calidad de vida.

Ante este problema ético, son varios los autores y las propuestas que han intentado poder obtener CME sin que ello comporte la destrucción de embriones, inten-

tando respetar así la dignidad de esta nueva vida humana en desarrollo. Algunas han despertado el interés de la comunidad científica internacional [7, 8].

DIAGNÓSTICO PREIMPLANTACIONAL

El equipo dirigido por Robert Lanza ha propuesto utilizar la técnica empleada en el diagnóstico preimplantatorio efectuado en la fecundación *in vitro*. Se trata de obtener una célula del embrión, sin dañar su posible desarrollo, con el fin de estudiar así su dotación genética [9]. En el contexto que nos ocupa, se trataría de obtener una única célula madre de diversos embriones, cultivarla y obtener así diversas líneas de CME. De este modo no se habrían destruido los embriones de donde fueron extraídas. Estos científicos lo llevaron a cabo inicialmente en ratones [10] y posteriormente en humanos [11]. Sin embargo, su última publicación fue cuestionada, exigiendo una aclaración de los autores [12], al ser destruidos los embriones usados para realizar estos experimentos, no lográndose el beneficio ético que se proponía, ni poderse demostrar que dicha obtención sea inocua para el desarrollo correcto del embrión.

³ “Handle so, daß du die Menschheit, sowohl in deiner Person, als in der Person eines jeden anderen, jederzeit zugleich als Zweck, niemals bloß als Mittel brauchst” [6], 430, 10

⁴ “Denn vernünftige Wesen stehen alle unter dem Gesetz, daß jedes derselben sich selbst und alle anderen niemals bloß als Mittel, sondern *jederzeit zugleich als Zweck an sich selbst behandeln solle*” [6], 434, 27. Énfasis agregados.

Otro problema ético es que en estas fases iniciales de la vida puede producirse el proceso de la *fisión gemelar*. Es decir, que una o varias de estas células se separan del embrión y generen otro individuo genéticamente idéntico del que procede. Se desconoce si estas células extraídas son totipotentes y, por tanto, capaces de generar todo un embrión completo. Cabe pensar si alguna de estas CME podría por sí sola constituir un nuevo cigoto y dar lugar a un organismo humano completo. Si fuera así, esta CME ¿no debería ser considerada un nuevo embrión, siendo, en consecuencia, merecedora del mismo respeto que el embrión originario?

Así pues, resultaría esencial demostrar empíricamente –y, como manda el método científico, primero en animales– que este fenómeno no ocurre en estas técnicas antes de proseguir con tales investigaciones.

TRANSFERENCIA NUCLEAR ALTERADA

Otra propuesta es la del grupo de Rudolf Jaenisch. Se basa en la generación de un embrión por transferencia nuclear al que, por ejemplo, se le ha bloqueado un gen para evitar su posible desarrollo impidiendo así su implantación en el útero. El método consiste en transferir el genoma de una célula somática deficiente para el gen *Cdx2*, gen encargado de la formación del trofoblasto. Esta técnica se ha aplicado con éxito en ratones [13].

Las objeciones éticas responden al hecho de que alterar el genoma para evitar su implantación no es en realidad otra cosa que generar un embrión enfermo. En cierto sentido, este problema ético sería similar al derivado de usar fármacos anticonceptivos que actúen

por efecto antiimplantatorio, es decir, no evitando la fecundación pero sí la anidación en el útero. Podría, por tanto, considerarse también abortivo, ya que, aunque no destruye el embrión directamente, sí que produce este resultado indirectamente.

Por esto, la transferencia nuclear alterada podría actuar del mismo modo que los fármacos antiimplantatorios, aunque estos últimos lo harían por mecanismos extrínsecos (alterando el útero). Es entonces recomendable una reflexión ética profunda sobre este punto, antes de pasar a la experimentación con embriones humanos con estas técnicas.

USO DE EMBRIONES “MUERTOS”

El equipo de Miodrag Stojkovic ha publicado recientemente un artículo en el que, a partir de embriones con detención de su división celular, ha obtenido CME humanas [14]. Estos embriones provienen de los sobrantes de las técnicas de fecundación *in vitro*, habiéndose observado que no reinician su desarrollo embrionario tras 24-48 horas de cultivo.

En este estudio, en el que todos los embriones fueron destruidos para obtener CME, se plantean muchas dudas. En primer lugar, no sabemos cuáles embriones van a padecer este fenómeno de detención y cuáles no; por tanto, qué va a pasar con los embriones que no queden detenidos tras la descongelación. En segundo lugar, el concepto de detención de división no es sinónimo de muerte del embrión, ya que metabólicamente sigue estando activo. Cabe la posibilidad de que el embrión esté en un estado de hibernación, por ejem-

plo. También se ha criticado el hecho de que utilizar embriones alterados puede propiciar que las CME derivadas de estos embriones contengan también defectos. Pensando en su futuro terapéutico, podríamos estar dando a un paciente un producto defectuoso que degenerará en un tumor o en un trastorno funcional y dañar aún más al enfermo. Sigue aquí también vigente la duda sobre la capacidad totipotencial y el problema de la fisión gemelar de las CME, ya comentada anteriormente.

EL PROBLEMA DE LOS OVOCITOS

En todas estas alternativas siempre se parte de un embrión obtenido por técnicas de fecundación *in vitro*, proceso que merecería a su vez una cuidadosa valoración ética, en la que no entraremos, al no formar parte de los objetivos de este artículo. Pero, para crear dicho embrión, es necesario haber recolectado previamente los ovocitos necesarios para producir la fecundación en el laboratorio. Dada la baja eficacia de estas técnicas para obtener líneas celulares, es de prever que se requerirán muchos ovocitos para un uso a gran escala, y aún más si se pretende obtener CME autólogas del propio paciente mediante clonación terapéutica o transferencia nuclear de célula somática. Se puede constatar que las clínicas de reproducción asistida no disponen del suficiente número de ovocitos para la demanda que tienen, como ponen de manifiesto sus campañas publicitarias en busca de donantes de óvulos.

Por otra parte, la obtención de óvulos no es un proceso inocuo, ya que la hiperestimulación ovárica puede

dar lugar a complicaciones, en ocasiones graves, pudiendo esporádicamente llegar a producir la muerte de la paciente [15]. Por tanto, el principio de no maleficencia es conculcado, no solo por la destrucción embrionaria, sino por la agresión a que es sometida la mujer donadora de los ovocitos, cuya vida no debe ser puesta innecesariamente en peligro [16]. Existiría el peligro adicional de que se estimulara la obtención de ovocitos provenientes de mujeres de clases sociales desfavorecidas, originándose así un nuevo tipo de prostitución o utilización del propio cuerpo, puesto a disposición de terceros por un beneficio económico, como podría ser la explotación de mujeres fértiles de países en vías de desarrollo en busca de sus ovocitos.

REPROGRAMACIÓN CELULAR

Quizá la solución a estos problemas pase por obtener CME sin la necesidad de usar embriones humanos, tal como sugieren los experimentos del equipo de Shinya Yamanaka [17]. Sus trabajos han demostrado que, aplicando diversos factores, se pueden obtener células madre pluripotentes a partir de cultivos de fibroblastos. Tras su estimulación, estas nuevas células, reprogramadas a partir de células adultas, expresaron la morfología y el patrón de crecimiento propios de las CME. Por este motivo, han recibido el nombre de células iPS (induced pluripotent stemcells).

El problema más destacable de esta técnica es que esta pluripotencialidad se demostró por la capacidad que tuvieron estas células de generar teratomas. Como veremos seguidamente, antes de pasar a posi-

bles usos terapéuticos en humanos debería demostrar-se su seguridad para los pacientes receptores.

También cabe destacar aquí que en el campo de las células madre de cordón umbilical se han descrito algunos subtipos con características embrionarias [18]. Ya que su obtención no implica destruir ningún embrión, podría resultar esta una fuente de CME éticamente aceptable o, al menos, de células madre con fenotipo similar al embrionario.

SEGURIDAD DE LAS CÉLULAS MADRE

En el campo de la oncología toma cada día más importancia la relación del cáncer con las células madre, e incluso se habla de la existencia de las células madre del cáncer [19]. En el terreno de las CME son varios los estudios que muestran que, en cultivo, estas células presentan inestabilidad genética [20, 21, 22].

El principio de no maleficencia también protege al paciente que va a recibir el tratamiento y obliga a que este se haya mostrado previamente seguro y efectivo. Esto último afecta a cualquier tipo de célula madre usada. Creemos interesante observar, en este sentido, que cuando las células madre adultas se cultivan

durante mucho tiempo también experimentan inestabilidad genética [23]. Así mismo, hemos de resaltar que en los experimentos terapéuticos efectuados con células madre adultas se llevan a cabo cultivos *ex vivo* a lo largo de 6-8 semanas, sin que se haya observado en ellas ninguna alteración significativa, pareciendo en principio seguras. En caso de usarse tiempos de cultivo más largos, sería recomendable demostrar que las células usadas no presentan alteraciones que las puedan convertir en iniciadoras de cánceres.

CONCLUSIÓN

Son patentes los múltiples esfuerzos para la obtención de CME sin tener que destruir embriones humanos. Sin embargo, a pesar de la encomiable intención de sus promotores, el debate sobre estas propuestas permanece abierto, sin que los trabajos efectuados disminuyan los serios reparos éticos que gravan sobre la obtención de CME.

El principio de no maleficencia exige ante todo no dañar, es decir, evitar que el daño producido sea desproporcionado, superior al beneficio obtenido. Con mayor motivo, este mismo principio prohíbe destruir una vida humana, aunque ello se llevara a cabo por un

...EL PRINCIPIO DE NO MALEFICENCIA TAMBIÉN PROTEGE AL PACIENTE
QUE VA A RECIBIR EL TRATAMIENTO Y OBLIGA A QUE ESTE
SE HAYA MOSTRADO PREVIAMENTE SEGURO Y EFECTIVO,...

fin bueno. Destruir una vida humana nunca será una acción proporcionada que pueda beneficiar al propio individuo que resulta destruido.

Así mismo, se debe demostrar la seguridad del uso de células madre antes de emplearlas en seres humanos. Finalmente, no hay que olvidar que existen también otras fuentes de células madre, como son las de adulto, las de cordón umbilical o las de líquido amniótico, que evitan el dilema ético de la destrucción de embriones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Smith CM. Origin and uses of primum non nocere –above all, do no harm! *J Clin Pharmacol*. 2005 Apr; 45(4):371-7.
- Belmont Report [Publicación en línea, consultada el 13/01/2007]: <http://www.history.nih.gov/laws/pdf/belmont.pdf>
- De Coppi P, Bartsch G Jr, Siddiqui MM, *et al*. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nat Biotechnol*. 2007 Jan; 25(1):100-6.
- Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotent cells from mouse embryos. *Nature*. 1981 Jul 9; 292(5819):154-6.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, *et al*. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998 Nov 6; 282(5391):1145-7. Erratum in: *Science*. 1998 Dec 4; 282(5395):1827.
- Grundlegung zur Metaphysik der Sitten. Kant's gesammelte Schriften. Königlich Preußischen Akademie der Wissenschaften. Berlin: Georg Reimer; 1903, t. IV.
- Grompe M. Embryonic stem cells without embryos? *Nat Biotechnol*. 2005 Dec; 23(12):1496-7.
- Weissman IL. Medicine: politic stem cells. *Nature*. 2006 Jan 12; 439(7073):145-7.
- Magli MC, Gianaroli L, Fortini D, *et al*. Impact of blastomere biopsy and cryopreservation techniques on human embryo viability. *Hum Reprod*. 1999 Mar; 14(3):770-3.
- Chung Y, Klimanskaya I, Becker S, *et al*. Embryonic and extra-embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. *Nature*. 2006 Jan 12; 439(7073):216-9.
- Klimanskaya I, Chung Y, Becker S, *et al*. Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. *Nature*. 2006 Nov 23; 444(7118):481-5. Erratum in: *Nature*. 2006 Nov 23; 444(7118):512.
- Klimanskaya I, Chung Y, Becker S, *et al*. Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres [Publicación en línea, consultada el 13-01-07]:<http://www.nature.com/nature/journal/v444/n7118/full/nature05366.html>
- Meissner A, Jaenisch R. Generation of nuclear transfer-derived pluripotent ES cells from cloned Cdx2-deficient blastocysts. *Nature*. 2006 Jan 12; 439(7073):212-5.
- Zhang X, Stojkovic P, Przyborski S, *et al*. Derivation of human embryonic stem cells from developing and arrested embryos. *Stem Cells*. 2006 Dec; 24(12):2669-76.
- Budev MM, Arroliga AC, Falcone T. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Med*. 2005 Oct; 33(10 Suppl):S301-6.
- Mertes H, Pennings G. Oocyte donation for stem cell research. *Hum Reprod*. 2006 Nov 1.
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006 Aug 25; 126(4):663-76.
- Zhao Y, Wang H, Mazzone T. Identification of stem cells from human umbilical cord blood with embryonic and hematopoietic characteristics. *Exp Cell Res*. 2006 Aug 1; 312(13):2454-64.
- Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer stem cells. *N Engl J Med*. 2006 Sep 21; 355(12):1253-61.
- Maitra A, Arking DE, Shivapurkar N, *et al*. Genomic alterations in cultured human embryonic stem cells. *Nat Genet*. 2005 Oct; 37(10):1099-103.
- Draper JS, Smith K, Gokhale P, *et al*. Recurrent gain of chromosomes 17q and 12 in cultured human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*. 2004 Jan; 22(1):53-4.
- Andrews PW, Matin MM, Bahrami AR, *et al*. Embryonic stem (ES) cells and embryonal carcinoma (EC) cells: opposite sides of the same coin. *Biochem Soc Trans*. 2005 Dec; 33(Pt 6):1526-30.
- Rubio D, García-Castro J, Martín MC, *et al*. Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res*. 2005 Apr 15; 65(8):3035-9.