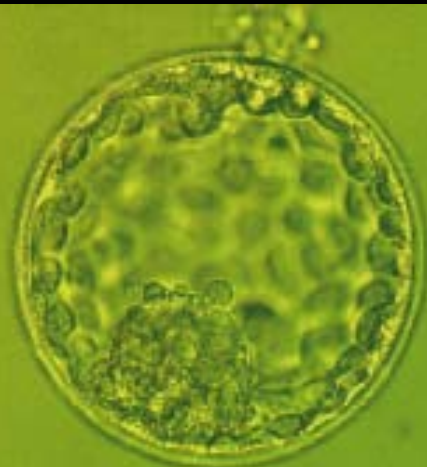


# MEDICINA REGENERATIVA



## EL REGAL DE LES CÈL·LULES MARE

ANNA VEIGA





# MEDICINA REGENERATIVA

## EL REGAL DE LES CÈL·LULES MARE

**Conferència pronunciada per la Dra. Anna Veiga  
al Col·legi de Periodistes de Barcelona**

**Barcelona, 26 de gener de 2006**



© Anna Veiga, 2007

© Associació Catalana de Comunicació Científica (ACCC), 2007

Rambla de Catalunya, 10 1r. 08007 Barcelona

[www.accc.cat](http://www.accc.cat)

Amb la col·laboració de:

*Instituto Novartis de Comunicación en Biomedicina (INCB)*

[www.novartis.es](http://www.novartis.es)

Dipòsit legal: B-27.770-2007

# PRESENTACIÓ

MERCÈ PIQUERAS  
Presidenta Associació Catalana de  
Comunicació Científica

**E**l gener de 2007 es va presentar a Bonn, al Bundenhaus (antic Parlament), el VII Programa Marc (VII PM) de Recerca i Desenvolupament Tecnològic de la Comissió Europea, que compta amb un pressupost de més de 50.000 milions d'euros per al període 2007-2013. Aquest Programa Marc presenta moltes novetats, entre les quals destaquen la creació d'un Consell Europeu de la Recerca (ERC, de l'anglès *European Research Council*) i la simplificació dels requisits per sol·licitar ajuts: els participants només s'hi hauran d'inscriure una vegada i tindran a la seva disposició un servei unificat de consultes. Segons Fotis Kafatos, primer president de l'ERC, el nou organisme se centrarà en la creativitat individual, i es dirigirà als investigadors individuals més que a les xarxes. Al principi, l'ERC gestionarà només al voltant del 15% del pressupost en I+D del VII PM, però els criteris que aplicarà per a la distribució de subvencions no seran geogràfics sinó de qualitat científica. Andreu Mas-Colell, que va ser conseller d'Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya i que serà secretari general de l'ERC de 2009 a 2011 opina que l'esmentada nova institució "serà un estímul per a la ciència a Catalunya i ens oferirà

un mirall en el qual mirar-nos per saber quin és el nivell de la nostra investigació en la resta d'Europa".

La fundació de l'ERC respon a una de les mesures desenvolupades a la Unió Europea per apropar-se a les dues grans potències mundials en recerca científica i tecnològica: els Estats Units i Japó. Si hi ha un camp de recerca en què Europa pot avantatjar aquests països és el de les cèl·lules mare. I això, malgrat les discrepàncies entre els estats membres de la Unió Europea i la dificultat per assolir un consens pel que fa a la recerca en cèl·lules mare, que va arribar a bloquejar l'aprovació del VII PM per part del Parlament Europeu. L'acord va ser possible gràcies al compromís recollit en el text elaborat per Janez Potocnik, comissari de Ciència i Investigació de la Comissió Europea, que va marcar les limitacions a la investigació amb cèl·lules mare finançada amb fons comunitaris: no se subvencionarà la investigació destinada al clonatge humà amb finalitats reproductives, la destinada a modificar l'herència genètica de les persones, si els possibles canvis produïts fossin heretables, ni la destinada a la producció d'embrions humans per a l'obtenció de cèl·lules mare embrionàries. Tampoc no se subvencionaran activitats de recerca que estiguin prohibides en tots els estats membres ni cap tipus de recerca que sigui prohibida en l'estat on s'hauria de dur a terme.

Segons l'Eurobaròmetre 2005, a Europa, l'índex d'acceptació de la biotecnologia per part de la ciutadania va anar disminuint des de 1991 fins a assolir un mínim el 1999. A partir d'aquell any la tendència es va invertir i l'acceptació que va obtenir el 2005 va ser com la de 1991. En relació amb l'ús de cèl·lules mare embrionàries per a la investigació, un 50% la va aprovar; el major grau d'acceptació es va donar a Bèlgica, Suècia, Dinamarca, Holanda i Itàlia. Als països on l'acceptació va ser baixa (estats del Bàltic, Eslovènia, Malta, Irlanda i Portugal), aproximadament una tercera part de les persones enquestades no van saber què contestar. I a la pregunta sobre quin tipus d'informació voldrien rebre sobre la investigació en cèl·lules mare, la majoria s'inclinava per les conseqüències socials, en termes de risc i benefici, i a saber si les regulacions i el control dels aspectes ètics eren adequats.

Anna Veiga, va rebre el 2006 el premi de Pensament i Cultura Científica de la Generalitat de Catalunya "per la seva contribució al coneixement dels avenços de la ciència, especialment en l'àmbit de la biomedicina". Als seus mèrits com a investigadora, que l'han portat a la direcció del banc de cèl·lules mare del Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona, cal afegir els de ser una excel·lent divulgadora, mitjançant les seves col·laboracions en la premsa escrita, intervenció en mit-

jans de comunicació o conferències dirigides a un públic general. La Dra. Veiga sap transmetre aquesta informació que l'Eurobaròmetre indicava que interessa a la població. N'és una mostra la conferència que va pronunciar en el Centre Internacional de la Premsa el gener de 2006 i que està recollida a les pàgines que segueixen.



ANNA VEIGA

# MEDICINA REGENERATIVA:

EL REGAL DE LES CÈL·LULES MARE

26 DE GENER DE 2006

**L**a promesa de la medicina regenerativa passa per la comprensió i l'aplicació de les possibilitats que ens ofereix el coneixement sobre les cèl·lules mare, dels seus processos i regulació, i dels factors ambientals que modulen la seva diferenciació. L'obtenció i la utilització d'aquestes cèl·lules estan regulades per lleis que poden diferir entre països, i que dicten els límits tant de la recerca que ens ha de dur a aquest coneixement, com de la seva aplicació.

Els nombrosos factors científics, ètics i pràctics implicats en la medicina regenerativa fan necessari un debat basat en el coneixement. Per tant, cal saber, en primer lloc de què estem parlant en referir-nos a embrions, clonatge o pluripotencialitat. I, en segon lloc, cal reflexionar sobre els aspectes comunicatius associats. Al Centre de Medicina

Regenerativa del Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona estem treballant per avançar en aquest camp i aconseguir que malalties que ara són incurables puguin arribar a ser un dia resoltes de manera eficaç, i també per a transmetre apropiadament els coneixements que es generen sobre aquesta qüestió. En aquesta línia de plantejament, parlarem aquí de cèl·lules mare i de les seves possibilitats terapèutiques.

## Cèl·lules mare

Les cèl·lules mare són unes cèl·lules indiferenciades que es poden trobar en tres localitzacions diferents: en embrions (massa cel·lular interna dels blastocists), en teixits fetals (cordó umbilical) i en teixits adults. Fa anys que es fa recerca amb cèl·lules mare adultes, però el camp que en aquests moments està avançant més és el de les cèl·lules mare procedents

d'embrions. Aquí parlarem principalment sobre aquestes darreres.

### **Breu història**

Les primeres fases del desenvolupament embrionari van romandre absolutament desconegudes fins que no es va saber com cultivar un embrió en el laboratori i com observar els processos que s'hi donaven. Atès que les cèl·lules mare embrionàries s'obtenen d'embrions, es considera que el punt d'inici d'aquesta història és el moment en què se'n domina el cultiu i comencen a obtenir-se els primers naixements per fecundació *in vitro*.

El 1878 es va intentar per primer cop fecundar en el laboratori un oòcit de mamífer, però no es va aconseguir fins al 1959 (en conills). El 1968 es va intentar en humans, fita que es va assolir deu anys després. Per tant, quan parlem de cèl·lules mare embrionàries, un any cabdal és 1978, amb el naixement a Gran Bretanya, per fecundació *in vitro*, de Louise Brown. En aquell moment hom no imaginava tot el que això comportaria.

Tres anys després del naixement de Louise Brown es va derivar la primera línia de cèl·lules mare embrionàries a partir d'un blastocist

de ratolí, i l'any 1996 es va aconseguir diferenciar cèl·lules mare embrionàries de ratolí en una línia de cèl·lules cardíques (s'acostuma a treballar amb models animals perquè són més simples, més fàcils de manipular i amb menys implicacions ètiques). Es va demostrar llavors que aquestes cèl·lules mare embrionàries tenien un enorme potencial de diferenciació i que es podrien convertir en molts tipus cel·lulars.

Un altre any important és 1998, vint després del naixement de Louise Brown. La Universitat de Wisconsin va obtenir les primeres línies de cèl·lules mare embrionàries humanes i es va determinar, igual que s'havia fet amb el ratolí, que aquestes cèl·lules tenien el potencial per convertir-se en diferents tipus cel·lulars. Estem parlant de fets molts recents, la qual cosa ens dóna idea de la novetat del camp de recerca, malgrat els avenços espectaculars que ha experimentat. I encara queda molt per fer. Cal dir també que alguns dels avenços anunciats han estat, malauradament, frauds. L'any 2004 es va publicar a la revista *Science* l'obtenció de dues línies de cèl·lules mare embrionàries a partir d'un embrió clonat, per part d'un equip d'investigadors

**El 1878 es va intentar per primer cop fecundar en el laboratori un oòcit de mamífer, però no es va aconseguir fins al 1959 (en conills).**



sudcoreans dirigits per Woo Suk Hwang. Obviant el debat de quin sentit té aconseguir-ho a partir d'un embrió clonat, cal deixar clar que aquesta fita aparentment important va ser un frau. Però llavors semblava molt esperançadora. I, menys d'un any després, van anunciar que no tan sols havien aconseguit tenir cèl·lules mare embrionàries a partir d'un blastocist clonat, sinó que havien obtingut onze línies cel·lulars procedents de pacients afectats de diferents malalties. Per tant, semblava que estàvem en el camí d'allò a què ens referíem en parlar dels models per a estudiar determinades malalties. A més, tenint en compte que entre els anys 2004 i 2005 l'eficàcia de la tècnica havia augmentat unes deu vegades, la comunitat científica estava absolutament meravellada. Es parlava amb admiració de l'equip de Hwang, format per més de 200 persones, que treballava 24 hores al dia. Tots volíem haver nascut a Corea! Però, malauradament, tot això ha resultat una autèntica farsa. Els treballs descrits en els dos articles de *Science* són mentida. L'equip de Hwang només ha aconseguit provar el clonatge d'un gos.

### **Propietats**

Les cèl·lules mare no són de cap tipus cel·lular específic, però són a l'origen de tots ells. Aquesta és la

**Les cèl·lules mare no són de cap tipus cel·lular específic, però són a l'origen de tots ells.**

seva principal característica: la pluripotència (o totipotència, en alguns casos). El cos d'un individu adult de la espècie humana està format per uns 200

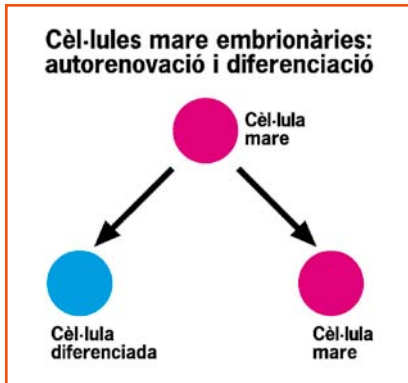
tipus de cèl·lules diferents, i una cèl·lula mare totipotent tindria la capacitat de transformar-se en qualsevol d'aquests tipus; però el més habitual és que siguin pluripotents, és a dir, que es poden diferenciar en molts tipus cel·lulars, però no en tots. Les cèl·lules mare embrionàries tenen més plasticitat que les adultes: tenen la possibilitat de transformar-se en més tipus cel·lulars. Per tant, i sense emetre judicis de valor, cal destacar la diferència de potencialitat entre ambdós tipus: una cèl·lula mare adulta del teixit muscular només es podrà convertir, en principi, en el tipus cel·lular del teixit del qual procedeix, i no posseirà la versatilitat de diferenciar-se en una neurona.

### **Renovació i diferenciació**

Les cèl·lules mare, en especial les embrionàries, poden seguir una de les dues vies que s'il·lustren a la figura 1. Cada cèl·lula pot renovar-se d'una forma indefinida, perpetuant-se ella mateixa i originant noves cèl·lules mare sense modificar en absolut el seu patró i les seves característiques. O pot diferenciar-se, o sigui, transformar-se en una cèl·lula del tipus

que sigui. Per tant, quan realment controlarem aquestes propietats sabrem exactament com fer que una cèl·lula es renovi i es mantingui d'una forma indefinida com a cèl·lula no diferenciada, i com fer que es transformi en una cèl·lula especialitzada. I, sobretot, sabrem com dirigir aquesta especialització cap a un determinat tipus cel·lular. Quan dominem aquests processos, quan puguem controlar la seva diferenciació vers cèl·lules sanguínies, cèl·lules musculars o neurones, haurem aconseguit una gran fita en el camp de les cèl·lules mare que ens obrirà vies per a plantejar possibles tractaments. Serà el moment de començar a pensar en la possibilitat de guarir determinades malalties degeneratives.

**Figura 1**



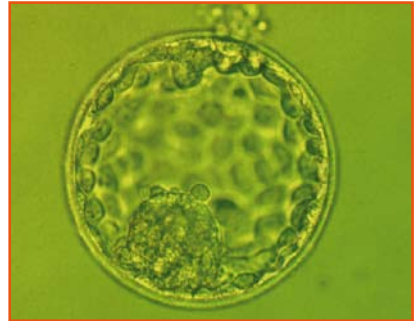
Les dues vies que poden seguir les cèl·lules mare.

### Obtenció

Les cèl·lules mare embrionàries s'obtenen d'embrions en estadis molt primerencs, de cinc dies

únicament. En aquesta etapa, els embrions, que reben el nom de blastocists, tenen la mida d'un cap d'agulla i s'han de manipular al microscopi. La figura 2 mostra un embrió en aquesta etapa, amb aproximadament 150 o 200 cèl·lules. Ja presenta dues estructures clares: una d'elles formada per una capa de cèl·lules que envolta i recobreix l'embrió; la segona és una massa cel·lular interna, que donaria lloc al fetus si s'implantés en l'úter d'una pacient, que és el que es fa en els processos de fecundació *in vitro*. La coberta donaria lloc a les membranes, al cordó i a la placenta.

**Figura 2**



Blastocist en el dia 5 del seu desenvolupament (aproximadament 150 cèl·lules). La massa cel·lular interna dona lloc a les tres línies de l'embrió: ectoderm, mesoderm i endoderm.

Si, en lloc d'implantar-lo, utilitzem aquest embrió per a experimentació, aconseguirem quelcom diferent: les preuades cèl·lules mare obtingudes de la massa cel·lular interna. En l'úter, l'embrió donarà lloc al fetus i, en la placa de Petri, a cèl·lules mare embrionàries.

Per a obtenir aquestes cèl·lules mare embrionàries se segueix un delicat procés que parteix de l'embrió en estadi de blastocist. Se n'extreu la massa cel·lular interna i es cultiva en unes determinades condicions per a aconseguir una colònia de cèl·lules mare capaces de dividir-se i proliferar d'una manera totalment indiferenciada.

En l'obtenció d'aquestes cèl·lules cal disposar d'embrions. Generalment procedeixen de programes de fecundació *in vitro*, és a dir, són embrions que han estat aconseguits per reproducció assistida. Però són embrions que ja no tenen un projecte parental i han estat donats per a recerca per les parelles. Una segona font possible d'embrions per a obtenir cèl·lules mare és el clonatge per transferència nuclear. Permet obtenir embrions amb unes característiques específiques que, per tant, presenten uns avantatges respecte als altres, però també certs inconvenients.

## Aplicacions

Una de les principals utilitzacions potencials de les cèl·lules mare és el tractament de malalties degeneratives. Això desperta grans expectatives en el camp de la biomedicina, i (especialment en el cas de les cèl·lules mare embrionàries) se'n parla molt sovint en els mitjans de comunicació, perquè és un camp d'avenços importants, de forma accelerada, que es converteixen en notícies per a tota la societat. Però el repte de la recerca en cèl·lules mare té tres vessants molt diferents:

- **Terapèutica cel·lular.** Si disposem d'un cultiu de cèl·lules mare pluripotents, es a dir, amb cèl·lules indiferenciades capaces de transformar-se en diversos tipus cel·lulars, i som capaços en el laboratori de transformar-les en cèl·lules del moll de l'os o en neurones, o en cèl·lules del múscul cardíac o en cèl·lules pancreàtiques, podríem plantejar en un futur

## DONACIÓ D'EMBRIONS

*Al nostre país la donació d'embrions per a recerca està regulada per una llei de novembre de 2003, que permet investigar amb embrions de més de cinc anys. El maig de 2006 s'aprova una nova llei de reproducció assistida que regularà de forma completa tota la recerca que es pugui fer amb embrions humans. Si els pacients volen donar-los, hauran de signar un consentiment informat específic, tot indicant la recerca en concret a la qual els volen destinar. L'avaluació dels projectes recau en l'Institut de Salut Carlos III, que rep propostes dels centres de recerca en les que s'indiquen els objectius de l'estudi i el centre de reproducció assistida amb què es col·laborarà per a l'obtenció d'embrions.*

la possibilitat d'utilitzar-les per a fer terapèutica cel·lular, trasplantant-les a pacients que presenten una fallida en la funció cel·lular d'algun d'aquests tipus, per exemple un pacient de Parkinson, un que hagi patit un infart de miocardi, o un diabètic. Per tant, podríem pensar en la possibilitat d'un tractament mitjançant aquesta metodologia.

- **Organogènesi.** Les cèl·lules mare permeten aprofundir en l'estudi del desenvolupament i de l'organogènesi. Ens poden ensenyar com aconseguir una cèl·lula molt especialitzada a partir d'una d'indiferenciada, i com l'especialitzada acaba organitzant-se per donar lloc a un òrgan funcional que se situï on s'ha de situar i que faci el que ha de fer. I, d'altra banda, també ens han d'ajudar a entendre el desenvolupament a partir d'una sola cèl·lula: com, just després de la fecundació, una sola cèl·lula acaba convertint-se en un fetus amb totes les característiques de la nostra espècie.
- **Models per a l'estudi de malalties.** Les cèl·lules mare poden ser útils per a esbrinar els mecanismes que produeixen les malalties o quins gens s'activen i inactiven en cadascuna d'elles, i també per a intentar provar en

el laboratori diferents tipus de substàncies i de molècules que permetin guarir-les, igual que es feia (i es fa encara) quan s'assagen antibiòtics sobre una soca de bacteris que creix en una placa de Petri en el laboratori, per a saber a quin tipus d'antibiòtic és sensible aquesta soca en concret. Imaginem-nos el mateix amb una línia cel·lular, procedent d'un pacient malalt, que hem convertit en cèl·lules mare o en cèl·lules diferenciades, i provem sobre el seu cultiu diferents substàncies per determinar quina acció tenen sobre aquell tipus cel·lular. Els resultats seran molt útils per identificar la terapèutica més eficaç per tractar directament el pacient.

## Terapèutica cel·lular

La terapèutica cel·lular consisteix en el trasplantament de cèl·lules diferenciades preparades a partir de cèl·lules mare que han estat cultivades al laboratori i transformades en el tipus cel·lular que es necessita. Així, en lloc de trasplantar un cor sencer a un pacient amb problemes cardíacs greus, podríem plantejar-nos trasplantar-li únicament una quantitat determinada de cardiomiòcits que reparin la part del cor que no està funcionant. Les noves cèl·lules substituirien les que no bateguen.

## Expectatives

Es pot plantejar l'aplicació de terapèutiques cel·lulars en nombroses malalties, bàsicament aquelles en les quals s'ha perdut la funció cel·lular. En són candidates les alteracions neurodegeneratives, més la malaltia de Parkinson que no pas la d'Alzheimer, tot i que és possible que en el futur trobem també aplicacions en aquesta malaltia. Igualment, es pot pensar a reparar accidents vasculars, lesions medul·lars, diabetis mellitus i moltes altres malalties en les quals les cèl·lules deixen de funcionar. Però, per a poder aplicar aquestes terapèutiques cel·lulars, hem d'aconseguir tots els tipus cel·lulars indicats a la taula 1.

Hem de saber com fer cèl·lules del cor, del fetge, del pàncrees o neurones a partir d'un embrió com el de la figura 2, un blastocist amb una massa cel·lular interna que, si es treballa al laboratori pot donar lloc a tots aquests tipus cel·lulars, i si l'implantem a l'úter d'una dona, podrà formar un fetus.

És, per tant, un camp molt esperançador, en el qual s'obren unes expectatives enormes, malgrat que quedin encara per establir molts dels factors genètics i ambientals (de cultiu) que controlen el desenvolupament de les cèl·lules mare embrionàries, tant per a mantenir-les en estat indiferenciat com per a transformar-les. Així mateix, queda per saber quina importància té ca-

### TIPUS CEL·LULARS DIFERENCIATS A PARTIR DE CÈL·LULES MARE EMBRIONÀRIES

- Cardiomiòcits (múscul cardíac)
- Neurones
- Cèl·lules hematopoètiques
- Cèl·lules d'illots pancreàtics
- Cèl·lules endotelials
- Hepatòcits
- Cèl·lules de trofoectoderm  
(capa externa del blastocist)

dascun d'aquests factors genètics i ambientals en els diferents processos que fan que una cèl·lula es diferenciï en una altra de molt especialitzada.

Actualment es disposa ja de nombrosos tipus cel·lulars humans: de múscul cardíac, neuronals, hematopoètiques, pancreàtiques, endotelials, hepatòcits, de trofoectoderm, etc. i la llista creix cada dia, ja que els avenços en aquesta disciplina són molt ràpids.

En tot el món hi ha molts grups treballant en cèl·lules mare embrionàries, en especial als països on la legislació permet fer recerca amb material embrionari (entre els quals ens hi podem incloure). La majoria de les cèl·lules mare embrionàries procedeixen de donacions de processos de fecundació *in vitro*. És necessari que existeixin arreu del món bancs de

cèl·lules mare perquè es puguin resoldre possibles incompatibilitats a l'hora de plantejar terapèutiques d'aplicació clínica, com en el cas de cèl·lules de la sang del cordó o dels òrgans per a trasplantament, i també cal disposar de registres per saber quines línies hi ha disponibles. Han d'estar ben caracteritzades, saber com treballar amb elles i avaluar la seva utilitat real.

Però, malgrat tot el que s'ha comentat pel que fa a la promesa terapèutica, s'ha de tenir en compte que les aplicacions clíniques no són immediates. Encara queda molta recerca per fer, i cal ser prudent a l'hora de donar respostes, ja que, tot i que sembli que s'avança molt ràpidament (fins i tot més del que es podia pensar en un inici), s'ha d'evitar crear falses expectatives en els pacients, perquè moltes vegades les malalties que pateixen són greus i molt invalidants i se'ls ha de prevenir que no estem encara en disposició de començar a fer aquests tractaments.

### **Aspectes de seguretat**

En el camí cap a aconseguir l'aplicació terapèutica de les cèl·lules mare embrionàries, és cabdal dominar les metodologies per al seu cultiu en el laboratori i controlar totalment la diferenciació cel·lular. Però

calen garanties que els mètodes de cultiu són segurs i no comporten cap risc per al pacient. En aquests moments, la majoria de les línies cel·lulars existents procedents de cèl·lules mare embrionàries han estat obtingudes en medis basats en productes d'origen animal, i per tant no es poden utilitzar per a terapèutica cel·lular, ja que algunes de les substàncies (cèl·lules, anticossos o components del sèrum) podrien interferir a l'hora de fer un trasplantament, i això suposa un risc important per la salut del pacient.

D'altra banda, cal tenir la seguretat que tot el cultiu es diferencia en el tipus que nosaltres estem seleccionant. Per exemple, si es prepara un cultiu de cèl·lules mare embrionàries amb la intenció de diferenciar-les en car-

diomiòcits per a trasplantar-los a un pacient que ha sofert un infart de miocardi, hem d'aconseguir un 100% d'homogeneïtat: un cultiu pur de cèl·lules cardíques que bateguin totes, perquè, quan les trasplantem al pacient, restaurin la funció perduda del batec. Però, si obtenim un cultiu en el qual bateguen entre un 70 i un 80% de les cèl·lules, voldrà dir que no totes s'han diferenciat cap a cèl·lules cardíques. Si es trasplantessin a un pacient infartat,

**Encara queda molta recerca per fer, i cal ser prudent a l'hora de donar respostes.**

una part d'aquestes cèl·lules re-  
tauraria la funció, però, probable-  
ment, crearíem un problema molt  
més greu, pel fet que estaríem tras-  
plantant també cèl·lules no diferen-  
ciades, que s'assemblen molt a les  
cancerígenes, i que podrien acabar  
generant un tumor.

### **Problemes tècnics**

Un dels problemes que es pot plante-  
jar és el rebuig. Fent un paral·lelisme  
amb els òrgans, abans de trasplan-  
tar a un pacient un  
cor, un pulmó o  
un fetge, se li ha de  
fer un tractament  
immunosupressor  
que eviti el rebuig  
a l'òrgan procedent  
d'una altra persona,  
ja que la tendència  
del l'organisme és  
reaccionar contra qualsevol estruc-  
tura no pròpia com si fos un cos  
estrany. Val a dir que les terapèuti-  
ques immunosupressores han can-  
viat força, i no són tant agressives  
com les que s'aplicaven anys en-  
rere. No obstant això, els pacients  
trasplantats han de seguir aquests  
tractaments. També en terapèuti-  
ca cel·lular hi ha maneres d'evitar  
el rebuig. Una d'elles seria admi-  
nistrar al pacient un tractament  
immunosupressor abans de tras-  
plantar-li cèl·lules estranyes. Una  
altra, induir la immunotolerància  
mitjançant l'administració prèvia de  
material embrionari o hematològic  
del donant. Però una altra via molt

elegant d'evitar el rebuig immunita-  
ri seria el clonatge, és a dir, acon-  
seguir les cèl·lules mare a partir  
d'una cèl·lula del propi pacient: no  
hi haurà rebuig perquè el sistema  
immunitari del pacient reconeixerà  
la nova estructura com a pròpia.  
Aquesta solució s'aconsegueix  
mitjançant transferència nuclear,  
per un procediment que es coneix  
com a clonatge terapèutic (és allò  
que, falsament, havia anunciat com  
a aconseguit el grup sudcoreà de  
Hwang).

**El clonatge per  
transferència de  
nucli produeix un  
individu genèticament  
idèntic al  
donant.**

### **Clonatge per transferència nuclear**

El clonatge per  
transferència de nu-  
cli produeix un indi-  
vidu genèticament  
idèntic al donant.

Consisteix a introduir el nucli d'una  
cèl·lula somàtica d'aquest individu  
(per exemple, epitelial) en un òvul  
del qual s'ha eliminat el nucli.

L'any 1997 un grup de recerca de  
l'Institut Roslin d'Edimburg va acon-  
seguir el primer naixement d'un  
organisme clonat, l'ovella Dolly. El  
treball es va publicar a la revista  
*Nature* i va ser una fita d'enorme im-  
portància: si bé ja se sabia que les  
cèl·lules embrionàries (d'un embrió  
de vuit cèl·lules), o les cèl·lules fetals  
de determinades espècies podien re-  
programar-se, no va ser fins al naixe-  
ment de Dolly que es va demostrar  
que una cèl·lula d'un individu adult

també ho podia fer. Dolly ens va demostrar que una cèl·lula somàtica d'un individu adult era capaç de convertir-se en un embrió i resultar en el naixement d'un individu.

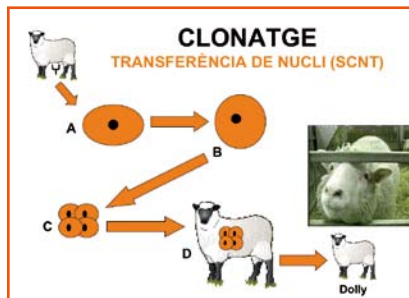
Ja s'han clonat per aquest mètode moltes espècies de mamífers (ovella, macaco, porc, vaca, gat, ratolí, conill, mula, cérvol, cavall, cabra, gos). El primer, l'ovella Dolly, es va clonar a partir d'un cultiu de cèl·lules de glàndula mamària. A una d'aquestes cèl·lules se li va extreure el nucli, que es va transferir a un òvul enucleat. L'òvul feia d'embolcall i aportava el material cel·lular per a convertir-se en embrió, la formació del qual induïen mitjançant estímuls elèctrics. L'embrió es va implantar en una ovella portadora que, tot i que va gestar l'organisme clonat, no hi tenia cap relació des del punt de vista genètic (figura 3). El grup que ho va aconseguir va haver de treba-

llar amb més de 400 òvuls, ja que la tècnica era en aquells moments poc eficaç i poc segura.

### CLONATGE REPRODUCTIU

Els casos indicats d'organismes complets generats a partir de cèl·lules somàtiques il·lustren el concepte de clonatge reproductiu. Si bé en animals pot tenir sentit intentar fer néixer un nou individu genèticament idèntic al donant, per a perpetuar animals de molt alt valor genètic, en el cas de l'espècie humana, aquesta possibilitat no és pot plantejar. I tot i així, el clonatge de persones no significaria fer una còpia exacta del donant. Per bé que genèticament seria una persona idèntica, fenotípicament seria diferent. Les persones no som únicament el que els nostres gens codifiquen. L'ambient té un paper absolutament transcendent en el nostre desenvolupament, i un exemple ben a l'abast són els bessons idèntics que, per bé que la seva constitució genètica és la mateixa i que s'assemblen molt físicament, són dos individus diferents.

Figura 3



Esquema de clonatge reproductiu: el cas de l'ovella Dolly.

- A. Cèl·lula de glàndula mamària.
- B. Transferència del nucli a l'oòcit.
- C. Embrió.
- D. Transferència a l'ovella portadora.

Quan es planteja el debat del clonatge per a resoldre problemes reproductius i donar fills a parelles que els desitgen, cal dir que hi ha tècniques molt més eficaçes i segures, basades en la reproducció assistida. De fet, una de les objeccions metodològiques al clonatge reproductiu és la seva baixa eficàcia i manca de seguretat, a més dels enormes riscos de



malformacions que comporta, sense tenir en compte la possibilitat que, a la llarga, la mare pateixi càncer d'úter.

La seva baixa eficàcia es manifesta amb un nombre molt reduït de naixements obtinguts en animals clonats (menys del 10% dels embrions clonats). A més, hi ha un percentatge de gestacions interrompudes, nombrosos avortaments i greus malformacions en els fetus clònics, que afecten a la vida de l'animal nouat.

Malgrat aquesta evidència, l'empresa Clonaid, fundada l'any 1997 pel líder de la secta dels raelians, afirma haver aconseguit el naixement de 13 nens clonats. La comunitat científica internacional no n'ha rebut mai cap prova, i, per tant, no dóna credibilitat a aquestes afirmacions. Però la història d'aquest frau ha aixecat una forta polèmica al voltant del clonatge reproductiu d'éssers humans, en part pel ressò que ha tingut als mitjans de comunicació. Davant d'esdeveniments com aquest cal fer una reflexió conjunta, científics, mitjans i societat, sobre els límits de la ciència i sobre el tractament de la informació. El perill és que s'associï

la idea del clonatge amb la recuperació d'individus de gran valor per a la societat, com ara genis o grans líders, o bé per a persones concretes, com poden ser els intents d'algunes parelles de tornar a tenir un fill que han perdut.

#### CLONATGE TERAPÈUTIC

Cal, per tant, allunyar els fantasmes dels clonatges d'Einstein, d'Elvis Presley, de Jesucrist, o de la perso-

na anònima que algú vol recuperar. Quan parlem de clonatge ens referim a un mitjà per a aconseguir cèl·lules mare que puguin apropar-nos a la medicina regenerativa.

Tornem a l'embrió de la figura 2, on es veu destacada la massa cel·lular interna a partir de la qual s'aconsegueixen les cèl·lules mare embrionàries. Però im-

ginem que aquest embrió no prové d'una donació després d'un programa de fecundació *in vitro*, sinó que ha estat creat per transferència nuclear a partir d'una cèl·lula d'un pacient que pateix una malaltia.

Seguint aquest exemple, imaginem que al pacient se li ha fet una biòpsia de pell i que s'han cultivat en el laboratori les cèl·lules obtingudes.

**Quan es planteja el debat del clonatge per a resoldre problemes reproductius i donar fills a parelles que els desitgen, cal dir que hi ha tècniques molt més eficaces i segures, basades en la reproducció assistida.**

A continuació s'extreu el nucli d'una d'aquestes cèl·lules i es transfereix a un òvul procedent d'una donació, al qual s'ha extret el seu propi nucli (òvul enucleat), igual com es va fer per a clonar l'ovella Dolly. Si s'activa la divisió d'aquest oòcit, s'obté un blastocist com el de la figura 2, d'aproximadament 150 o 200 cèl·lules, portador d'una massa cel·lular interna

que cultivarem en el laboratori i que ens donarà unes línies de cèl·lules mare embrionàries indiferenciades. Quan siguem capaços d'aconseguir tots els tipus cel·lulars, podrem trasplantar al pacient cèl·lules d'un tipus o d'un altre, segons la seva malaltia, per a guarir-lo. I l'avantatge és evident: seran cèl·lules com les pròpies, ja que provenen d'una cèl·lula seva i, per tant, no hi haurà rebuig.

### **Organogènesi**

Quan un embrió es va dividint, dóna lloc a una estructura de moltes cèl·lules que acaben generant els diferents teixits i òrgans amb una funció determinada. Aquest procés d'organogènesi s'estudia en models animals, atès que no és possible disposar d'embrions humans de més de 14 dies per a manipular al laboratori i anar observant quins canvis s'hi van donant i, a més, els embrions humans no es poden utilitzar de forma indiscriminada per

a recerca. Per tant, ens basem en diversos models animals: ratolí, pollastre, granota, peix zebra (molt útil per a estudis de desenvolupament

cardíac) i determinats tipus de rèptils, com l'*ajolote* mexicana, que té una capacitat de regeneració de teixits realment espectacular. És ben sabut que si a una sargantana se li talla la cua, aquesta li torna a sortir. En al-

tres espècies, com la nostra, aquesta capacitat de regeneració s'ha perdut en el decurs del desenvolupament embrionari. Malgrat això, encara tenim els gens que controlen aquests processos de regeneració i, per tant, estudiant aquests models animals podríem arribar a esbrinar per què no són actius i com es pot induir la seva expressió.

En el cas dels embrions de pollastre, el seu estudi ens permet identificar quins factors de creixement estimulen, per exemple, el desenvolupament dels primordis de les extremitats. En certs estudis en els quals s'augmenta la dosi dels factors de creixement s'han obtingut embrions de pollastre amb tres potes. Models animals com aquests ens serveixen per a estudiar patrons d'organogènesi: com, a partir d'unes cèl·lules determinades, es formen els diferents òrgans i se situen en l'organisme,

**Quan parlem de clonatge ens referim a un mitjà per a aconseguir cèl·lules mare que puguin apropar-nos a la medicina regenerativa.**

procés que no es dóna a l'atzar. Encara queda molt de camí per fer en l'estudi i la comprensió de la gènesi i localització dels òrgans.

### **Estudi de malalties**

Finalment, la tercera aplicació que hem esmentat del treball amb cèl·lules mare, en aquest cas embrionàries, és establir models per a l'estudi de malalties i el desenvolupament de fàrmacs. Un bon punt de partida és, de nou, la transferència nuclear, ja que treballem amb les cèl·lules del propi pacient afectat. Imaginem, per exemple, que fem una biòpsia de pàncrees a un pacient afectat de càncer en aquest òrgan. Es cultiven en el laboratori les cèl·lules obtingudes, i es transfereix el nucli d'una d'elles, com hem vist anteriorment, a un oòcit. S'obté un

embrió com el de la figura 2, del qual podem extreure cèl·lules mare embrionàries pluripotents. Si som capaços de dirigir la seva diferenciació adequadament, obtindrem cèl·lules pancreàtiques amb la mateixa alteració que les originals i, per tant, podrem estudiar-hi els mecanismes que controlen aquesta malaltia i assajar diferents protocols i molècules per a tractar el pacient. És un plantejament compa-

nable al d'un antibiograma, mètode habitual als laboratoris de microbiologia per decidir l'antibiòtic més eficaç per tractar una infecció. Per aquesta via es podrà determinar *in vitro* quins agents quimioterapèutics resulten més eficaços en determinats casos de neoplàsies.

### **El debat ètic**

Per a obtenir cèl·lules mare embrionàries cal partir d'embrions, la qual cosa genera un debat ètic, ja que són embrions que caldrà destruir. La major part de la comunitat científica dóna suport a la utilització d'embrions sobrants de processos de reproducció assistida per a obtenir cèl·lules mare embrionàries. I també hi ha un consens internacional que accepta no crear embrions si

no és estrictament necessari. Hem vist, per exemple, que el treball amb embrions permet estudiar models de malalties. Però es necessiten línies cel·lulars amb la malaltia que volem estudiar i, per tant, hauríem de crear embrions afectats amb aquesta malaltia. Les lleis varien d'un país a l'altre, essent en uns llocs molt restrictives i en altres més permissives. A Europa ens trobem amb les dues situacions

**Quan un embrió,  
es va dividint, dóna  
lloc a una  
estructura de moltes  
cèl·lules que acaben  
generant els  
diferents teixits i  
òrgans amb  
una funció  
determinada.**

(taula 2), amb països que hi estan en contra i d'altres, entre els quals ens hi comptem, que hi estan a favor.

La situació varia quan parlem de transferència nuclear. Ara per ara, els únics països d'Europa on es pot dur a terme són Suècia, el Regne Unit i Bèlgica. Pel que fa a Espanya, esperem que la llei de biomedicina (aprovada el maig de 2006) ens permeti posar-ho en pràctica. Pel que fa a les Nacions Unides, a finals de 2005 els Estats Units van intentar promoure la prohibició de treballar amb cèl·lules mare embrionàries, instant l'ONU a pronunciar-se en contra de qualsevol tipus de clonatge, tant reproductiu com terapèutic. No obstant això, no es va arribar a cap consens, i es va parlar d'ajornar les votacions que haurien de dur

a una resolució. Als Estats Units hi ha una situació molt peculiar respecte a les cèl·lules mare embrionàries: no es pot treballar amb embrions ni amb cèl·lules mare embrionàries amb fons federals, només amb les línies que s'hagin creat abans de 2001. En canvi, sí que s'hi pot treballar amb fons privats. Hi ha excepcions: en alguns estats es permet la utilització de fons federals per a aquest tipus de recerca (Califòrnia, Nova Jersey o Nova York, entre d'altres).

Un dels països permissius, com hem dit, és Espanya, que compta amb tres centres: Barcelona, València i Andalusia (el centre andalús es reparteix en tres localitzacions diferents). El Centre de Medicina Regenerativa del Parc de Recerca Biomèdica de Barcelo-

**Taula 2**

### POSICIÓ DELS DIFERENTS PAÏSOS RESPECTE AL TREBALL AMB CÈL·LULES MARE EMBRIONÀRIES

Països	A favor	En contra	Altres opcions
Europa	Suècia Finlàndia Dinamarca Bèlgica Luxemburg Regne Unit Irlanda França Espanya	Alemanya Àustria Itàlia Portugal	
Nacions Unides			Moratòria
Estats Units			No amb fons federals, només amb privats*

\*Amb excepcions com Califòrnia, Nova Jersey o Nova York.

NOTA: dades de 2005.

na té un banc de cèl·lules mare del qual són responsable. Les funcions principals són derivar, caracteritzar, cultivar, emmagatzemar, conservar i posar a disposició dels investigadors línies de cèl·lules mare embrionàries.

# COL·LOQUI

## **Quines possibilitats obre la utilització de cèl·lules mare per al tractament de la malaltia d'Alzheimer?**

Malgrat que en un futur es pugui arribar a plantejar alguna solució a partir de les cèl·lules mare en la malaltia d'Alzheimer, és molt probable que sigui molt més simple de fer-ho amb d'altres com la de Parkinson. La raó està fora de l'abast del meu camp de coneixement, però això és el que afirmen els neuròlegs.

## **Quina diferència hi ha entre cèl·lules mare, cèl·lules pluripotencials, cèl·lules totipotencials i cèl·lules troncal?**

Les cèl·lules mare són les troncal, són sinònims. Jo prefereixo utilitzar el terme cèl·lules mare. La totipotencialitat i pluripotencialitat venen donades per la possibilitat d'originar tots o uns determinats tipus cel·lulars.

## **No indueix a error dir-ne cèl·lules mare? Qualsevol cèl·lula que es divideix per donar-ne d'altres és una cèl·lula «mare».**

Bé, és «mare» de les dues cèl·lules que origina, però no és un terme que la defineixi. Una cèl·lula mare té les característiques de què els parlava al principi: perpetuar-se per tornar

a donar una cèl·lula mare, o diferenciar-se. I serà pluripotent o totipotent segons si es pot transformar en molts tipus cel·lulars o en tots els tipus cel·lulars. Per exemple, en un embrió de vuit cèl·lules, cadascuna d'elles és totipotent, perquè totes podrien donar lloc a un individu. És el cas de les cèl·lules mare embrionàries, que en principi poden arribar a ser totipotents.

**Fa molt de temps que sabem cultivar microorganismes (encara que no ho tenim tot solucionat), però en fa menys que sabem cultivar cèl·lules animals, i ens trobem amb certs problemes, com la densitat dels cultius. Podem fer que les cèl·lules ens donin molècules interessants, proteïnes terapèutiques. Però el coll d'ampolla és dominar l'apoptosi: podem fer créixer un cultiu però se'ns acaba morint. En el cas de les cèl·lules mare, quin és el coll d'ampolla?: també l'apoptosi? la diferenciació, potser?**

La diferenciació espontània. És a dir, aconseguir mantenir unes condicions de cultiu que facin que aquelles cèl·lules no es diferenciïn. També és difícil aconseguir que tinguin un creixement regular i suficient que ens permeti anar-les propagant, que les puguem congelar i obtenir-ne una colònia suficient. Però el principal problema és la diferenciació espontània.

## **Com es desenvolupa la seva tasca al banc de cèl·lules mare? quantes línies cel·lulars han arribat a obtenir i quines són les expectatives de treball en un futur?**

En aquests moments s'estan derivant les primeres línies a partir d'embrions donats, en un projecte de col·laboració amb l'Institut Dexeus i la Clínica Teknon de Barcelona. També estem establint acords amb altres centres de reproducció que hi volen participar. S'estan descongelant embrions i induint-los fins a l'estadi de blastocist. Després, a partir d'aquí cal sembrar-los per a aconseguir les línies cel·lulars.

### **I n'heu aconseguit alguna?**

Ho estem fent, però encara no ho hem publicat. Fins que no estigui ben caracteritzada, no podem dir que hem aconseguit una línia. Per tant, hem d'esperar a tenir totes les proves que ens indiquin clarament que estem davant d'un material útil.

# ANNA VEIGA

**N**ascuda a Barcelona l'any 1956, és llicenciada en biologia (1979) i doctora en ciències biològiques (1991) per la Universitat Autònoma de Barcelona. S'ha especialitzat en embriologia i en reproducció humana, camps en què ha treballat des de la seva incorporació, el 1982, a l'Institut Dexeus de Barcelona, on dirigeix el Servei de Medicina de la Reproducció. El seu darrer gran èxit professional ha estat assumir la direcció del banc de cèl·lules mare del Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona. És també membre del Comitè Europeu per a la Reproducció Humana i d'Embriologia, i és presidenta de l'Associació per a l'Estudi de la Biologia de la Reproducció.

Aquesta investigadora catalana ha estat pionera en molts aspectes. Com a mare, ha passat a la seva feina moltes de les hores que, encara en la seva generació, se suposava que havien de ser dedicades als fills. El seu entorn personal li ha permès convertir-se en una investigadora d'èxit sense deixar de tenir cura del seu fill i de la seva educació. I com a professional, va formar part de l'equip de metges que va dur a terme la primera fecundació *in vitro* a l'Estat Espanyol l'any 1984. La primera nena probeta d'Espanya porta el nom d'Anna en honor seu.

La seva vàlua ha estat reconeguda en nombroses ocasions: l'any 2004 va rebre la Creu de Sant Jordi de la Generalitat de Catalunya; a l'any 2005, la medalla Narcís Monturiol, per les seves aportacions en el camp de l'embriologia humana i a l'any 2006 el premi de Pensament i Cultura Científica de la Generalitat de Catalunya, per la seva contribució al coneixement dels avenços de la ciència, especialment en l'àmbit de la biomedicina.

Anna Veiga és una dona emprenedora, així ho va decidir l'any 2004 l'Associació de Dones Empresàries i Emprenedores, atorgant-li el seu guardó. La Dra. Veiga és una personalitat força habitual als mitjans de comunicació, des d'on difon coneixements sobre embriologia i cèl·lules mare sempre que és requerida. Està convençuda que l'avenç de la ciència passa per la normalització de la seva presència a la societat, i és optimista pel que fa a les possibilitats que aquesta sintonia brindarà a les futures generacions.



# REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

BAVISTER BD: Recent progress in the study of early events in mammalian fertilization. *Development, Growth & Differentiation* 1980; 22: 385-402. [doi:10.1111/j.1440-169X.1980.00385.x].

BETTERIDGE KJ: Comparative aspects of conceptus growth: a historical perspective. *Reproduction* 2001; 122 (1): 11-19.

BOADA M, VEIGA A, BARRI PN: Spanish regulations on assisted reproduction techniques. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2003; 20: 271-275. [doi:10.1023/A:1024558404061].

FISCHBACH GD, FISCHBACH RL: Stem cells: science, policy, and ethics. *Journal of Clinical Investigation* 2004; 114: 1364-1370. [doi:10.1172/JCI20042354].

GREELY HT: Moving human embryonic stem cells from legislature to lab: remaining legal and ethical questions. *PLoS Medicine* 2006; 3: e143. [doi:10.1371/journal.pmed.0030143].

HOCHEDLINGER K, JAENISCH R: Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349: 275-286.

JAENISCH R: Human cloning: the science and ethics of nuclear transplantation. *The New England Journal of Medicine* 2004; 351: 2787-2791.

RUSNAK AJ, CHUDLEY AE: Stem cell research: cloning, therapy and scientific fraud. *Clinical Genetics* 2006; 70 (4): 302-305. [doi:10.1111/j.1399-0004.2006.00678.x].

STEPHENSON EL, BRAUDE PR: Proposal for a universal minimum information convention for the reporting on the derivation of human embryonic stem cell lines. *Regenerative Medicine* 2006; 1: 739-750. [doi:10.2217/17460751.1.6.739].

TAUER C: International policy failures: cloning and stem cell research. *The Lancet* 2004; 364:209-214.

VEIGA A, CAMARASA MV, ARAN B, IZPISUA-BELMONTE JC: Selection of embryos for stem cell derivation: can we optimize the process? En: Pellicer A, Simon C (eds.). *Stem cells in human reproduction: basic science and therapeutic potential*. Informa Healthcare, UK/C, 2006, pp. 135-148.

