

Recomendaciones para el empleo en México de células provenientes de tejidos embrionarios humanos para la investigación

Síntesis Ejecutiva

Desde finales del siglo XX, se han producido avances notables en la investigación sobre células *stem*, llamadas también células troncales¹, que abren grandes posibilidades al conocimiento sobre los mecanismos del desarrollo humano y, paralelamente, constituyen una enorme esperanza para el tratamiento de enfermedades que afectan a millones de personas en el planeta, algunas de las cuales aún son incurables. Sin embargo, en torno a la investigación con células troncales provenientes de embriones humanos, han surgido controversias que hacen indispensable el examen riguroso de sus beneficios así como de sus riesgos potenciales. Este informe tiene como propósito examinar la información científica disponible sobre células troncales y clonación celular terapéutica, a partir de la cual puedan surgir recomendaciones para el desarrollo de un marco jurídico en esta materia, apropiado para nuestro país.

¿Que son las células troncales?

Las células troncales tienen capacidad de reproducirse a sí mismas de forma indefinida y para dar lugar a una gran variedad de líneas celulares especializadas, comprometidas con funciones específicas. Se trata de un tipo celular único y esencial que se encuentra en los tejidos animales. En el humano hay muchas clases de células troncales, unas más diferenciadas que otras. Cuando estas células se dividen, parte de la progenie madura hacia células altamente especializadas, como músculo cardíaco o neuronas, mientras que otras permanecen como células primordiales, listas a su vez para dividirse nuevamente y reparar el desgaste cotidiano del organismo. Las células troncales se reproducen durante toda la vida del sujeto, regenerando continuamente la mucosa gastrointestinal, la piel o la sangre entre otros tejidos.

Las células troncales se encuentran presentes en el adulto, pero las células más versátiles de este tipo de encuentran en las etapas tempranas del embrión y en las gónadas del feto. A diferencia de las adultas, altamente especializadas, las células troncales embrionarias y fetales son pluripotenciales, es decir que pueden derivar en cualquiera de los tipos de células que forman el cuerpo humano.

Si bien los primeros estudios en células troncales datan de mediados de los años sesenta, en 1998 los trabajos del grupo de J.A. Thomson² en células troncales de embrión humano, y de J. Gearhart^{3 4} en

¹ No existe a la fecha una traducción adecuada al español para referirse a las células *stem*. Se han realizado diversas aproximaciones, que sin embargo no expresan todavía de manera exacta su significado. Entre ellas se encuentran denominaciones como células troncales, células madre, células primordiales o células progenitoras embrionarias. A pesar de sus limitaciones y con el fin de eliminar anglicismos, en este texto se empleará el término de células troncales.

² Thomson, LX, Walmitz, M.A. Swiergiel, LL, and Marshall, V.S., Embryonic Stem cell lines derived from human blastocytes. *Science*, **282** (5391): 1145-7, 1998.

células troncales provenientes de células germinales fetales humanas, modificaron para siempre este campo de estudio, esbozando nuevas preguntas relacionadas tanto con la ciencia básica como con sus posibles aplicaciones terapéuticas. De manera simultánea, estos autores lograron en 1998 el cultivo exitoso de células pluripotenciales, que presentan la capacidad para dar lugar, en cultivos *in vitro*, a líneas celulares especializadas provenientes de las distintas capas embrionarias⁵. Estos hallazgos abrieron la puerta para avanzar simultáneamente, en el conocimiento de los mecanismos de diferenciación celular en los humanos, así como en la obtención de una gran variedad de células especializadas como neuronas, músculo cardíaco, células hepáticas o pancreáticas, entre otras, que pudieran ser empleadas en el tratamiento de padecimientos como las lesiones de la médula espinal, el Parkinson o el Alzheimer, las enfermedades del corazón, la insuficiencia hepática o la diabetes, entre muchos otros.

Beneficios potenciales de la investigación con células troncales

La comprensión detallada de las condiciones que orientan el desarrollo de una célula indiferenciada hacia la alta especialización que caracteriza a los diferentes tejidos del organismo, en sí justificaría desde el punto de vista científico este tipo de estudios. De acuerdo con diversas organizaciones científicas, se abre una oportunidad sin precedentes para responder a preguntas centrales del desarrollo humano temprano como las siguientes: ¿Qué determina la expresión de algunos genes y la inhibición de otros? ¿Cuáles son los factores que orientan la maquinaria celular hacia la producción de miofilamentos y canales de sodio, por ejemplo, o de insulina, hemoglobina o líquido cefalorraquídeo? ¿Pueden estas células convertirse en bioensayos ideales para la experimentación con toxinas y nuevas drogas?

La respuesta a éstas y otras preguntas relevantes para la biología, promete ir mucho más allá del conocimiento puro. A la investigación con células troncales se le han identificado enormes potencialidades terapéuticas. Muchas de las células especializadas del organismo no pueden ser reemplazadas por procesos naturales cuando se encuentran seriamente dañadas o enfermas. Aunque es posible tratar algunas de estas condiciones patológicas por medio del trasplante de tejidos o de órganos completos, además de los elevados costos que implican, por lo general la demanda de donadores es mucho mayor que la oferta, y los xenotrasplantes⁶ están asociados a riesgos tan importantes que ponen en duda su verdadera utilidad práctica.

Una característica esencial de las células troncales es su capacidad de reproducirse indiferenciadamente en cultivo, al mismo tiempo mantener la potencialidad de desarrollarse, bajo condiciones experimentales, en células de cualquiera de las capas germinales. La aplicación clínica de esta tecnología está ya en estudio con modelos animales. Cardiomiocitos de ratón han sido utilizados para

³ Gearhart, J. New potential for human embryonic cells. *Science*, **282** (5391): 1161-2, 1998.

⁴ Shambloft, M.J., Axelman, J. Wang, S., Bugss, E.M., Littlefield, L.W., Donovan, P.J. Blumenthal, P.D., Huggins, G.R., and Gearhart, J.D. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **95**: 13726-31, 1998.

⁵ Estas células, cuando provienen del embrión tienen la capacidad para desarrollar la totalidad de las más de 200 tipos de células especializadas conocidas, provenientes de las distintas capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo. American Association for the Advancement of Science -and Institute for Civil Society. *stems Cells, Research and Applications. Monitoring the Frontiers of Biomedical Research*, 1999.

⁶ Los xenotrasplantes se definen como cualquier procedimiento que involucra el trasplante, implante o infusión, dentro de un receptor humano, de cualquiera de los siguientes elementos: a) células vivas, tejidos u órganos de una fuente no humana, o b) fluidos corporales, células, tejidos u órganos humanos que han tenido contacto con células, tejidos u órganos no humanos. Public Health Service. Guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation, January 2001.

producir injertos de corazón; la inyección de derivados neurales de células troncales en el cerebro de ratones con degeneración mielínica, ha dado como resultado la sustitución de oligodendrocitos enfermos por sanos; implantes de células troncales en la médula ósea han desarrollado la función hematopoyética. Aunque falta mucho por estudiarse, existe la confianza en el medio científico internacional, de que en un futuro cercano será posible dirigir la diferenciación de las células troncales hacia cualquier tipo de célula específica. De este modo, una gran cantidad de células humanas estarían disponibles para utilizarse como tejido de reposición. Por otra parte, las células troncales embrionarias son herramientas de investigación para entender los acontecimientos fundamentales del desarrollo embrionario, lo que podría explicar las causas de los defectos de nacimiento, primer paso para prevenirlos y corregirlos. Resulta de gran importancia continuar este estudio con el fin de documentar, a partir de los avances logrados en este campo a nivel mundial, los beneficios potenciales y reales de la investigación en estas células.

Algunos de los retos de la investigación en células troncales

Es preciso reconocer, sin embargo, que en la actualidad son más las preguntas que las respuestas en torno a las células troncales. Mucho es lo que falta por comprenderse, para lo cual se requerirá de mayor investigación, tanto básica como clínica, y el desarrollo de nuevas tecnologías. Algunas organizaciones científicas en el mundo, estiman que se necesitarán no menos de diez años para tener un cuadro completo de la biología de células troncales, y quizá varias décadas para desarrollar su aplicación terapéutica de manera segura y confiable.

En este sentido, los Institutos Nacionales de Salud de los E.U.A. (NIH) reconocen que existen diversas líneas de investigación, como las dirigidas a determinar las mejores condiciones de crecimiento de las células y dirigir su diferenciación hacia las células especializadas. Asimismo, se requiere conocer los genes que controlan la capacidad de las células troncales embrionarias para proliferar en un estado indiferenciado.

También se requiere realizar investigación básica para identificar e intentar aislar y purificar cada intermediario celular entre las células troncales embrionarias humanas y un tipo celular maduro, como células del músculo, cardíacas o nerviosas. La información de la secuencia del genoma humano se requerirá para determinar qué genes se encienden o se apagan en cada fase de diferenciación para más adelante desarrollar terapias específicas de base celular.

La investigación sobre células troncales embrionarias humanas también facilitará el desarrollo de estrategias para evitar el rechazo inmune del trasplante de células. También se podrá investigar la expresión de proteínas en células troncales cuando éstas se especializan. Asimismo, se pueden explorar los aspectos funcionales de las células recién diferenciadas, tales como la expresión de hormonas y factores de crecimiento y la conducción o contracción característica de nervios, corazón, o músculo esquelético, así como su integración y habilidad de sobrevivir en el tejido objetivo.

Si bien los beneficios potenciales de la investigación en células troncales, aparecen como una gran esperanza, es necesario poner también en énfasis en sus limitaciones y los retos que presentan para la investigación. Estudios ulteriores deben centrar su atención en este capítulo.

Las fuentes de células troncales

Las células troncales se encuentran en tejidos animales y humanos. En nuestra especie pueden obtenerse tanto de individuos adultos como de embriones. Esta diversidad de orígenes es uno de los puntos actuales de controversia. Las células troncales de origen animal son utilizadas en una gran cantidad de proyectos de investigación fundamental. Gran parte del conocimiento sobre las células troncales embrionarias provienen de la investigación en animales. Este tipo de proyectos son de utilidad en el incremento del conocimiento básico, pero los resultados obtenidos no pueden trasladarse con facilidad al humano, ni en lo referente a la comprensión cabal del desarrollo embrionario en nuestra especie ni en su potencial utilización terapéutica, aspecto en el que quedan más cerca de la problemática surgida en torno a los xenotrasplantes⁷.

En el humano, si bien las células troncales adultas son las primeras en haberse utilizado con fines terapéuticos⁸, presentan diferencias importantes respecto a las de origen embrionario. Las células troncales adultas son células indiferenciadas presentes en un tejido diferenciado. Se renuevan y son capaces de desarrollar células especializadas del tejido del cual se originan⁹. Las células troncales adultas son capaces de crear copias idénticas de sí mismas a lo largo de la vida del organismo. Las fuentes conocidas de células troncales adultas, incluyen la médula ósea, la sangre, la córnea y la retina en el ojo, el cerebro, la pulpa dental, el hígado, la piel, el tracto gastrointestinal y el páncreas. La información más abundante sobre células troncales adultas proviene de los estudios del tejido hematopoyético, las cuales han sido extensivamente estudiadas y empleadas en el tratamiento de diversas enfermedades, particularmente algunas formas de cáncer. Distintas agrupaciones científicas como la *Royal Society* de Londres y la *American Association for the advancement of Science* (AAAS), han analizado este tema a la luz de la información experimental disponible y han concluido que las células troncales de origen embrionario presentan enormes ventajas sobre las de origen adulto^{10 11}. Algunas de las limitaciones que presentan las células adultas con las siguientes:

- Las células troncales adultas son raras y presentan dificultades para su identificación, aislamiento y purificación.
- Una vez aisladas y cultivadas, las células adultas tienen capacidad para formar solamente uno o un número limitado de células especializadas.
- No existe a la fecha una población aislada de células troncales adultas que sean capaces de formar todos los tipos de células del organismo.

⁷ PHS *Op. Cit.*

⁸ Particularmente los trasplantes de médula ósea para el tratamiento de algunos tipos de cáncer.

⁹ Algunos reportes indican que las células troncales adultas presentan plasticidad, bajo condiciones experimentales específicas. Así, algunas células de la médula ósea pueden generar células que se asemejan a las neuronas y otros tipos celulares que se encuentran comúnmente en el cerebro. Se trata de un fenómeno todavía no bien entendido que implicaría la “reprogramación genética” de estas células AAAS, *Op cit.*

¹⁰ The Royal Society. Stem Cell Research and therapeutic Cloning: an update, 2000.

¹¹ AAAS *Op. cit.*

- Hay un número insuficiente de células capaces de ser trasplantadas
- No se replican indefinidamente en cultivo.

Estas limitaciones, dan enormes ventajas a la investigación en tejidos embrionarios, lo que paralelamente ha hecho surgir un debate de gran intensidad por los factores éticos relacionados con el empleo de embriones humanos para la obtención y el estudio de células troncales.

Clonación celular terapéutica

Se dice que una célula puede ser derivada de clonación cuando es generada por la división de una célula única y es genéticamente idéntica a esta célula. El concepto de clonación es de gran importancia para la investigación con células troncales. Las células totipotenciales o pluripotenciales humanas de embriones y fetos, que se replican dando lugar a células idénticas son, por su propia naturaleza, derivadas de clonación. La identidad exacta de estas capacidades genéticas y sus cualidades funcionales puede ser conocida, por lo tanto, mediante la investigación de células troncales.

Pero además del valor intrínseco de las capacidades de las células embrionarias para avanzar en el conocimiento, la clonación tiene especial relevancia en la potencialidad terapéutica de estas células. Dada la variabilidad genética de las distintas líneas de células troncales, se anticipan problemas de rechazo inmunológico en los implantes y trasplantes. La tecnología de clonación podría utilizarse para superar esta limitación. Dado que el empleo de células troncales implica el trasplante en los tejidos dañados, el rechazo es uno de los elementos presentes cuando las células provienen de un individuo distinto al receptor. La transferencia nuclear, es decir, la implantación de un núcleo proveniente de un individuo a un óvulo desprovisto de núcleo, permite el surgimiento de tejido embrionario idéntico desde el punto de vista genético al del donador. El empleo de líneas celulares obtenidas mediante este procedimiento, eliminaría por tanto el problema del rechazo.

Es muy importante en este punto diferenciar la clonación celular terapéutica (transferencia nuclear) de la clonación reproductiva, es decir, aquella orientada a la producción de individuos. Recientemente la *National Academy of Science* de los estados Unidos, organizó una reunión que condujo a la evaluación más reciente del estado actual de la clonación reproductiva. Las conclusiones surgidas muestran que en este momento son mayores los riesgos, por lo que se está muy lejos todavía de un panorama promisorio para la clonación reproductiva¹². Además de los argumentos surgidos de los resultados experimentales, existen otras consideraciones éticas que han conducido a la clonación reproductiva sea rechazada o se encuentre en un estado de moratoria, por la gran mayoría de países y organizaciones científicas, mientras que la clonación terapéutica tiene una gran aceptación en el medio científico internacional por su potencialidad terapéutica.

¹² National Academy of Science. Panel on Scientific and Medical Aspects of Human Cloning. August 7, 2001, Washington, D.C.

Consideraciones éticas sobre el empleo de células embrionarias

A pesar de los enormes beneficios potenciales del empleo de células y tejidos embrionarios para la investigación y el tratamiento de numerosas enfermedades, distintos sectores sociales se han pronunciado enfáticamente en contra de la investigación en células troncales y la transferencia nuclear. En particular el tema de debate es el estatus del embrión humano que para algunos, independientemente de los beneficios potenciales hace inaceptable la investigación en tejidos embrionarios¹³. Algunas de las más importantes organizaciones científicas con la AAAS han incorporado en el examen de este tema a organizaciones civiles (como el *Institute for Civil Society*) con el fin de introducir algunas de estas preocupaciones sociales y los Institutos nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH) han creado guía para la investigación en células troncales que procuran garantizar una conducta ética en el desarrollo de estos proyectos.¹⁴

Para agrupaciones e instituciones científicas como las citadas, la investigación en células troncales constituye un campo altamente promisorio que, bajo consideraciones estrictamente científicas, merece el apoyo irrestricto de la sociedad. Las implicaciones éticas y legales que involucra esta investigación, sin embargo, influyen de manera directa en el rumbo de las políticas científicas que la regulan. La discusión se centra en la fuente de procedencia de dichas células, que actualmente se reduce a tres posibilidades:

- **Tejido especializado.** Las células troncales que se encuentran en los tejidos maduros, es decir, en cualquier etapa post-embionaria. Entre las fuentes usuales de estas células se encuentran el cordón umbilical y la placenta.
- **Células fetales.** Derivadas de las células germinales que se encuentran en el tejido gonadal de productos abortados de entre 5 y 8 semanas de vida, estas células troncales se reproducen indefinidamente en cultivo y mantienen su pluripotencialidad.
- **Células embrionarias.** La edad del mismo oscila entre 4 y 14 días, dependiendo del estudio, por lo que no llega a medir más de 200 micras de diámetro, conteniendo alrededor de 100 células en total. Las células troncales embrionarias también se reproducen indefinidamente en cultivo y se cree que son totipotenciales y, por lo tanto, capaces de convertirse en cualquiera de los tipos celulares conocidos.

Las células troncales adultas en realidad no plantean interrogantes de orden ético y moral, ya que se pueden obtener de donadores pediátricos o adultos. El tejido fetal es una fuente potencialmente importante de células troncales, pero sólo en los países en que existe una legislación que permite el aborto electivo. Los abortos espontáneos ocurren frecuentemente en circunstancias que impiden recuperar los tejidos, además de que un alto porcentaje de estos abortos son secundarios a patologías del producto, lo que lo hace un candidato evidentemente inapropiado para obtener tejidos que cumplan con los requerimientos de la investigación. Esto mismo ocurre con los productos de embarazos ectópicos, otra fuente posible de células troncales. Las células troncales embrionarias son las que ofrecen mayores ventajas desde la perspectiva experimental y de su posible aplicación. Además de su mencionada capacidad reproductiva en cultivo, su versatilidad y su plasticidad, las células de embrión humano tienen en potencia una elevada disponibilidad.

¹³ Por ejemplo, la Conferencia de Iglesias Europeas www.srtp.org.uk

¹⁴ National Institutes of Health. *Guidelines for Research Using Pluripotent Stem Cells* (65FR 51976) y (65 FR 69951), 2000..

La mayor parte de los estudios de células embrionarias se efectúa en el contexto de la tecnología de reproducción asistida. Este es un procedimiento rutinario de fertilización *in vitro* con el que se generan múltiples embriones, y solamente unos cuantos son implantados en el útero materno. Los embriones no utilizados siguen uno de dos caminos posibles: se destruyen o se conservan congelados en nitrógeno líquido. Una tercera vía consiste en el consentimiento de los progenitores de donarlos para investigación. Existe un consenso generalizado para rechazar la creación de embriones con fines experimentales.

Frente a las graves consideraciones en torno al uso de embriones humanos para investigación, los países con interés y capacidad de llevar a cabo estos estudios han adoptado diversas posturas, reflejadas en una legislación incipiente y una discusión que se puede decir apenas comienza.

Legislación y células troncales

Un elemento de gran importancia en la investigación con células troncales, es la postura que han adoptado los gobiernos de algunos países para la regulación de los proyectos científicos. Recientemente la Unión Europea¹⁵, a través de su comisario de Investigación, Philippe Busquin, declaró que no financiaría ninguna investigación que involucrara la creación de un embrión o el uso de embriones congelados y de las células derivadas de ellos. El veto económico se aplicaría incluso a los proyectos que utilicen cultivos de células embrionarias adquiridos a terceros países. De momento, habrá fondos para la investigación en células troncales adultas, ya sea obtenidas de la misma persona que se va a tratar o de cordón umbilical y placenta

El caso más reciente es la definición, por parte del presidente de los Estados Unidos, de las condiciones para otorgar fondos públicos a la investigación sobre células troncales. En marzo del 2001 la AAAS había solicitado al Presidente el otorgamiento de fondos públicos para la investigación en este campo (www.aaas.org). El 9 de agosto de 2001, el presidente George Bush, decidió el otorgamiento de estos recursos, limitado al estudio de 60 líneas celulares existentes¹⁶ basándose, de acuerdo con lo que expresó, en los reportes preparados por los *National Institutes of health* (NIH)¹⁷, la *National Bioethics Advisory Commission*¹⁸ y el Consejo de Asuntos Científicos de la *American Medical Association*¹⁹, además de consultas con líderes y organismo sociales, políticos y religiosos. El gobierno de Estados Unidos autorizó otorgar fondos federales para realizar investigaciones que usen células troncales embrionarias humanas que se sujeten a los siguientes criterios: 1) Que el proceso de derivación (que comienza con la destrucción del embrión) se hubiera iniciado antes de las 9:00 p.m. EDT²⁰ del 9 de

¹⁵ *El país*. 15 de septiembre 2001.

¹⁶ El presidente George W. Bush señaló: "La investigación en células troncales embrionarias ofrece grandes promesas, a la vez que implica serios peligros. Así, he decidido proceder con gran cautela. Como resultado de investigaciones realizadas en el sector privado, existen actualmente más de 60 líneas de células troncales. Estas, células provienen de embriones que ya fueron destruidos y tienen la capacidad de regenerarse indefinidamente, creando grandes oportunidades para la investigación. He concluido que debemos permitir el financiamiento federal de investigaciones que utilicen este tipo de líneas celulares, donde la decisión entre la vida y la muerte ya ha sido tomada." (www.whitehouse).

¹⁷ National Institutes of Health (NIH). Guidelines for Research Using Human Pluripotent Stem Cells. Agosto 25, 2000.

-NIH. Stem cells: Scientific Progress and Future Research Directions. Junio, 2001.

-NIH. Update on Existing Human Embryonic Stem Cells. 27 de agosto, 2001.

¹⁸ National Bioethics Advisory Commission. Report and Recommendations. Septiembre, 1999.

¹⁹ Council on Scientific Affairs. Embryonic/Pluripotent Stem Cell Research and Funding. Diciembre, 1999.

²⁰ Hora de Verano del Este en Estados Unidos.

agosto de 2001. 2) Que el embrión del que se derivaron las células, se haya creado con fines reproductivos, pero que no se haya necesitado. 3) Que la donación del embrión se haya efectuado mediante consentimiento informado y que ésta se diera sin estímulo económico²¹.

Con fecha 17 de agosto, la *American Association for the Advancement of Science*²² emitió un comunicado donde se analiza la propuesta presidencial, haciendo varias recomendaciones, entre las que destaca:

- “Dada la incertidumbre actual en torno a las líneas de células troncales existentes, y en virtud de la manera en que se producen los avances científicos, recomendamos enfáticamente que la nueva política sea revisada periódicamente [...] Consideramos que el financiamiento federal a *todo* tipo de investigación con células troncales es esencial para comprender el valor potencial y las limitaciones de este prometedor campo.

La legislación más avanzada en esta materia es sin duda la existente en el Reino Unido. La creación, uso y almacenamiento de embriones humanos fuera del cuerpo, están regulados en el Reino Unido por el Acta sobre Embriología y Fertilización Humanas (Acta HFE) aprobada desde 1990. La separación de células embrionarias o el reemplazo de núcleos de óvulos no está prohibido expresamente. El acta HFE permite también, bajo licencia otorgada por la autoridad respectiva, la realización de investigación en embriones humanos cuya edad no exceda los 14 días de desarrollo, es decir antes de su implantación endometrial. Adicionalmente, los embriones usados en investigación, no pueden ser implantados en un útero, lo que evitará la clonación reproductiva²³. Recientemente el Parlamento ha confirmado el valor del empleo de embriones humanos para la obtención de células troncales, incluida la clonación terapéutica. En la adopción de esta postura, fue fundamental la opinión de las organizaciones científicas.

Dentro de las consideraciones y recomendaciones de *The Royal Society*²⁴ en torno a la investigación en células troncales de embrión humano, destacan las siguientes:

- Tanto las células troncales adultas como las embrionarias tienen ventajas y desventajas, y no es posible por el momento afirmar cuál de las dos tendrá el mayor valor terapéutico. Esto sólo se decidirá a través del análisis crítico de la investigación que se realice en ambos tejidos.
- La investigación científica es una empresa internacional. No obstante, una proporción importante del trabajo que se lleva a cabo en células troncales fuera de la Gran Bretaña se realiza en el sector privado, y los resultados no han sido publicados. La mayor parte de la investigación británica se publica, de modo que el conocimiento adquirido es un bien común. Es importante que la investigación en este campo sea del dominio público, para así sujetarse en un escrutinio apropiado.
- Una legislación favorable y un decidido financiamiento público son indispensables para abordar con éxito este parteaguas científico.

²¹ National Institute of Health *Update on Existing Human Embryonic Stem Cells*. Ago 27, 2001. <http://www.nih.gov/news/stemcell/082701list.htm>

²² American Association for the Advancement of Science. President Bush's Stem Cell Policy. A Statement. 17 de agosto, 2001.

²³ HFE Act. Schedule 2 paragraph 3, 1990.

²⁴ The Royal Society, London. Stem cell research and therapeutic cloning. Document 12/00. Noviembre, 2001.

Las líneas de células embrionarias existentes

Los NIH encargados de llevar a cabo las nuevas disposiciones del gobierno de Estados Unidos, ha identificado diez laboratorios en el mundo que han derivado células troncales embrionarias humanas de 64 blastocistos individuales, genéticamente diversos, que cumplen con los criterios establecidos por el gobierno de Estados Unidos para ser usadas en investigaciones financiadas con fondos federales.

Las entidades que han informado a los NIH que han derivado estas células embrionarias con las siguientes:

NOMBRE	CIUDAD	PAÍS	<i>LÍNEAS CÉLULAS TRONCALES</i>
BresaGen, Inc.	Athens, Georgia	Estados Unidos	4
CyThera, Inc	San Diego, California	Estados Unidos	9
University of California	San Francisco California	Estados Unidos	2
Wisconsin Alumni Research Foundation	Madison, Wisconsin	Estados Unidos	5
Karolinska Institute	Estocolmo	Suecia	5
Goteborg University	Göteborg	Suecia	19
Monash University	Melbourne	Australia	6
National Center for Biological Sciences	Bangalore	India	3
Reliance Life Sciences	Mumbai	India	7
Technion-Israel Institute of Technology	Haifa	Israel	4

Estas 64 líneas de celulares se localizan en 5 países (24 en Suecia; 20 en Estados Unidos; 10 en India, 6 en Australia y 4 en Israel).

Los científicos que desarrollaron estas líneas, reportaron que estas células son viables, muestran rasgos morfológicos característicos, pueden mantenerse congeladas, así como en cultivo, y se han sometido a varias duplicaciones. Además, la mayoría de estas células expresan todos los marcadores conocidos que se han asociado con células embrionarias humanas. Los científicos también informaron que en muchos casos se ha probado la pluripotencialidad de las células inyectándolas en ratones inmunodeficientes, mostrando la formación de tejido ectodérmico, mesodérmico y endodérmico.

El grupo *Reliance Life Sciences* ha advertido que 4 de sus líneas celulares son robustas, al dividirse y desarrollarse en colonias, mientras que 3 son “inmaduras”. Este grupo ha invertido 5 millones de dólares en su laboratorio, y plantea gastar 25 millones más en los próximos 4 años. Esta corporación no espera una rápida recuperación de la inversión, pues los ensayos clínicos para el tratamiento de enfermedades que prevalecen en Asia o sobre diabetes se realizarán dentro de 3 ó 5 años²⁵.

Antes de compartir sus líneas celulares con otros investigadores, el grupo *Reliance Life Sciences* pretende asegurarse de que estas células están debidamente caracterizadas al verificar que se multiplican indefinidamente, que tienen un número normal de cromosomas y que se diferencian hacia tipos celulares específicos.

Algunos científicos han cuestionado que se hayan limitado los fondos federales a la investigación con células troncales derivadas de los embriones existentes, pues se restringe la posibilidad de investigar células troncales que cubran, por ejemplo, todos los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad, o que sean de una diversidad genética suficiente. Otros han sugerido que estas células existentes no llenaran la demanda futura para los ensayos clínicos de terapias potenciales de base celular.

Sin embargo, se ha planteado que la investigación básica puede y debe realizarse usando las células troncales existentes, antes de que se llegue a alguna conclusión con respecto al potencial terapéutico de estas células.

Dilemas de la propiedad sobre células embrionarias

BresaGen, una compañía australiana de biotecnología con laboratorios en Georgia, anunció que se podrá acceder a las 4 líneas de células troncales que tiene. Empero, como retribución, esta compañía podría pedir a la empresa a la que se le transfiere el material biológico que sea a ellos a quienes les licencie primero la propiedad intelectual de los descubrimientos.²⁶

Por su parte la *Wisconsin Alumni Research Foundation* (WARF), de Madison, Wisconsin, y su subsidiaria *WiCell Research Institute* firmaron un acuerdo de investigación con los NIH, que establece que los científicos de los NIH pueden acceder a las 5 líneas celulares de WARF. Este acuerdo permite a los investigadores publicar libremente sus hallazgos y conservar la propiedad intelectual de los descubrimientos que resulten de sus investigaciones. Por su parte *WiCell* conserva los derechos de comercializar su material biológico y recibe pagos por cubrir el manejo y distribución de estas líneas celulares²⁷.

Además, *WiCell* accedió a hacer disponibles las líneas celulares para instituciones no lucrativas que reciben fondos de los NIH, bajo los mismo términos y condiciones establecidos para los científicos de los NIH.

²⁵ Keys, L. India Stem Cell Lab at Forefront. Health - Associated Press: Sep 13, 2001. <http://dailynews.yahoo.com>

²⁶ Williams, D. Stem cell debate raises ownership questions. LawCenter: Sep. 6, 2001.

<http://www.cnn.com/2001/LAW/09/05/stem.cell.law/>

²⁷ NIH News Release. National Institutes of Health and WiCell Research Institute, Inc., Sign Stem Cell Research Agreement. National Institute of Health: Sep 5, 2001.

<http://www.nih.gov/news/pr/sep2001/od-05.htm>

Si bien los diferentes proveedores de las células troncales han declarado que están muy interesados en que este material esté disponible para investigaciones financiadas con fondos federales, se han advertido que es posible que éstas no estén disponibles inmediatamente si es que están en fases tempranas de caracterización o si se requiere alcanzar un número mayor para fines de distribución.

Los NIH están interesados tanto en acceder a las células para su programa de investigación intramuros, como para facilitar su acceso a la comunidad científica más amplia. La meta del NIH es facilitar el traslado de las células de los proveedores bajo condiciones aceptables y con una carga administrativa lo más pequeña posible²⁸.

Los NIH ha instado a todos los proveedores para que permitan que sus células estén disponibles de acuerdo con su política de acceso a herramientas de investigación, “compartiendo recursos de investigación biomédica, principios y pautas para los destinatarios de concesiones y contratos de investigación del NIH”, que está disponible en: http://www.ott.od.nih.gov/NewPages/Rtguide_final.html

Cabe mencionar que WARF, obtuvo en 1998 una patente en Estados Unidos sobre el método para aislar las células troncales embrionarias humanas. De acuerdo con el derecho que le otorga la patente, WARF negoció una licencia comercial, para un número limitado de tipos celulares, con *Geron Corporation of Menlo Park*, de California^{29 30}.

Aunque se ha advertido que se puede crear un monopolio en la investigación con células troncales humanas³¹, los NIH se han mostrado optimistas en que, sobre la base de este tipo de acuerdos, el registro de patentes no afectará necesariamente la continuidad de la investigación básica. La experiencia ha mostrado que las condiciones impuestas por los dueños de las patentes pueden asegurar el uso del material en investigación, así como mantener incentivos apropiados para el desarrollo comercial³².

Se ha estimado que el progreso en esta emergente y potencialmente revolucionaria área de investigación dependerá del respaldo de por lo menos 100 millones de dólares en los próximos 5 años.

Esta cifra representa una fracción de los 56.2 mil millones de dólares que los Estados Unidos gastó en investigación biomédica el año pasado.³³

Los NIH están creando un Registro de células troncales de embriones humanos que listará aquellas que cumplan el criterio de elegibilidad. Este Registro será accesible a través de la página de internet de los NIH (www.nih.gov) y contendrá información básica sobre las células. En el futuro, se incluirá información más específica: detalles sobre la derivación de las células, condiciones de cultivo y características de crecimiento; así como la descripción de los esfuerzos para caracterizar las células, incluyendo los marcadores moleculares y la evidencia de pluripotencialidad; las publicaciones

²⁸ NIH. 2001. *Op. cit.*

²⁹ *Ibid*

³⁰ Friend, T. Half of stem-cell money could go to royalties. *Health / Science*: Ago 13, 200 1. <http://www.usatoday.com/news/healthscience/health/2001-08-02-stem.htm>

³¹ Williams, D. 2001. *Op. cit.*

³² NIH. 2001. *Op. cit.*

³³ Gertzen, J. Public cash is key to stem cells. Limited research threatens economy, supporters contend. *News Wisconsin*: Aug. 5, 2001. <http://www.jsonline.com/news/state/aug01/biocash0608050la.asp?source=tmj4>

relevantes; datos del ADN, así como los resultados de pruebas para especies de *Mycoplasma* y patógenos humanos estándar³⁴.

Como ocurre con otros biomateriales que requieren de requisitos previos para la gestión de los apoyos para la investigación, quienes reciben los fondos serán responsables de acceder a las células que determinen necesarias para su investigación. En este sentido, quienes estén interesados en usar células troncales provenientes de embriones humanos en su investigación, deberán contactar directamente a la compañía o laboratorio para acordar el acceso a estas células.

Se requerirá de un estudio complementario para indagar con mayor precisión, las condiciones para acceder a las líneas celulares descritas desde laboratorios y países distintos a los antes señalados.

La investigación en México

En México se han identificado, con base en la base de datos Medline³⁵ y Periódica, alrededor de 20 grupos de investigación que realizan estudios relacionados con las células troncales. Estos grupos se ubican en 8 unidades de investigación de los servicios hospitalarios y en 4 instituciones de educación superior.

En la mayoría de estas unidades, las investigaciones se centran en el estudio de células troncales hematopoyéticas y en las posibilidades de trasplantarlas en procesos tumorales. Estos temas son abordados principalmente en las unidades del Centro Médico Nacional (Siglo XXI, La Raza y de Occidente), así como en los institutos nacionales de Nutrición, Cancerología y Pediatría; en el Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, en el Hospital General de México, en el Hospital Universitario de Monterrey, así como en la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Por otro lado, en el centro de investigación Biológica de la Paz y en el Centro de Investigaciones y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, las investigaciones sobre células troncales se orientan a examinar fundamentalmente los procesos de proliferación en tejidos epiteliales, sanos o dañados.

En la Universidad Nacional Autónoma de México, las investigaciones cubren una gama más amplia de temas relacionadas con las células troncales: en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza también se estudia la biología de las células troncales hematopoyéticas, en algunos casos probando el efecto de drogas en los procesos de diferenciación; en las Facultades de Medicina y de Odontología, se estudia el papel de las células troncales en ciertas patologías, en la primera como precursoras en el crecimiento de *T. solium* y en la segunda en neoplasias gingivales; en el Instituto de Biotecnología se ha identificado una línea de investigación en la que se examina el efecto de ciertas drogas en procesos de diferenciación celular y de apoptosis de células troncales embrionarias de animales.

No se percibe claramente, con base en las fuentes consultadas que en los laboratorios de investigación de México, que pertenecen predominantemente a instituciones públicas, se haya desarrollado un importante número de investigaciones en el campo de las células troncales, sean embrionarias en animales, o de adulto en animales o humanos, en los temas de interés que se han señalado anteriormente. Sin embargo, el hecho de que haya diversos grupos que se han focalizado al estudio de

³⁴ NIH. 2001. *Op.cit.*

³⁵ MEDLINE. Internet Database Service. <http://www.dgbiblio.unam.mx/>

células pluripotenciales hematopoyéticas, puede constituir una base para ampliar las preguntas de investigación y participar de los avances en este campo emergente.

Se requiere continuar con este estudio, para hacer un examen detallado del perfil de los investigadores responsables de los proyectos que actualmente se desarrollan en México, en qué instituciones se están realizando y la naturaleza de los proyectos en marcha.

El marco jurídico en México

Es importante señalar que las disposiciones de Ley General de Salud de México³⁶ no prevén explícitamente algún control sobre el uso de las células troncales embrionarias humanas con fines de investigación y sólo se hace referencia al uso de las células progenitoras hematopoyéticas con fines terapéuticos en casos de transplantes. En todo caso, al establecerse que la toma de estas células se podrá realizar con el consentimiento por escrito del donante, se asume que se refiere exclusivamente a células progenitoras adultas. En el artículo 332 de dicha Ley se señala que la sangre humana, componentes sanguíneos y células progenitoras hematopoyéticas, sólo podrán obtenerse de voluntarios que los proporcionen gratuitamente y en ningún caso podrán ser objeto de actos de comercio.

Empero, al parecer la normatividad mexicana no contraviene la posibilidad de que se usen células humanas obtenidas de embriones cuyo desarrollo se ha interrumpido, pues el artículo 334 de dicha Ley, referente al “Control sanitario de la disposición de órganos, tejidos, células y cadáveres de seres humanos”, señala que “Cualquier órgano o tejido que haya sido desprendido o seccionado por intervención quirúrgica, accidente o hecho ilícito, deberá ser manejado con condiciones higiénicas y su destino final será la incineración, salvo que se requiera para fines terapéuticos, de docencia o de investigación, en cuyo caso los establecimientos de salud podrán disponer de ellos o remitirlos a instituciones docentes autorizadas por la Secretaría de Salud...”

También es facultad de la Secretaría de Salud otorgar el permiso para que los órganos y tejidos de seres humanos, incluyendo la sangre y hemoderivados, puedan internarse en el territorio nacional (artículo 333 de la Ley General de Salud). Esto sugiere que es posible acceder legalmente a las células troncales embrionarias humanas de los laboratorios y compañías que se encuentran en el extranjero.

En general, se observa un vacío jurídico en la legislación mexicana pues no se aborda de manera explícita la regulación de la investigación o utilización clínica de células troncales. Esta ausencia puede ampliarse también al campo de la clonación, la medicina genómica y los xenotrasplantes. La ausencia de leyes en esta materia, abre la puerta a que grupos externos pudieran realizar proyectos en nuestro territorio que pudieran eludir las restricciones jurídicas o éticas que en diversos países ya existen.

Resulta importante continuar con este estudio, con el fin de evaluar si proceden o no modificaciones a la actual Ley General de Salud.

³⁶ Ley General de salud. México. <http://cenids.insp.mx/leysalud/t01-c01.html>

Conclusiones y Recomendaciones

A la luz de estos datos, resulta urgente que México adopte una postura propia sobre la investigación y usos clínicos con células troncales que le permita, por un aparte, no quedar rezagado de los avances en el conocimiento en esta materia y emplearlos en beneficio de la sociedad. Por otra parte, ante los propósitos manifestados abiertamente por algunos científicos fuera de nuestro territorio para realizar proyectos que no cubren todos los requerimientos éticos, México debe disponer de manera oportuna de los mecanismos que permitan la regulación de proyectos de investigación que garanticen una conducta ética dentro de nuestro territorio. En este sentido, es indispensable también tomar medidas para proteger a la sociedad mexicana de los posibles riesgos de la obtención criminal de embriones o el uso de estos sin controles éticos. Lo anteriormente expuesto permite arribar a las siguientes conclusiones y recomendaciones:

- 1. La investigación con células troncales abre grandes oportunidades para avanzar en el conocimiento acerca de los mecanismos determinantes del desarrollo humano y tiene un gran potencial para el tratamiento de un gran número de enfermedades causantes de incapacidad y muerte de millones de personas en el mundo. México no puede quedar rezagado en este campo, por lo que deben establecerse condiciones que favorezcan el desarrollo de la investigación en células troncales.**
- 2. Es necesario realizar un censo actualizado de los investigadores y grupos de investigación que realizan en México estudios con células troncales.**
- 3. Con el fin de acortar la distancia de nuestro país con otras naciones, debe estimularse la formación acelerada de recursos humanos en la investigación con células troncales, por lo que debe dársele prioridad en los programas de posgrado.**
- 4. Los datos experimentales disponibles indican que es muy importante realizar investigación simultáneamente en células animales, células adultas y células provenientes de embriones.**
- 5. La información disponible muestra también que una de las líneas de investigación más promisorias por su potencialidad terapéutica es la relacionada con la transferencia nuclear.**
- 6. Es innegable que la investigación con células troncales se desenvuelve dentro de un contexto en el que adquieren relevancia las opiniones de distintos sectores sociales, en particular por los aspectos éticos relativos al empleo de células provenientes de embriones humanos. Por ello es necesario:**
 - a) Realizar estudios sobre el grado de actualización de las comisiones o grupos de bioética existentes en México que se enfoquen, entre otros, a los campos científicos emergentes, en especial, la medicina genómica, el empleo de células embrionarias y los xenotrasplantes, dichos comités deberán estar integrados por miembros de la comunidad científica.**

- b) **Promover que las acciones de investigación que involucren el empleo de células o tejidos fetales u embrionarios, incorporen las opiniones de la sociedad, para lo cual las instituciones y organizaciones gubernamentales y científicas que las impulsan, deberán estar en estrecho contacto con los distintos sectores sociales en nuestro país.**
 - c) **Brindar a la sociedad información amplia y oportuna para que pueda basar sus opiniones en elementos de base científica.**
7. **Realizar un estudio complementario al presente, que evalúe la conveniencia de introducir reformas a la Ley General de Salud de México, proceso en el cual se hace indispensable la consulta permanente a la comunidad científica. Ello se hace importante ya que los gobiernos y las leyes en algunos países autorizan ya la investigación en células troncales y en algunos casos permiten la transferencia nuclear como un medio para su obtención con fines terapéuticos. Dado que en nuestro país existen importantes lagunas en la legislación, en especial, en campos emergentes de la biomedicina, es indispensable y urgente el examen del marco jurídico vigente.**
 8. **En virtud de los cambios acelerados en el conocimiento científico a nivel mundial sobre el empleo de células troncales, el régimen legal debe revisarse periódicamente con la participación de la comunidad científica. Por tanto es conveniente ampliar el presente estudio con el fin de determinar la conveniencia de crear de un organismo intermedio facultado para la toma de decisiones.**
 9. **Una vez realizado un censo sobre los grupos de investigación en México que realizan investigación sobre células troncales, debe aprovecharse los convenios de cooperación internacional para la utilización de las líneas celulares disponibles a nivel internacional.**
 10. **La comercialización y los derechos de propiedad sobre células troncales es un fenómeno de nuestro tiempo, sin embargo, el conocimiento de sus características y su potencialidad utilización clínica, constituyen un patrimonio de la humanidad. México debe pronunciarse por la libre circulación de información científica y en contra de la comercialización de los resultados de las investigaciones que involucren células troncales**

Octubre 4, 2001