

## **Declaración de la Academia Pontificia para la Vida sobre la producción y uso científico y terapéutico de las de las células estaminales embrionarias humanas**

+ **Prof. Juan de Dios VIAL CORREA**

*Presidente*

+ **Mons. Elio SGRECCIA**

*Vicepresidente*

*Vaticano, 25 de agosto de 2000*

Este documento tiene como objetivo ofrecer una aportación al debate que se está desarrollando y extendiendo, tanto de la literatura científica y ética como en la opinión pública, sobre la producción y utilización de las *células estaminales embrionarias*. En efecto, ante el creciente relieve que va tomando el debate sobre sus límites y licitud, es necesaria una reflexión que ponga de manifiesto sus implicaciones éticas.

### **Aspectos científicos**

Una *definición* comúnmente aceptada de " célula estaminal " - y bien algunos aspectos necesitan todavía una mayor profundización- es la de una célula que tiene dos características:1) *la capacidad de autorrenovación y limitada* o prolongada, esto es, de reproducirse muchas veces sin diferenciarse; 2) *la capacidad de dar origen a células madre* de transición, con capacidad limitada proliferar, de las cuáles derivan *una gran variedad de células altamente diferenciadas* (nerviosas, musculares, hemáticas, etc.), desde hace aproximadamente treinta años, estas células han sido objeto de una amplia investigación, tanto en tejidos adultos [1] como en tejidos de embriones y cultivos *in vitro* de células estaminales embrionaria de animales de experimentación[2]. Pero lo que ha llamado recientemente la atención pública sobre ellas es el haber logrado un nuevo resultado: la producción de *células estaminales embrionales humanas*.

### **Células estaminales embrionarias humanas**

La *preparación de células estaminales embrionarias humanas* (ES, ESc, Embryo Stem cells) implica hoy [3]:1) *la producción de embriones humanos* y/o *la utilización* de los sobrantes de fecundaciones *in vitro* o de los crioconservados; 2) *su desarrollo* hasta la fase de blastocisto inicial; 3) *La extracción* del embrioblasto o masa celular interna (ICM), operación que implicar *la destrucción del embrión*; 4) *el de dicha células* en un estrato de fibroplastos de ratón y irradiados (feeder) y en un terreno adecuado, donde se multiplican y confluyen hasta la formación de colonias; 5) *repetidos de las células* de las colonias obtenidas, que llevan a la formación de *líneas celulares* capaces de multiplicarse indefinidamente conservando las características de células estaminales (ES) durante meses y años.

Esta células ES, no obstante, son solamente el punto de partida para la preparación de la *líneas celulares diferenciadas*, o sea, células con las características propias de los diversos tejidos (musculares, nerviosas, epiteliales, hemáticas, germinales, etc) . Los métodos para obtener las están todavía en estudio [4]; pero la inoculación de ES humanas en animal de experimentación (ratón) o su cultivo *in vitro* en terreno acondicionado hasta llegar a la confluencia, han demostrado que son capaces de dar origen a células diferenciadas que se

obtendrían, en un normal desarrollo, a partir de tres capas embrionarias distintas: endodermo (epitelio intestinal), mesodermo ( cartílago, hueso, músculo liso o estriado) y ectodermo (epitelio neural, epitelio escamoso)[5].

Estos resultados han conmovido tanto al mundo científico como al bio tecnológico - especialmente médico y farmacológico-y, no menos, al mundo del mercado y de los medios de comunicación social: surgirían grandes esperanzas de que las siguientes aplicaciones comportarían en nuevas y más seguras soluciones para la terapia de enfermedades graves; soluciones que se están buscando ya desde hace años[6]. Pero, sobre todo, de produjo una gran conmoción en el mundo político[7]. En los Estados Unidos en particular, en el Congreso, donde desde hacía años a Pío oposición a sostener con fondos federales unas investigaciones en las que se destruirían embriones humanos, las respuestas fueron entre otras: las fuertes presiones del NBAC (*National Bioethics Advisory Committee*), instituido por el Gobierno federal para el estudio de este problema, para que sean asignados fondos públicos no solamente para la investigación sobre células estaminales embrionarias, sino también para su producción; más aún, se insiste en que se rescinda definitivamente la prohibición vigente por ley sobre el uso de fondos federales para la investigación sobre embriones humanos.

Presiones en este mismo sentido hay también en Inglaterra, Japón y Australia.

### **Clonación terapéutica**

Ya se evidenció que el uso terapéutico de las ES, en cuanto tales, implicaba notables riesgos, al ser cancerígenas, como se había constatado experimentos con ratones. Así pues, hubiera sido preciso preparar líneas especializadas de *células diferenciadas* según cada necesidad. El tiempo requerido para su obtención no parecía breve y, Pero, aún en el caso de que si hubieran logrado, sería muy difícil tener la certeza de la ausencia absoluta de células estaminales en la y inoculación o en la implantación terapéutica, con los riesgos consiguiente. Y, más aún, se debería recurrir a ulteriores tratamientos para superar la incompatibilidad inmunológica. Por estos motivos se propusieron tres clases de *clonación terapéutica*[8], capaces de preparar células estaminales embrionarias humanas pluripotenciales, con una información genética bien definidas, a la cual seguiría después la diferenciación deseada.

1. *Reemplazar el núcleo de un oocito por el núcleo de una célula adulta de un determinado sujeto*, seguido de desarrollo embrionario hasta el estado de blastocisto y de la utilización de la células de la masa interna (ICM) de la misma para obtener ES y, de éstas, las células diferenciadas deseadas.

2. *Traspaso de un núcleo de una célula de un determinado sujeto a un oocito de otro animal*. Una eventual éxito llevaría-se supone-al desarrollo de un embrión humano utilizable como en el caso precedente.

3. *Reprogramación del núcleo de una célula de un determinado sujeto fundiendo el citoplasma de ES con el carioplasma de una célula somática*, obteniendo así un "cybrid". Es una posibilidad aún en estudio. En todo caso, también este camino parece requerir la preparación previa de ES a partir de embriones humanos.

Actualmente, la investigación científica y se decanta preferiblemente por el primer tipo, pero es obvio que, desde el punto de vista moral, como veremos, las tres soluciones propuestas son inaceptables.

## **Células estaminales adultas**

En las tres últimas décadas, los estudios de la células estaminales del adulto (ASC- *Adult Stem Cells*) pusieron de manifiesto que en muchos tejidos adultos hay células estaminales, pero capaces de dar origen sólo a células propias de un determinado tejido. Es decir, no se pensaba en la posibilidad de la reprogramación. En los años más recientes[9], sin embargo, se descubrieron también en varios tejidos humanos *células estaminales pluripotenciales*-en la médula ósea (HSCs), en el cerebro (NSCs), en el mesénquima (MSCs) de varios órganos y en la sangre del cordón umbilical (P/CB, placentar/Cord blood)-, esto es, capaces de dar origen a diversos tipos de células, la mayoría hemáticas, musculares y nerviosas. Se ha descubierto como reconocerlas, seleccionarlas, mantenerse al desarrollo y llevarlas a formar diversos tipos de células maduras mediante factores de crecimiento y otras proteínas reguladoras. Más aún, se ha realizado ya un notable adelanto en campo experimental, aplicando incluso los más avanzados métodos de ingeniería genética y biología molecular para el análisis del programa genético que actúa en la células estaminales[10] y para la transducción de los genes deseados en células estaminales o madre que, una vez implantadas, son capaces de restituir las funciones específicas a los tejidos deteriorados[11]. Baste señalar, sobre la base de las referencias citadas, que, en el hombre, las células estaminales de la médula ósea, de las que se forman todas las diversas líneas de células hemáticas, tienen como marcador la molécula CD34 y que, una vez purificadas son capaces de reconstituir toda la población hemática en pacientes que reciben dosis ablativas de radiaciones y quimioterapia. Y esto, a una velocidad proporcional a la cantidad de células empleadas. Más aún, hay ya indicios de cómo orientar el desarrollo de células estaminales nerviosas (NSCs) utilizando diversas proteínas-entre ellas la neuroregulina y la proteína 2 osteomorfogenética (BMP2, Bone Morphogenetic Protein 2)-, que son capaces de llevar a las NSCs a convertirse en neuronas o glía (células neuronales de apoyo, productoras de mielina paréntesis), o también el músculo liso.

El resultado al que ha llegado muchos de los trabajos citados, aunque visto con cautela, es un indicio de lo muy prometedoras que son las "células estaminales adultas" para una terapia eficaz de muchas patologías. Así, D. J. Watt y G. E. Jones afirma, Aunque "las células estaminales musculares, tanto de la línea mioblástica embrionaria como adulta, pueden convertirse en células de mayor importancia para tejidos distintos de los que les dieron origen y ser la clave de terapias futuras incluso por enfermedades diversas de las de origen miógeno" (p.93); J. A. Nolte y D. B. Kohn subrayan que "los progresos en el uso de la transducción génica en las células estaminales hematopoiéticas ha llevado comenzar experimentaciones clínicas. Las informaciones que se obtengan orientarán futuros procesos. En definitiva, la genoterapia permitía tratar enfermedades genéticas y contraídas en las complicaciones de los trasplantes de células alogénicas " (p. 460); D. L. Clarke y J. Frisén confirmaban a su vez que "estos estudios sugieren que la células estaminales en los diferentes tejidos adultos pueden ser mucho más similares a la células embrionarias humanas de lo que se había pensado hasta ahora, contando incluso en muchos casos con un repertorio muy parecido" (p. 1660).

En consecuencia, todos estos progresos y resultados ya obtenidos en el campo de las células estaminales del adulto (ASC) dejan entrever, no solamente su gran plasticidad, sino también su amplia posibilidad de prestaciones que, probablemente, no es diferente de las que poseen la células estaminales embrionarias (ES), que la plasticidad depende en gran parte de la información genética, la cual puede ser reprogramada.

Obviamente, no es posible aún confrontar los resultados terapéuticos obtenidos y obtenida les utilizando las células estaminales y embrionarias y las células estaminales adultas. Sobre estas últimas, diversas firmas farmacéuticas están ya siendo experimentaciones clínica [12] que dejan vislumbrar buenos resultados y dan pie a serias esperanzas para un futuro más o menos cercano. Sobre las primeras, aunque algunos intentos experimentales ofrecen indicios positivos[13], aplicación en el campo clínico y un precisamente por los graves problemas éticos y legales implicados-requiere un serio replanteamiento de un gran sentido de responsabilidad ante la dignidad de todo ser humano.

### **Problemas éticos**

Dada la índole de este documento, se formulan brevemente los problemas éticos esenciales implicados en estas nuevas tecnologías, indicando la respuesta que resulta de una atenta consideración del sujeto humano desde el momento de su concepción, consideración en la que se basa la postura firmada y propuesta por el Magisterio de la Iglesia.

*El problema ético*, que es fundamental, puede formularse así: *¿Es moralmente lícito producir y/o utilizar embriones humanos vivos para la preparación de ES?*

*"La respuesta es negativa"*, por las siguientes razones:

1. Sobre la base de un análisis biológico completo, el embrión humano vivo es a partir de la fusión de los gametos, un *sujeto humano* con una identidad bien definida, el cual comienza desde ese momento su propio *desarrollo, coordinado, continuo y gradual*, al modo que en ningún estadios sucesivo puede ser considerado como una simple masa de células[14].
2. En consecuencia, como *"individuo humano"*, tiene *derecho* a su propia vida. Por consiguiente, cualquier intervención que no sea en favor del embrión mismo, es un acto que viola dicho derecho. La teología moral ha enseñado siempre que, en el caso del *"jus certum tertii"*, no es aplicable el sistema del probabilismo[15].
3. Por tanto, la ablación de la masa celular interna (ICM) del blastocito, que lesiona grave e irreparablemente el embrión humano, a un candor desarrollo, es un acto *gravemente inmoral* y, por consiguiente, *gravemente ilícito*.
4. *Ningún fin considerado bueno*, como la utilización de la células estaminales que podrían obtenerse para la preparación de células diferenciadas con vistas a procedimientos terapéuticos de grandes expectativas, *puede justificar esa intervención*. Un fin bueno no hace una acción en sí misma mala.
5. Para un católico, dicha postura ha sido confirmada por el Magisterio explícito de la Iglesia que, en la encíclica *Evangelium vitae* de la Congregación para la doctrina de la fe-, afirma que " la Iglesia siempre ha enseñado, y sigue enseñando que al fruto de la generación humana, desde el primer momento de su existencia y, se ha de garantizar el respeto incondicional que moralmente se le debe al ser humano en su totalidad y unidad corporal y espiritual: " El ser humano debe ser respetado y tratado como persona desde el instante de su concepción y, por eso, a partir de ese mismo momento se le deben reconocer los derechos de la persona, principalmente el derecho inviolable de todo ser humano inocente a la vida"" (n. 60)[16].

*El segundo problema y ético* se puede formular así: *¿Es moralmente lícito realizar la llamada " clonación terapéutica " a través de la producción de embriones humanos clonados y sus sucesiva destrucción para la producción de ES?*

*"La respuesta es negativa "*, por la siguiente razón:

Todo tipo de clonación terapéutica que implique la producción de embriones humanos y la subsiguiente destrucción de los embriones producidos, con el fin de obtener células estaminales en ilícita; ya que se vuelve de nuevo al problema ético anteriormente expuesto, el cual no puede tener más que una respuesta negativa<sup>[17]</sup>

El *tercer problema ético* se puede formular así: *¿Qué es moralmente lícito utilizar las ES, y la células diferenciadas de ellas obtenidas, proporcionadas eventualmente por otros investigadores o disponibles en el mercado?*

"La respuesta a la vez negativa " ya que, más allá de compartir, de manera más o menos formal, la intención moralmente ilícita del agente principal, en el caso que nos ocupa hay una cooperación material próximo en la producción y manipulación de embriones humanos y por parte del productor o del proveedor.

En conclusión, es evidente las heridas y la gravedad del problema ético abierto por la voluntad de extender al campo de la investigación humana la producción y/o el uso de embriones humanos incluso desde una perspectiva de humanitaria.

La posibilidad, ya constatada, de utilizar *células estaminales adultas* para lograr los mismos fines que se pretendieron alcanzar con las células estaminales embrionarias- aún cuando hacen falta muchos pasos ulteriores antes de obtener resultados claros y definitivos-, indica esta posibilidad como la vía más razonable y humana que se ha de seguir para un correcto y válido progreso en este nuevo campo que se abre a la investigación y a prometedoras aplicaciones terapéuticas. Estas representan, sin duda alguna, una gran esperanza para una parte notable de personas enfermas.

[1] Cf. M. LOEFFLER, C. S. POTTEN, *Stem cells and cellular pedigrees a conceptual introduction*, en C S. Potten (ed.), *Stem Cells*, Academic Press, London 1997, 1-27; D. VAN DER KOOY, S. WEISS, *Why Stem Cells?*, Science 2000, 287, 1439-1441.

[2] Cf. T. NAKANO, H. KODAMA, T. HONJO, Generation of lymphohematopoietic cells from embryonic stem cells in culture, Science 1994, 265, 1098-1101; G. KELLER, In vitro differentiation of embryonic stem cells, Current Opinion in Cell Biology 1995, 7, 862-869; 5. ROBERTSON, M. KENNEDY, G. KELLER, Hematopoietic commitment during embryogenesis, Annals of the New York Academy of Sciences 1999, 872, 9-16.

[3] Cf. 3. A. THOMSON, J. ITSKOVITZ-ELDOR, S.S. SRAPIRO y otros, *Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts*, Science 1998, 282, 1145-1147; G. VOGEL, *Harnessing the power of stem cells*, Science 1999, 283, 1432-1434.

[4] Cf. F.M. WATF, B. L. M. HOGAN, *Out of Eden: stem cells and their niches*, Science 2000, 287, 1427-1430.

[5] Cf. 3. A. THOMSON, J. ITSKOVITZ-ELDOR, S.S. SHAPIRO y otros, op. cit.

[6] Cf. U. 5. CONGRESS, OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT, *Neural Grafting. Repairing the Brain and Spinal Cord*, OTA-BA-462, Washington, DC, U. Government Printing Office, 1990; A. MCLAREN, *Stem cells: golden opportunities with ethical baggage*, Science 2000, 288, 1778.

[7] Cf. E. MARSHALL, A versatile cell line raises scientific hopes, legal questions, Science 1998, 282, 1014-1015; J. GEARHART, New potential for human embryonic stem cells, ib., 1061-1062; E. MARSHALL, Britain urged to expand embryo studies, ib., 2167-2168; 73 SC[exclamdown]EN TJ5TS, Science over politics, Science 1999, 283, 1849-1850; E. MARSHALL, Ethicists back stem cell research, White House treads cautiously, Science 1999, 285, 502; H. T. SHAPIRO, Ethical dilemmas and stem cell research, ib.,

2065; G. VOGEL, NIH sets rules for funding embryonic stem cell research, *Science* 1999, 286, 2050; G. KELLER, H. R. SNODGRASS, *Human embryonic stem cells: the future is now*, *Nature Medicine* 1999, 5, 151-152; G. 3. ANNAS, A. CAPLAN, S. ELIAS, *Stem cell politics, ethics and medical progress*, *ib.*, 1339-1341; G. VOGEL, *Company gets rights to cloned human embryos*, *Science* 2000, 287, 559; D. NORMILE, *Report would open up research in Japan*, *ib.*, 949; M. S. FRANKEL, *In search of stem cell policy*, *ib.*, 1397; D. PERRY, *Patients voices: the powerful sound in the stem cell debate*, *ib.*, 1423; N. LENOIR, *Europe confronts the embryonic stem cell research challenge*, *ib.*, 1425-1427; F. E. YOUNG, *A time for restraint*, *ib.*, 1424; Editorial, *Stem cells*, *Nature Medicine* 2000, 6, 231.

[8] D. DAVOR, J. GEARHART, *Putting stem cells to work*, *Science* 1999, 283, 1468-1470.

[9] Cf. C. 5. POTTEN (ed.), *Stem Cells*, Academic Press, London 1997, 474; D. ORLIC, T. A. BOCK, L. KANZ, *Hemopoietic Stem Cells: Biology and Transplantation*, *Ann. N.Y. Acad. Sciences* 1999, vol. 872, 405; M. F. PITIENGER, A. M. MACKAY, S. C. BECK y otros, *Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells*, *Science* 1999, 284, 143-147; C. R. R. BJORNSON, R. L. RIETZE, B. A. REYNOLDS y otros, *Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo*, *Science* 1999, 283, 534-536; V. OUREDNIK, J. OUREDNIK, K. I. PARK, E. Y. SNYDER, *Neural Stem cells- a versatile tool for cell replacement and gene therapy in the central nervous system*, *Clinical Genetics* 1999, 56, 267-278; I. LEMISCHKA, *Searching for stem cell regulatory molecules: Some general thoughts and possible approaches*, *Ann. N.Y. Acad. Sciences* 1999, 872, 274-288; H. H. GAGE, *Mammalian neural stem cells*, *Science* 2000, 287, 1433-1438; D. L. CLARKE, C. B. JOHANSSON, J. FRISÉN y otros, *Generalized potential of adult neural stem cells*, *Science* 2000, 288, 1660-1663; G. VOGEL, *Brain cells reveal surprising versatility*, *ib.*, 1559-1561.

[10] Cf. R. L. PHILIPS, R. E. ERNEST, I. R. LEMISCHKA y otros, *The genetic program of hematopoietic stem cells*, *Science* 2000, 288, 1635-1640.

[11] Cf. D. J. WATT, G. E. JONES, *Skeletal muscle stem cells: function and potential role in therapy*, en C. 5. POTTEN, *Stem Cells*, op. cit., 75-98; J. A. NOLTA, D.B. KOHN, *Haematopoietic stem cells for gene gene therapy*, *ib.*, 447-460; Y. REISNER, E. BACHAR-LUSTIG, H-W. LI y otros, *The role of megadose CD34+ progenitor cells in the treatment of leukemia patients without a matched donor and in tolerance induction for organ transplantation*, *Ann. N.Y. Acad. Sciences* 1999, 872, 336-350; D. W. EMERY, G. STAMATOYANNOPOULOS, *Stem cell gene therapy for the  $\alpha$ -chain hemoglobinopathies*, *ib.* 94-108; M. GIFFITH, R. OSBORNE, R. MUNGER, *Functional human corneal equivalents constructed from cell lines*, *Science* 1999, 286, 2169-2172; N. 5. Roy, 5. WANG, L. JIANG y otros, *In vitro neurogenesis by progenitor cells isolated from the adult hippocampus*, *Nature Medicine* 2000, 6, 271-277; M. NOBLE, *Can neural stem cells be used as therapeutic vehicles in the treatment of brain tumors?*, *ib.*, 369-370; I. L. WEISSMAN, *Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities*, *Science* 2000, 287, 1442-1446; P. SERUP, *Panning for pancreatic stem cells*, *Nature Genetics* 2000, 25, 134-135.

[12] E. MARSHALL, *The business of Stem Cells*, *Science* 2000, 287, 1419-1421.

[13] Cf. O. BRUSTLE, K. N. JONES, R. D. LEARISH y otros, *Embryonic stem cell-derived glial precursors: a source of myelinating transplants*, *Science* 1999, 285, 754-

756; J. W. MCDONALD, X-Z Liu, Y. Qu y otros, Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord, *Nature Medicine* 1999, 5, 1410-1412.

[14] Cf. A. SERRA, R. COLOMBO, *Identità e statuto dell'embrione umano: il contributo della biologia*, en ACADEMIA PONTIFICIA PARA LA VIDA, *Identità e Statuto dell'Embrione Umano*, Libreria Editrice Vaticana, Città del Vaticano 1998, 106-158.

[15] Cf. I. CARRASCO DE PAULA, Il rispetto dovuto all'embrione umano: prospettiva storico-dottrinale, op. cit., 9-33; R. LUCAS LUCAS, Statuto antropologico del l'embrione umano, op. cit., 159-185; M. COZZOLI, L'embrione umano: aspetti etico normativi, op. cit., 237-273; L. EUSEBI, La tutela dell'embrione umano: profili giuridici, op. cit., 274-286.

[16] JUAN PABLO II, enc. *Evangelium vitae* (25 de marzo de 1995), AAS 87 (1995) 401-522; cf. CONGREGACIÓN PARA LA DOCTRINA DE LA FE, *instrucción <<Donum Vitae>>* sobre el respeto de la vida humana naciente y la dignidad de la procreación (22 de febrero de 1987), AAS 80 (1988) 70-102.

[17] Cf. CONGREGACIÓN PARA LA DOCTRINA DE LA FE, op. cit., 1, n. 6; C. B. COHEN (ed.), *Special Issue: Ethics and the cloning of human embryos*, Kennedy Institute of Ethics Journal 1994, n. 4, 187-282; H. T. SHAPIRO, *Ethical and policy issues of human cloning*, *Science* 1997, 277, 195-196; M. L. DI PIETRO, *Dalla cionazione animale alla clonazione dell'uomo?*, *Medicina e Morale* 1997, n. 6, 1099-2005; A. SERRA, *Verso la cionazione dell'uomo? Una nuova frontiera della scienza*, *la Civiltà Cattolica* 1998 1, 224-234; op. cit., *La clonazione umana in prospettiva <<sapienziale>>*, ib., 329-339.