

# Foro: Verdades y mitos sobre las células madre (CM)

## Resumen y conclusiones

1º de junio de 2005

Académico Dr. Efraím Otero Ruiz

### Participantes:

Académico Germán Peña P., Secretario General y Coordinador  
Dr. Ignacio Zarante, Instituto de Genética, Universidad Javeriana (por invitación)  
Académica Dra. Martalucía Tamayo  
Dr. Elkin Lucena Quevedo, Director CECOLFES (por invitación)  
Dr. Enrique Osorio, CECIMIN (COLSANITAS) (por invitación)  
Dr. Remberto Burgos, Presidente Asociación Colombiana de Neurocirugía (por invitación)  
Senador Dr. Jairo Clopatofsky (por invitación)  
Académico Dr. Hermann Esguerra  
Académico Dr. Fernando Sánchez Torres  
Académico Dr. Jaime E. Bernal  
Académico Dr. Efraím Otero Ruiz (relator)

**D**espués del saludo de bienvenida a los participantes por el Sr. Presidente de la Academia, Dr. **Zoilo Cuéllar**, expresando el interés y la preocupación de la misma por el tema, el Coordinador y Secretario General, Dr. **Germán Peña**, hizo una revisión histórica del concepto de célula y de células madre (que en realidad debieran llamarse células progenitoras pluripotenciales), desde Virchow y su concepto de *omnis cellula e cellula* hasta la producción de las primeras clonas en ratones, en la década de los 70s; y la evolución del concepto en los 20 años siguientes cuando se identificaron ya a mediados de los 90's, los dos tipos principales de CM, las embrionarias y las adultas. Esbozó los problemas éticos generales sobre el uso de células embrionarias y células adultas, con diversas aplicaciones en fase puramente experimental que han llevado a aplicaciones prematuras o indebidas, a la explotación comercial de diversas líneas celulares a nivel mundial y a crear falsas expectativas en pacientes incurables, como ha sido el

caso de las lesiones del sistema nervioso, particularmente secciones medulares.

El Dr. **Ignacio Zarante** hizo énfasis en la necesidad de emplear vocablos y conceptos comunes y por eso hizo un repaso de la biología molecular de la célula, empezando por los conceptos de diferenciación y desdiferenciación ya emitidos por James Watson en 1962. Mostró cómo evolucionan las células desde el momento de la fecundación hasta el blastocisto por duplicaciones sucesivas. Sólo a partir de las 16 células ellas pueden formar tejidos u órganos pero no un organismo completo: por ello se aprovechan las células de la masa interna del blastocisto (células embrionarias). Estas podrán diferenciarse hacia células del endodermo, del mesodermo -una de cuyas aplicaciones más importantes es la célula progenitora hematopoyética, hoy ampliamente empleada en trasplantes de médula) y ectodermo (de donde se derivan las precursoras de neuronas y de oligodendrocitos). En la diferenciación ocurre un «encendido» y «apagado» de

genes presentes en el genoma, que llevan hasta una diferenciación máxima en la célula adulta. Mostró la técnica empleada para llevar a la primera clonación de una oveja (Dolly) en 1997: esa clonación puede ser reproductiva (que genera un ser u organismo completo) o terapéutica (genera un tejido u órgano necesario para un remplazo). Hizo la diferenciación entre totipotencialidad, mencionando las fuentes usuales de células embrionarias o adultas, los marcadores para identificarlas y los métodos para separarlas. Subrayó la importancia de emplear buenos protocolos y buenas prácticas de investigación y lanzó la pregunta de si será lícito o ético cobrar por procedimientos que aún se encuentran en etapa de investigación animal o humana.

La Dra. **Martalucía Tamayo** dijo que por su experiencia individual podría asumir ella los tres roles como investigadora, como paciente y como periodista. Como *investigadora*, sostiene que la experimentación debe basarse en el método científico y debe cumplir no sólo con la apropiación social del conocimiento sino también sus relaciones adecuadas con la sociedad (pacientes, familias) y con los medios de comunicación masiva. En el caso de las CM, embrionarias o adultas debe advertirse que las terapias posibles son aún experimentales y con ese carácter deben tener impacto en su legislación; esas fases experimentales deben incluir microbiología, ensayos en animales pequeños y grandes para luego pasar a humanos y en esta última fase ser controladas por entes como lo hace la FDA en los Estados Unidos, pero persiste el interrogante de cómo controlar efectivamente los modelos humanos. Deben balancearse los beneficios en lo personal vs. lo social, evaluar los costos individuales y sobre los sistemas de salud. Como *paciente* prefiere que se definan bien los beneficiarios potenciales, explicarles las posibilidades reales del procedimiento incluyendo riesgos y costos, aceptando con esperanza y firmeza tanto su enfermedad como cualquier solución que se les prometa. Cree que deben establecerse asociaciones de pacientes que evalúen tanto las expectativas, reales o falsas como los costos sociales y económicos, ya que las falsas esperanzas pueden traducirse en más frustración para los mismos. Y como *periodista*, cree que los comunicadores deben asumir su responsabilidad social y están obligados a investigar bien y documentar sus entrevistas con los posibles actores (médicos o pacientes) ya que la legislación podría basarse erróneamente en hechos mal reportados por los medios; cree que en el país falta asesoría confiable a los legisladores para elaborar los respectivos proyectos de ley. El modelo de comunicación debe ser claro, veraz, oportuno y uniforme. Por último, se pregunta si es ético que empresas con ánimo de lucro (como sucede en otros países) promuevan el uso aún no bien comprobado de las CM e incluso se inmiscuyan en la legislación para regularlo.

El Dr. **Elkin Lucena** admitió que las polémicas planteadas por los expositores anteriores eran válidas

y deberían discutirse en la mesa redonda. Hizo una breve descripción del Centro Colombiano de Fertilidad y Esterilidad (CECOLFES) como institución con ánimo de lucro, con experiencia de más de 30 años y mostró el organigrama de su reciente reorganización, incluyendo miembros e investigadores de su propia familia entrenados en el exterior, con la intención de profundizar en la investigación en estos temas y de entrenar personal para la institución y para todo el país. Cuenta además con cinco asesores jurídicos especializados en problemas bioéticos y posibles conflictos de interés. Recordó como Thompson en 1998 obtuvo las primeras CM de blastocistos humanos y cuánto se ha progresado desde entonces en su identificación y separación, ilustrando gráficamente los laboratorios especializados con áreas estériles y cabinas especiales dotadas de flujo de aire laminar. Expuso en detalle las etapas realizadas a partir de embriones descartados en los procesos de inseminación artificial y las llamadas líneas homólogas y heterólogas. Mediante microcirugía y micromanipulación se aísla la masa celular interna del blastocisto y de ahí las CM, a las que se agregan fibroblastos de ratón tratados con mitomicina (como soporte celular) y se llevan a cultivo. Refirió sus recientes experiencias en estos cultivos, fallidas en los primeros meses del año y sólo exitosas en el mes de abril, cuando se han obtenido las primeras colonias de CM en su laboratorio, gracias también a su vinculación con la casa comercial Cellartis, de Suecia, y con los investigadores de Johns Hopkins. Cree que muy rápido se va progresando mundialmente en el desarrollo de marcadores moleculares que permitan caracterizar las diversas líneas celulares especializadas y precursoras de células hematológicas, de cardiomiocitos o de células gliales. Terminó diciendo que, con seguridad «mañana no estaremos donde estamos hoy».

El Dr. **Enrique Osorio** introdujo su presentación con un repaso histórico, señalando cómo fue Cajal quien habló por vez primera de degeneración y regeneración en el sistema nervioso central. Luego habló del tema de su mayor interés, como es la reparación regenerativa de la medula espinal. Para ello se han empleado 1. Células olfatorias de la glía envolvente (COGE) 2. Células de Schwann y 3. CM embrionarias o adultas. Las primeras se obtienen fundamentalmente de bulbo olfatorio. Su experiencia se basa en una técnica desarrollada por el Dr. Lima y col. del Hospital Egas Moniz de Lisboa, que utiliza fragmentos más o menos extensos de mucosa olfatoria para reparar soluciones de continuidad hasta de 6 cm en la medula espinal, habiéndola precedido de algunas experiencias en animales, pequeños (roedores) y grandes (primates). Allí ha pasado un tiempo el expositor el año anterior adiestrándose en las diversas técnicas. La ventaja de dicha mucosa es que, dentro de una matriz neuroprotectora, tiene además COGE y CM adultas. Se trata además de un autoinjerto, sin posibilidad de rechazo inmunoló-

gico, sin necesidad de operación intracraneana -como sí es el caso cuando se obtienen CM del bulbo olfatorio; la mucosa nasal, obtenida por endoscopia de las fosas, se autorepone fácilmente ya que sus células producen factores de crecimiento; todo esto lo ilustró con microfotografías de cortes histológicos de lesiones antes y después del trasplante. El protocolo incluye exámenes clínicos, neurofisiológicos, radiológicos, otorrinolaringológicos, psicológicos y urológicos. Como criterios de inclusión: pacientes menores de 45 años con clasificación ASIA A o B, cuya lesión medular lleve ya más de 6 meses de evolución y que hayan sido sometidos a un programa activo de rehabilitación; la longitud de la lesión medular debe ser menor de 6 cm. La experiencia portuguesa incluye ya más de 50 pacientes. En la intervención, que dura aproximadamente 5-6 horas, concurren simultáneamente neurocirujanos, ortopedistas (para la laminectomía y la exploración raquídea) y otorrinolaringólogos (para la resección de mucosa nasal). En el programa mundial han participado, además del grupo de Lisboa, el Centro Médico de la Universidad de Wayne en Detroit (USA) y las Universidades de Osaka en Japón y Otago en Nueva Zelanda y el procedimiento se ha puesto ya en consideración de la FDA para su posible aprobación. La casuística colombiana realizada por el grupo neurológico de Colsanitas-Cecimin-Clínica Reina Sofía en los últimos 3 meses incluye 5 pacientes particulares, a cada uno de los cuales se ha cobrado 30 millones de pesos, que corresponden solo a los costos de la intervención, hospitalización y rehabilitación postoperatoria (la cual considera esencial), sin que los médicos reciban emolumento alguno. Cree que en algunos ya se observan signos de mejoría leve en la motilidad (capacidad de desplazar la pelvis en los parapléjicos), en la sensibilidad superficial y al dolor y en el control de esfínteres. Considera necesario cumplir ciertos criterios éticos, ya planteados por Lorenzo, un bioeticista del Brasil, a saber:

- a) La necesidad de hacer más experimentación en animales.
- b) El que se obtenga un explícito y detallado consentimiento informado.
- c) Que se minimicen los riesgos y
- d) Que se maximicen y se distribuyan adecuadamente los pacientes.

En su intervención el Dr. **Remberto Burgos** se mostró muy crítico de los procedimientos de trasplantes de CM embrionales adultas, de COGEs y de mucosa nasal para lesiones medulares, especialmente por el tratamiento que se les ha dado en los medios de comunicación del país y en lo que él considera como escenarios no apropiados. Al efecto ilustró los despliegues informativos que se han dado a los trabajos del Dr. Osorio y los comparó con los recientemente dados al Dr. Patarroyo. Tal ha sido también el caso del

trasplante de CM realizado en el entrenador deportivo Sr. Montoya a fines del año anterior. Para ello se ha basado en encuestas realizadas a través de la página web de la Asociación Colombiana de Neurocirugía, a líderes regionales y a miembros del comité consultivo de dicha Asociación: de una jornada realizada el 15 de enero de 2005 ha surgido un documento al respecto, pues debe considerarse severamente la responsabilidad de la misma en cuanto a su función académica (elaboración correcta de protocolos, en especial si se trata de procedimientos experimentales, evaluación adecuada de resultados, incluyendo los negativos), su función social y su calidad ética, debiendo observarse la declaración de Helsinki y evitar los posibles conflictos de interés y la creación de falsas expectativas. Esas consideraciones se encuentran en el ejemplar de febrero-2005 (Vol.2 No.2) de «Actualización en Neurocirugía», órgano de la Asociación, distribuido a los asistentes. Lo encabeza un concienzudo artículo de revisión del profesor y Académico Ernesto Bustamante, titulado «La regeneración del sistema nervioso en las lesiones medulares» en que explica cómo en la medula lo que se necesita es la regeneración axonal en determinado sitio, venciendo las barreras a esa regeneración que opone la cicatriz glial. Y refiriéndose probablemente al sonado caso de Medellín termina diciendo: *«El uso, actualmente, de las células madre en humanos, saltándose una experimentación animal que haya demostrado durante un tiempo suficiente su verdadera eficacia para la mayoría de autores e instituciones de reconocido prestigio, no se encuentra justificada todavía»*. La revista también publica el comunicado de esa fecha de la Asociación y su Comité Consultivo, lo mismo que las opiniones de las Federaciones Mundial y Latinoamericana de Sociedades de Neurocirugía, adhiriéndose a los mismos principios. Por último, el Dr. Burgos criticó los proyectos de ley que cursan en el Congreso buscando reglamentar estos procedimientos y sugiere que, en lugar de la financiación privada y a costa de los propios pacientes se busque la financiación de organismos como Colciencias.

A continuación intervino el senador **Jairo Clopatofsky**, como invitado a participar en el foro, informando que el anterior proyecto de ley del senador Moreno de Caro había tenido ponencia negativa y había sido archivado. Que él por su parte tiene dos proyectos propios, para los cuales buscará la asesoría de la Academia y de otros grupos; con ellos intentará reglamentar y uniformizar tanto los criterios éticos interinstitucionales como el tema del uso de las células madre adultas, en preferencia a la embrionarias. Advierte que no se debe aceptar todo lo importado y que el debate debe continuar abierto. Que discusiones como las del presente foro se deben llevar al Congreso y debatirlas con suficiente altura, evitando los extremos y las polarizaciones, sin tratar de tapar el sol con las manos,

pues él es optimista sobre el recurso científico y humano con que cuenta Colombia. Que sobre los debates de proyectos en el Congreso no se suele hablar de la buena prensa sino de la mala. Admitió, como paciente que lleva 22 años en una silla de ruedas por paraplejía, que él si es optimista sobre los procedimientos reconstructivos, especialmente el mencionado por el Dr. Osorio con autoimplantes de mucosa nasal. Que por iniciativa propia visitó el Hospital Egas Moniz de Lisboa, departiendo tanto con los médicos portugueses como con sus pacientes y habiendo quedado impactado con los resultados que siempre muestran alguna mejoría. Que en vista de ello él se hará operar por el Dr. Osorio y su grupo en el mes de Julio del año en curso, y que quedará satisfecho aunque su mejoría sea sólo del 1%.

A continuación el Académico Dr. **Hermann Esguerra** mostró como las CM hasta ahora más conocidas y utilizadas son las precursoras de la hematopoyesis que más y más intervienen en los trasplantes de medula ósea. Ellas son pluripotenciales, con gran capacidad de renovarse y expresar la diferenciación celular y mantienen una gran capacidad de resistencia a los procesos de manipulación que incluyen recolectar, cosechar, extraer, criopreservar o congelar, almacenar, infundir y trasplantar después que se ha medido su viabilidad. El microambiente que requieren se lo brinda la matriz ósea donde van a alojarse y ellas mismas renuevan este ambiente (secretando interleukinas y factores de crecimiento) y restauran la hematopoyesis en pacientes que se han llevado a la aplasia medular por la quimioterapia intensiva para diversos cánceres. Apenas empiezan actualmente a desarrollarse marcadores específicos de su diferenciación; morfológicamente semejan linfocitos pequeños. La recuperación hematológica suele depender del tamaño del injerto, así: cuando se emplea medula ósea deben injertarse  $4 \times 10^8$  células/kg; si se obtienen de la sangre deberán injertarse  $2.5 \times 10^8$  y si se obtienen del cordón umbilical de recién nacidos  $1 \times 10^7$  células por kg. El trasplante puede ser autólogo, alogénico o singénico y está indicado tanto en enfermedades malignas como en aplasias medulares de otro origen. Las complicaciones, según la experiencia del autor en los 10 años que completa el programa en la Clínica de Marly (trabajo que aparece publicado en «Medicina», en el número de diciembre de 2004, órgano de la Academia) son de cuatro tipos: infecciosas, hematológicas, tóxicas e inmunológicas (reacción del trasplante contra el hospedero, «*graft versus host disease*»). En 291 trasplantes realizados hasta la fecha el índice de supervivencia sin enfermedad es de 69% con una mortalidad de 3.3%, lo cual coincide con la mayoría de las experiencias internacionales, siguiendo los protocolos y los criterios de admisión y exclusión de pacientes que expuso en detalle. Informó que ya hay 5 centros de trasplante de medula ósea a nivel nacional y que la

tendencia cada vez mayor es la de no hacer trasplantes de medula total sino de células progenitoras o CM.

El Académico **Fernando Sánchez Torres** señaló que trazaría un panorama descriptivo y personal de los principales problemas éticos. Que en general en el mundo respecto al problema de las CM existen dos bandos, uno liberal y otro conservador o conservadurista y ello va desde la definición misma de la vida en el momento de la concepción hasta las técnicas experimentales o ya establecidas arriba mencionadas. Todo también está ligado con las enconadas discusiones que existen hoy día respecto al aborto. En cuanto a la clonación ella puede ser o bien reproductiva (prohibida en humanos en el consenso mundial), o bien con fines terapéuticos (CFT) para lo cual, como se ha visto, existen diversas fuentes según se trate de células adultas o aquellas obtenidas de embriones sobrantes —después de procedimiento de fertilización *in vitro* o de embriones obtenidos de abortos terapéuticos—. Cree que el problema o aspecto neurálgico radica en lo que unos u otros grupos definen como el status moral y legal del embrión: mientras los más liberales piensan que ese status es cambiante, y que en los primeros 14 días sólo puede hablarse de «pre-embrión» y después de ese lapso de un verdadero feto viable, para los segundos, los más moralistas, existe una nueva vida desde el momento mismo de la fecundación. Una posición intermedia sostiene que ella se establece una vez anidado el huevo, cuando se inicia el verdadero contacto con la madre. Para otros como Edwards «la vida no se inicia, la vida se transmite» y de ahí el *omnis cellula e cellula*. La corriente conservadora rechaza la CFT aunque otros dicen que, sobrando múltiples embriones en los procesos de fecundación artificial, es preferible utilizarlos con fines provechosos que botarlos o eliminarlos. Haciendo la distinción entre ética médica y bioética los primeros dicen que la investigación con células embrionales cumple los principios de beneficencia y de justicia, predominando la sociedad sobre el individuo; sus opositores alegan que se debe aplicar el principio de no maleficencia. En resumen, a pesar de numerosos intentos en años recientes, no ha podido llegarse a un acuerdo entre los dos grupos.

El Académico **Jaime Eduardo Bernal** sostiene que ese debate es como el que se ha planteado desde hace casi un siglo entre ciencias básicas y clínicas y que se debe buscar un justo medio. Que el paso del cigoto a un verdadero ser humano no se ha logrado entender totalmente y que el genoma dota a las células embrionales de una especie de partitura y a cada una no corresponde leerla en su totalidad sino más bien tocar su determinado instrumento. En cuanto al tema de diversidad vs. identidad, existen tres posibilidades:

1. Que las células hijas reciban todo el legado genómico.

2. Que ellas reciban todo el material genético pero que sólo lo expresen según el entorno en que se desarrollan (epigenética) y
3. Que otros factores –de crecimiento, de diferenciación etc.– también se transmitan.

Con frecuencia se olvida el papel de la epigenética, de la cromatina y sus barreras –como las histonas– y de la interrelación entre los llamados genes silenciosos y los factores epigenéticos. Como la totipotencialidad de las células se pierde a medida que se desarrolla el blastocisto, debe haber genes que dirigen esa diferenciación; sin embargo, no se conocen mecanismos epigenéticos que dirijan u orienten la diferenciación celular: por eso cree que los acalorados debates se presentan por la misma ignorancia que existe en cuanto a los mecanismos de esa diferenciación, y para responder la pregunta de si los tejidos derivados de CM son totalmente funcionales. Cree que ello sólo se podrá resolver mediante una intensiva y prolongada investigación básica. Por ello propone que se debería establecer una moratoria en todos los

proyectos de utilización de CM embrionarias, que deberían ser estudiados y aprobados por comisiones de pares de muy alto nivel; que al respecto hace falta una amplia comunicación entre la comunidad científica y la sociedad y que por tanto no se deberá legislar apresuradamente sobre estas materias.

En la mesa redonda, moderada por el Académico Dr. **Germán Peña**, intervinieron la mayoría de los ponentes los cuales insistieron en sus diversos puntos de vista, pero en últimas la discusión se centró casi únicamente en el proyecto terapéutico del Dr. Osorio y su grupo para la reconstrucción de segmentos de medula espinal con trasplantes de mucosa nasal. Aunque el Dr. Osorio respondió con argumentos científicos a todos sus opositores, quizás por lo avanzado de la hora no pudo avanzarse en otros temas de vital importancia como hubieran sido la utilización de embriones humanos para la clonación de tejidos, el detalle de la elaboración de buenos protocolos y buenas prácticas y la regulación adecuada de procedimientos experimentales en humanos y su posible regulación, mediante una adecuada legislación al respecto.