

David Bueno i Torrens

Òrgans a la carta



UBe

Omnis
— cellula

David Bueno i Torrens

Òrgans a la carta

**Cèl·lules mare, clonatge terapèutic i
medicina regenerativa**



Pròleg

I- ELS ANTECEDENTS, ELS FONAMENTS I LES IDEES BÀSIQUES

1- Quan els òrgans deixen de funcionar

- Moltes malalties són degudes al funcionament anòmal dels nostres òrgans o teixits.
- El trasplantament d'òrgans i teixits permet guarir algunes malalties no infeccioses, però presenta diversos problemes.
- El sistema immunitari detecta i rebutja els òrgans trasplantats.
- El naixement d'una nova teràpia que permetrà solucionar els problemes dels trasplantaments: la medicina regenerativa.

2- Persones, cèl·lules i DNA

- Les persones estem formades de cèl·lules, que s'agrupen en teixits i òrgans.
- Les cèl·lules mare de teixit són una de les bases de la medicina regenerativa.
- El funcionament de les cèl·lules diferenciades i de les cèl·lules mare de teixit està regulat pels programes gènics.
- El genoma humà és molt complex i encara en desconeixem moltes coses.

3- Els embrions humans

- El desenvolupament de les persones és igual al de la resta de mamífers.
- La fecundació marca l'inici del desenvolupament.
- Les cèl·lules mare embrionàries es formen abans de la implantació de l'embrió a l'úter matern.
- El desenvolupament embrionari presenta diversos punts d'inflexió.

4- El clonatge natural en els éssers vius

- El clonatge és el procés mitjançant el qual s'obté una còpia idèntica des del punt de vista genètic de qualsevol entitat biològica.
- Totes les cèl·lules del nostre cos són clòniques.
- Hi ha plantes que es reproduïxen per clonatge.
- Hi ha animals que també es reproduïxen per clonatge.
- Els bessons idèntics són clons naturals.

II- LES TÈCNiques, LA RECERCA ACTUAL I LES PERSPECTIVES

5- El clonatge reproductiu

- El clonatge reproductiu pretén obtenir còpies genèticament idèntiques d'organismes amb finalitats reproductores.
- Els humans hem intentat fer clonatge reproductiu animal des de finals del segle XIX
- Molts dels animals clonats presenten problemes de supervivència.
- El clonatge reproductiu animal no humà és útil en ramaderia, medicina, farmàcia i per a la preservació d'espècies en perill d'extinció.
- El clonatge reproductiu humà és teòricament possible però poc pràctic i actualment inviable.

6- El clonatge terapèutic (La transferència nuclear terapèutica)

- El clonatge terapèutic permet obtenir cèl·lules genèticament i immunològicament compatibles per a trasplantaments.
- Els èxits obtinguts mitjançant la transferència nuclear en animals no humans són molt esperançadors, però encara queda molta feina per fer.
- Els primers resultats de transferència nuclear a oòcits humans indiquen que és possible aplicar la tècnica a humans si bé també hi ha problemes per resoldre.

7- Alternatives a la utilització d'embrions humans

- La utilització de cèl·lules mare de teixit o de cèl·lules adultes ja diferenciades podria evitar, en determinades ocasions, la generació d'embrions humans.
- La generació d'embrions utilitzant oòcits de primats i la transferència nuclear a cèl·lules mare embrionàries en cultiu solucionaria la manca d'oòcits i evitaria la destrucció d'embrions.

8- Cèl·lules mare, teràpia gènica i enginyeria tissular

- La modificació dels gens causants del funcionament anòmal dels teixits o òrgans incrementa la potència i la versatilitat de la medicina regenerativa.
- L'enginyeria tissular permet la generació al laboratori de teixits i òrgans funcionals aptes per a trasplantaments.

III- LES REFLEXIONS

9- Aspectes ètics i legals de la utilització d'embrions humans i de les seves cèl·lules per a la medicina regenerativa

·En general, les autoritats morals budistes, islamistes i jueves accepten la utilització d'embrions humans primerencs per guarir malalties, mentre la doctrina oficial cristiana catòlica s'hi oposa.

·Els comitès de bioètica opinen que l'experimentació amb embrions produïts in vitro no és rebutjable i que la utilització de cèl·lules mare embrionàries és clarament acceptable.

·La normativa legal permet iniciar aquestes investigacions.

Epíleg

Agraïments

Bibliografia

Glossari

Índex alfabètic

índex

Primera part

**Els antecedents, els
fonaments i les idees
bàsiques**

CAPÍTOL 1

QUAN ELS ÒRGANS DEIXEN DE FUNCIONAR

Començarem l'exposició sistemàtica dels fonaments de la medicina regenerativa i del clonatge terapèutic discutint què passa quan un òrgan o un teixit del nostre cos deixa de funcionar o es malmet de manera irreparable, com per exemple quan el pàncreas deixa de produir insulina o una persona pateix extenses cremades. Després parlarem de les teràpies que s'utilitzen actualment per guarir o minimitzar l'impacte d'algunes d'aquestes malalties, els problemes que presenten i com es poden solucionar.

Moltes malalties són degudes al funcionament anòmal dels nostres òrgans o teixits

Quins tipus de malalties ens poden afectar?

El cos humà és una màquina que funciona de manera molt eficient pel que fa a la realització de les funcions vitals. Per realitzar aquestes funcions vitals, com la nutrició, la reproducció i la relació, el cos disposa de tota una sèrie d'òrgans i teixits agrupats en diversos aparells i sistemes, com l'aparell digestiu o el sistema nerviós. La millor manera perquè el cos funcioni de manera efectiva és preservar-lo d'alteracions que el puguin perjudicar, és a dir, tenir cura de prevenir possibles infeccions i de no malmetre inne-

cessàriament els òrgans i teixits que el formen. Malgrat tot, de tant en tant ens veiem afectats per diverses malalties.

Hi ha dos tipus generals de malalties: les infeccioses i les no infeccioses. Les malalties infeccioses són aquelles que es produeixen com a conseqüència de l'entrada, el creixement i la multiplicació de microorganismes nocius a l'interior del cos, com per exemple determinats virus i bacteris, i que poden ser contagioses. En són exemples la grip, moltes afeccions intestinals, la SIDA, el xarampió, l'hepatitis, etc.

Per combatre aquestes malalties el cos disposa d'un sistema de defensa, el sistema immunitari, del qual parlarem en aquest capítol. A més a més, per tal d'ajudar el sistema immunitari, actualment disposem d'un gran nom-

bre de fàrmacs més o menys efectius, com per exemple els antibiòtics.

Què són les malalties no infeccioses?

Les malalties no infeccioses són degudes a l'alteració o funcionament anòmal d'un òrgan o teixit, i no es transmeten d'una persona a una altra (no són contagioses). En són exemples el càncer, les malalties cardiovasculars, les cremades, algunes malalties renals i pulmonars, les malalties neurodegeneratives i la diabetis, entre moltes altres.

Quines són les causes de les malalties no infeccioses?

Les causes de les malalties no infeccioses es poden agrupar en tres grans grups:

Causas ambientals, és a dir, relacionades amb l'ambient on viu cada persona o amb els seus costums, com l'activitat professional, la dieta, l'exercici físic o els hàbits potencialment peril·losos, com el consum de tabac, alcohol o altres drogues.

Causas degudes a l'envelliment, com la degeneració del sistema nerviós. Aquestes malalties són completament inevitables a la llarga, però és ben sabut que l'edat d'aparició i la gravetat de l'afecció depenen, en molts casos, de la cura que cada persona tingui del seu cos. És a dir, de les causes ambientals ja esmentades. Per exemple, realitzar esport físic moderat és un preventiu de les malalties cardiovasculars, de la mateixa manera que es comença a veure una relació molt clara entre el consum de drogues de disseny i l'aparició de

malalties neurodegeneratives com el Parkinson, i entre una dieta hipercalòrica i poc equilibrada amb determinats tipus de diabetis.

Causas genètiques, com succeeix en determinats tipus de diabetis. Aquestes malalties són completament inevitables atès que vénen determinades pels nostres gens, dels quals parlarem al proper capítol, malgrat que determinats hàbits les poden potenciar o, al contrari, minimitzar. Per exemple, un diabètic per causes genètiques que porti una dieta molt equilibrada i controlada aprofitarà millor la insulina que se li subministri.

Com es poden tractar les malalties no infeccioses? El trasplantament d'òrgans.

Les malalties no infeccioses es poden tractar de diverses maneres. Si la causa de la malaltia és la manca de producció d'alguna substància per part del cos, com per exemple la insulina o l'hormona del creixement —que són causa de diabetis i nanisme respectivament—, es pot subministrar al pacient la substància en qüestió. Aquest tipus de teràpies permeten al pacient fer una vida aparentment normal però no guareixen la malaltia, per la qual cosa s'han d'estar medicant constantment.

D'altra banda, moltes malalties no infeccioses són degudes al funcionament anòmal d'algun òrgan o teixit, amb unes conseqüències d'un abast molt més ampli que la simple mancança d'una substància, com els infarts de miocardi, les alteracions renals o les cremades que

afecten extenses zones de pell. En aquest sentit, una manera teòricament possible de tractar qualsevol malaltia deguda a l'alteració o funcionament anòmal d'un determinat òrgan o teixit és reemplaçar-lo per un altre de funcional. Per exemple, una persona amb un cor que ja no pugui impulsar correctament la sang, sigui pel motiu que sigui, podrà trobar-hi remei amb la implantació d'un cor nou, de la mateixa manera que una persona que hagi patit cremades greus a gran part del seu cos podrà sobreviure si se li implanta pell nova. Ara bé, d'on s'obtenen aquests òrgans i teixits? Com funcionen els trasplantaments? Es poden fer trasplantaments de qualsevol cosa? Quina probabilitat de sobreviure té una persona després d'un trasplantament? Hi ha alternatives al trasplantament d'òrgans i teixits provinents de donants?

El trasplantament d'òrgans i teixits permet guarir algunes malalties no infeccioses, però presenta diversos problemes

Què és un trasplantament?

Un trasplantament d'un òrgan o teixit és un tipus de teràpia que consisteix a implantar un òrgan o un teixit d'un donant al pacient que el necessita. Aquesta teràpia permet millorar les condicions de vida d'uns determinats malalts i ofereix a uns altres l'única esperança de vida. Actualment es trasplanten amb certa normalitat diversos òrgans sòlids, com els ronyons, el fetge, el cor, els pul-

mons i el pàncreas; òrgans líquids com els precursors hemopoètics, les cèl·lules encarregades de produir els diversos components de la sang; i diversos teixits, com ara ossos, pell, vàlvules cardíaques, vasos sanguinis i còrnies d'ulls.

Qui es pot beneficiar d'un trasplantament?

Ara per ara els beneficiaris dels trasplantaments són:

D'un *trasplantament de ronyó*, els pacients amb insuficiència renal que han de rebre tractament de diàlisi tres cops per setmana per poder sobreviure. Els ronyons són els òrgans encarregats de depurar la sang i eliminar els residus que conté. Cada ronyó està format per uns dos milions d'unitats filtradores, anomenades nefrons, que filtren uns 200 litres de sang cada dia. Els ronyons expulsen diàriament d'1 a 1,5 litres d'orina, i si no realitzen la seva funció correctament el pacient mor emmetzinat pels seus propis residus tòxics. Una manera d'evitar-ho és mitjançant la diàlisi. La diàlisi (o hemodiàlisi) consisteix a depurar la sang extrarenalment mitjançant un aparell anomenat hemodialitzador, el qual separa les substàncies nocives contingudes en la sang per difusió, a través d'una membrana semipermeable. Els tractaments de diàlisi són llargs, de 9 a més de 12 hores per sessió, i s'han de fer en un centre hospitalari diversos cops per setmana, fins a tres en els casos més greus.

Trasplantament de cor, vàlvules cardíaques, vasos sanguinis, fetge o pulmons. Se'n beneficien pacients que pateixen

certes malalties incurables de cor, fetge o pulmons, respectivament, i que tenen una esperança de vida de poques setmanes o mesos. El cor és una bomba muscular que impulsa constantment la sang pels vasos sanguinis. Consta de quatre cambres separades per vàlvules, les quals poden deixar de funcionar. A més a més, els vasos sanguinis que irriguen el cor es poden obturar, tot provocant infarts de miocardi, el seu ritme es pot alterar i la força amb la qual impulsa la sang pot disminuir fins a fer-se insuficient.

El fetge és un òrgan glandular complex, annex a l'intestí, amb múltiples funcions indispensables per a la vida. El fetge secreta la bilis, una barreja d'enzims imprescindibles per a l'absorció intestinal de greixos, determinades vitamines i calci. Emmagatzema sang venosa, fins al 20% del total de sang de la persona, per la qual cosa contribueix al manteniment del volum sanguini circulant. També emmagatzema sucres de reserva, vitamines A, D i B12, proteïnes, greixos, ferro, etc. Intervé en el metabolisme de les proteïnes, dels sucres i dels greixos, que transforma convenientment perquè puguin ser utilitzats com a materials energètics, i sintetitza alguns factors de coagulació sanguínia. Finalment, realitza una funció antitòxica mitjançant la transformació de determinades substàncies tòxiques en d'altres de menys o gens nocives, com per exemple l'alcohol, alguns medicaments i certes hormones. A causa d'aquesta gran varietat de funcions, les alteracions funcionals del fetge i les malalties

que el poden afectar són molt variades. Les malalties més freqüents que requereixen un trasplantament hepàtic són la cirrosi i els tumors.

Finalment, els pulmons són dues masses esponjoses amb la funció de captar l'oxigen de l'aire i expulsar el diòxid de carboni de la sang.

Trasplantament de pàncreas. Se'n beneficien els pacients que presenten una diabetis no controlable que els portarà a la ceguesa i a la insuficiència renal. El pàncreas és una glàndula que produeix diversos tipus de sucres digestius i hormones, entre les quals cal destacar la insulina. La funció de la insulina és regular el metabolisme dels sucres i influir sobre la producció de proteïnes i la formació i emmagatzematge de determinats greixos. Una producció insuficient d'insulina produeix diabetis, malaltia caracteritzada per l'alteració de la proporció de sucres que circulen a la sang respecte els que el cos té emmagatzemats.

Trasplantament de còrnia. Beneficia a persones cegues per diverses causes. La còrnia és la part anterior i transparent més externa de l'ull, que cobreix l'iris i la pupil·la. La seva funció és protectora.

Trasplantament de precursors hemopoètics. Per a pacients afectats de leucèmia, un tipus de càncer que malmet les cèl·lules sanguínies i els seus precursors. Els precursors hemopoètics produeixen els diversos tipus de cèl·lules sanguínies.

Trasplantaments de teixits diversos. En malalts que requereixen algun tipus de teixit, com per exemple pell per tractar cremades de gran abast.

Quins problemes presenten els trasplantaments?

El trasplantament d'òrgans i teixits com a mètode terapèutic presenta tres grans problemes: l'escassetat d'òrgans disponibles, el rebuig immunològic i la impossibilitat tècnica d'aconseguir determinats òrgans i teixits.

D'on provenen els òrgans i teixits per a trasplantaments?

Els òrgans i teixits per a trasplantaments provenen exclusivament de donants d'òrgans que no s'hagin manifestat en vida en contra de la donació i, llevat que ho hagin fet constar de manera expressa, al final la decisió depèn dels seus parents més propers. Les condicions mèdiques en el moment de la mort són determinants per decidir quins òrgans i teixits són vàlids per al trasplantament. En aquest sentit, la mort s'ha d'haver produït en un centre hospitalari on es pugui mantenir el cos artificialment fins el moment de l'extracció, excepte pel cas de les còrnies, l'extracció de les quals es pot retardar unes hores atès que la seva estructura cel·lular facilita la seva conservació tant en el cadàver com un cop extreta.

Com afecta l'escassetat d'òrgans als trasplantaments?

Per conèixer amb més precisió el problema que representa l'escassetat d'òrgans anem a discutir unes quantes dades estadístiques (figura 1.1). L'any 1998 a Catalunya hi havia uns 300

pacients esperant un trasplantament de fetge, dels quals uns 50 estaven en llista d'espera des de l'any anterior i uns 250 eren casos nous. D'aquests 300, una cinquantena va morir abans que se'ls pogués practicar el trasplantament, a uns 190 se'ls va practicar el trasplantament i més de 60 van quedar en llista d'espera per a l'any següent.

Aquest mateix any també hi havia unes 100 persones esperant un trasplantament de cor, 30 de les quals van morir abans de rebre'l i 11 van quedar en llista d'espera per l'any següent. Podríem continuar aquesta relació amb els trasplantaments de pàncreas i de ronyó, entre altres, però veuríem que les proporcions són molt semblants. En resum, actualment la disponibilitat d'òrgans aptes per a trasplantaments és insuficient per a cobrir-ne la demanda.

Com afecta a la viabilitat dels trasplantaments el rebuig?

Quan un pacient rep un òrgan o un teixit d'una altra persona el seu sistema immunitari el detecta i el rebutja, fet que si no s'evita acaba provocant la mort del pacient. En el proper apartat discutirem per què es produeix aquest rebuig. De moment direm que per evitar-lo, endarrerir-lo o minimitzar-lo s'utilitzen potents fàrmacs immunosupressors que interfereixen en el funcionament normal del sistema immunitari. Aquests fàrmacs, que a mitjà i llarg termini són tòxics per a la persona que els rep, s'han de subministrar durant tota la vida del pacient. El període més

	Fetge	Cor	Pulmó	Pàncreas
Nombre de malalts en llista d'espera l'1/1/1998	53	15	11	19
Nous casos	252	84	39	35
Baixes	47 (15,4%)	30 (30,3%)	7 (14,0%)	9 (16,6%)
Trasplantats	189	58	30	20
Nombre de malalts en llista d'espera el 31/12/1998	69	11	13	25

Figura 1.1. Taula de les llistes d'espera de trasplantaments d'òrgans a Catalunya l'any 1998 (dades extretes de l'«Informe sobre donació, extracció i trasplantament d'òrgans i teixits» de l'Organització Catalana de Trasplantaments - OCATT).

crític són els primers sis mesos després del trasplantament, temps durant el qual se subministren els immuno-supressors més potents i tòxics. Passat aquest temps, si el cos no ha rebutjat el trasplantament, se substitueixen per uns altres fàrmacs un xic menys tòxics, que el pacient haurà de continuar prenent durant tota la vida per evitar que el seu cos acabi rebutjant l'òrgan o el teixit trasplantat.

Amb quina freqüència es rebutgen els òrgans trasplantats?

Per fer-nos una idea clara de la incidència del rebuig en el trasplantament d'òrgans i teixits volem discutir unes quantes dades estadístiques que fan referència a determinats tipus de trasplantaments representatius: el de cor, el de fetge i el de ronyó (figura 1.2).

A Catalunya, des de l'any 1984 fins el 2001 s'han fet un total de 562 trasplantaments cardíacs a 552 pacients (alguns s'han sotmès a més d'un trasplantament), dels quals un 79,8% han estat homes. El 82% dels pacients que han rebut un cor entre l'any 1997 i el 2001 han sobreviscut al 1r any i un 80% al 3r any. Aquests percentatges són similars als de la resta de l'estat espanyol, als de diversos estats de la Unió Europea i als dels Estats Units d'Amèrica. La immensa majoria dels pacients que no han sobreviscut han mort a causa del rebuig a l'òrgan en qüestió.

Respecte als trasplantaments de fetge, les dades de supervivència són similars. A Catalunya, entre els anys 1984 i 2001 s'han practicat 2.174 trasplantaments de fetge, dels quals 160 s'han implantat a nens. El 85,6% dels pacients als

quals s'ha trasplantat un fetge entre els anys 1995 i 1999 han sobreviscut al 1r any i el 79,9% al 3r any. Com en el cas anterior, la major part dels que no han sobreviscut han mort a causa del rebuig a aquest òrgan.

Finalment, respecte als trasplantaments de ronyó, a Catalunya s'han realitzat des del 1990 fins el 2001 uns 3.250 trasplantaments, dels quals uns 2.800 corresponen a persones que han rebut el seu primer ronyó i quasi 450, a persones que ja n'havien rebutjat un. En el període comprés entre l'any 1990 i 1997 la taxa de supervivència al 1r any d'empelt ha estat del 85% i al 5è any del 70%. I encara una altra dada: l'any 2000 a Catalunya hi havia més de 6.000 persones afectades d'insuficiència renal, de les quals unes 3.500 seguien tractaments d'hemodiàlisi i unes 2.700 tenien un trasplantament funcionant. A més a més, durant aquest període es van fer 366 nous trasplantaments de ronyó i, malauradament, van morir 675 persones d'insuficiència renal, la qual cosa representa un 9,9% dels afectats.

Ha millorat el percentatge d'implants no rebutjats?

El percentatge d'implants no rebutjats ha anat millorant amb el temps (figura 1.2). Així, en el període comprés entre l'any 1998 i el 2000 la supervivència al 1r any de trasplantament de ronyó va ser del 92%, un xic superior al 85% esmentat al paràgraf anterior pel període 1990-1997. Aquesta millora

en els percentatges de supervivència es deu a la utilització de fàrmacs immunosupressors més efectius i menys tòxics per al pacient, i s'observen en tots els tipus de trasplantaments. Per exemple, respecte el trasplantament cardíac, entre els anys 1984 i 1996 les taxes de supervivència a Catalunya van ser del 74% al 1r any i del 70% al 3r any, dades que contrasten amb el 82% i 80% respectivament del període 1997-2000 esmentat anteriorment.

Com es poden solucionar els problemes que presenten els trasplantaments convencionals? (La medicina regenerativa i el clonatge terapèutic).

En primer lloc, malgrat les millores evidents de la taxa de supervivència dels pacients sotmesos a trasplantament, el desenvolupament de fàrmacs immunosupressors més efectius i menys tòxics té un límit, i molt probablement ja hi som a prop. A més, les persones que sobreviuen s'han d'estar medicant amb aquests fàrmacs durant tota la vida, un preu que, si bé és baix, s'ha de pagar per continuar vivint. També cal tenir present l'escassetat d'òrgans aptes per al trasplantament, una mancança que fa que cada any un nombre considerable de persones morin mentre estan en llista d'espera. I, finalment, també s'han de considerar els malalts per als quals no hi ha trasplantament possible, atesa la impossibilitat d'aconseguir teixits funcionals, com per exemple teixit nerviós. Certament, seria extremadament útil poder disposar de cèl·lules nervioses per guarir lesions medul·lars,

ÒRGAN	COR		RONYÓ		FETGE
PERÍODE	84-00	97-00	90-97	98-00	95-99
1r any	74%	82%	85%	92%	85,6%
3r (o 5è) any	70% (3r any)	80% (3r any)	70% (5è any)	sense dades (5è any)	79,9% (3r any)

Figura 1.2. Taula de percentatges de trasplantaments de cor, ronyó i fetge realitzats a Catalunya no rebutjats al 1r i 3r (o 5è) any després del trasplantament (dades extretes de l'«Informe sobre donació, extracció i trasplantament d'òrgans i teixits» de l'Organització Catalana de Trasplantaments - OCATT).

que comporten la pèrdua de mobilitat, i per tractar malalties neurodegeneratives com el Parkinson i l'Alzheimer, que van minvant progressivament les facultats mentals de les persones afectades, força de les quals són de mitjana edat.

Per tot això cal desenvolupar noves teràpies que eliminin el problema de l'escassetat o manca d'òrgans i teixits per a trasplantaments i que evitin el temut rebuig. Com discutirem en aquest llibre, molt probablement aquestes noves teràpies passaran en un futur proper per la medicina regenerativa i el clonatge terapèutic.

El sistema immunitari detecta i rebutja els òrgans trasplantats

Quina és la funció del sistema immunitari?

El sistema immunitari és l'encarregat de lluitar contra els agents infecciosos que entren al nostre cos. En

l'espècie humana s'han desenvolupat tres sistemes defensius principals, de natura molt diferent: la pell, que és una barrera mecànica que evita l'entrada d'agents infecciosos; les cèl·lules del sistema immunitari, que constitueixen una barrera cel·lular capaç de devorar els agents infecciosos que superen la primera barrera; i els anticossos, que són unes proteïnes que constitueixen una barrera química capaç d'identificar i destruir, o d'ajudar a destruir, els agents infecciosos. Per poder realitzar aquesta missió amb èxit, el sistema immunitari realitza presenta dues funcions essencials: reconèixer les cèl·lules i teixits del propi cos per tal de no atacar-los; i identificar, neutralitzar i destruir els agents forans. És a dir, el sistema immunitari està dissenyat per destruir tot allò que li sigui aliè i respectar allò que li sigui propi. Així doncs, com ho pot diferenciar una cosa de l'altra?

Com s'ho fa el sistema immunitari per discernir entre el propi cos i els agents forans?

Anem a parlar dels anticossos, ja que són les primeres molècules que actuen per rebutjar un teixit o un òrgan trasplantat. Els anticossos són molècules proteiques produïdes per unes cèl·lules sanguínies especials, els limfòcits B, que formen part de la gran família dels glòbuls blancs. El funcionament dels anticossos és molt senzill: s'uneixen de manera específica als agents considerats forans i els neutralitzen, ja sigui directament o bé marcant-los per tal que altres components del sistema immunitari els destrueixin.

Hi ha molts tipus d'anticossos, que es diferencien per l'agent forà que reconeixen, ja siguin diferents tipus de bacteris o de virus. Cada tipus d'anticòs està produït per un grup concret de limfòcits B, de tal manera que entre tots els limfòcits B del nostre cos es produeixen anticossos contra tots els agents forans possibles. Els anticossos són, sens dubte, una de les millors defenses contra les infeccions causants de malalties.

Per evitar que el sistema immunitari ataqüi les cèl·lules i els teixits del propi cos, fenomen conegut com autotolerància, tots els limfòcits que reaccionen davant una cèl·lula o d'un agent propi són eliminats durant la seva maduració. També existeixen mecanismes posteriors per eliminar o inactivar limfòcits madurs autoreactius. Però si aquests processos no es realitzen correctament, es poden produir malalties autoimmuni-

tàries en les quals el sistema immunitari ataqüi cèl·lules o teixits del propi cos, com per exemple l'oftàlmia simpàtica, que afecta els ulls i es desencadena després d'una lesió ocular; la febre reumàtica, que afecta les vàlvules del cor i s'inicia com a conseqüència d'una infecció d'uns bacteris, els estreptococs; o la diabetis dependent d'insulina o diabetis juvenil, que afecta les cèl·lules productores d'insulina dels illots pancreàtics, entre moltes altres.

Quan un organisme patogen o un agent forà entra dins el cos, s'estimula la reproducció dels limfòcits B que produeixen anticossos contra ell. D'aquesta manera s'incrementa la població de cèl·lules productores dels anticossos escaients, per fer front a la malaltia amb molta més rapidesa i efectivitat. Després d'una infecció, queda una memòria immunològica que fa que, en cas que aquesta es torni a produir, sigui més ràpida i fàcil de vèncer. Aquest és el principi que utilitzen les vacunes, les quals consisteixen en introduir dins el cos agents patògens morts, afeblits o trossets per tal que el cos en desenvolupi una memòria immunològica.

Per què el sistema immunitari rebutja determinades transfusions sanguínies?

Aquest sistema de defensa tan eficient es gira contra nosaltres quan realitzem una transfusió sanguínia o un trasplantament. Un bon exemple per entendre-ho és el de les transfusions sanguínies. Els humans podem presentar quatre grups sanguinis diferents que venen de-

terminats genèticament: A, B, AB i O. El grup sanguini A es caracteritza per la presència d'un determinat tipus de sucre a la superfície dels glòbuls vermells, les cèl·lules encarregades de transportar oxigen per la sang; el grup sanguini B es caracteritza per la presència d'un altre sucre diferent; el grup sanguini AB es caracteritza per la presència de tots dos sucres simultàniament; i el grup sanguini O es caracteritza per no tenir cap d'aquests dos sucres.

Si, per exemple, una persona de grup sanguini A rep sang d'una persona de grup sanguini B, la presència d'un sucre diferent al propi farà que el sistema immunitari identifiqui les cèl·lules introduïdes com a foranes, per la qual cosa produirà anticossos contra elles. Aquests anticossos s'uniran als glòbuls vermells del grup B i els destruiran, provocant la mort del pacient per intoxicació de ferro, un dels components dels glòbuls vermells que permeten el transport d'oxigen per la sang. Per això és tan important conèixer el grup sanguini del donant i del pacient abans de realitzar una transfusió. A la figura 1.3 es pot veure la compatibilitat dels grups sanguinis. Com es pot observar, el grup sanguini O, que no presenta cap dels dos sucres, és el donant universal, atès que els anticossos del receptor mai podran identificar els glòbuls vermells del donant com a forans. El grup sanguini AB, en canvi, és el receptor universal, atès que en presentar els dos sucres simultàniament

mai podrà fer anticossos contra ells i mai identificarà els glòbuls vermells del donant com a forans.

Per què el sistema immunitari rebutja els òrgans i els teixits trasplantats?

De la mateixa manera que determinats components del sistema immunitari rebutgen els glòbuls vermells després d'una transfusió sanguínia inadequada, també reaccionen contra qualsevol òrgan que ens sigui trasplantat, com per exemple un fetge o un ronyó. Com dèiem en un apartat anterior, si no s'utilitzen fàrmacs immunosupressors, els trasplantaments d'òrgans i de teixits són rebutjats al cap de pocs dies. L'únic teixit que no és rebutjat és la còrnia, perquè el sistema immunitari no hi té accés.

Totes les cèl·lules del nostre cos presenten unes molècules proteiques característiques a la seva superfície, conegudes com a antígens d'histocompatibilitat o HLA, les quals tenen una base completament genètica. Un antigen és qualsevol molècula capaç de ser reconeguda per un anticòs. En el cas dels grups sanguinis, la presència o absència de només 2 sucres (o antígens) genera quatre grups sanguinis diferents: O (cap sucre), A (sucre A), B (sucre B) i AB (tots dos sucres simultàniament). D'antígens d'histocompatibilitat, en canvi, n'hi ha més de 40 actuant simultàniament. A més a més, molts d'ells presenten múltiples variants, per la qual cosa hi ha gairebé tantes combinacions d'HLA com persones. Això fa que, tret dels bessons idèn-

grup sanguini	tipus de sucre	anticossos que genera	compatibilitat (de quins grups pot rebre sang)
A	A	anti B	A, O
B	B	anti A	B, O
AB	A i B alhora	cap	A, B, AB, O
O	cap	antiA i antiB	O

Figura 1.3. Taula on es mostra el tipus de sucre present a la superfície dels glòbuls vermells dels diferents grups sanguinis, els anticossos que es generen en cas d'una transfusió no compatible i la compatibilitat de les transfusions.

tics, els gens dels quals són també idèntics, totes les persones tinguem un HLA diferent. Com ja hem explicat abans, els nostres anticossos no poden atacar les nostres pròpies cèl·lules, el nostre propi HLA, però ataquen les cèl·lules foranes atès que tenen un HLA diferent. Quan es trasplanta un òrgan o un teixit, el sistema immunitari del receptor comença a produir anticossos contra l'HLA de les cèl·lules del donant, provoca el rebuig de l'òrgan trasplantat i la mort de les cèl·lules que el formen.

Com es pot evitar el rebuig, l'escassetat i la impossibilitat d'obtenir determinats òrgans i teixits? Els òrgans a la carta

Actualment, només s'evita el rebuig mitjançant fàrmacs immunosupressors que anul·len aquesta capacitat del

sistema immunitari. Com ja hem dit, aquests fàrmacs s'han de subministrar durant tota la vida del pacient i no sempre poden evitar el temut rebuig. Si el trasplantament es fa entre parents propers, com per exemple entre pares i fills o entre germans, la intensitat del rebuig acostuma a ser menor ja que els seus respectius HLA són més semblants. I únicament no es produeix rebuig si el trasplantament es fa entre bessons idèntics, perquè que el seu HLA és també idèntic. Aquest és precisament el fonament del clonatge terapèutic i la medicina regenerativa: generar «òrgans a la carta» amb un HLA idèntic al del pacient. D'aquesta manera se solucionaria el problema del rebuig, el de l'escassetat d'òrgans i teixits aptes per a trasplantaments i el de la impossibilitat d'obtenir deter-

minats òrgans i teixits. Senzillament, es generarien al laboratori els teixits i òrgans escaients, en el moment necessari i amb l'HLA del pacient, com si el propi cos regenerés els teixits que no funcionen.

El naixement d'una nova teràpia que permetrà solucionar els problemes dels trasplantaments: la medicina regenerativa

Què són les cèl·lules mare?

Recentment, allò que semblava una utopia s'ha convertit en realitat: utilitzant un tipus especial de cèl·lules es poden obtenir «òrgans a la carta» immunològicament compatibles amb cada pacient i en funció de les seves necessitats. En models animals ja s'ha assajat amb èxit. La clau la tenen les cèl·lules mare, unes cèl·lules molt especials dels embrions primerencs (cèl·lules mare embrionàries) i, fins a cert punt, dels teixits adults (cèl·lules mare de teixit). Aquestes cèl·lules, convenientment condicionades, poden generar qualsevol teixit o òrgan que es desitgi. El coneixement d'aquestes cèl·lules i de les tècniques que permeten manipular-les ha obert la porta a un nou tipus de teràpia, la medicina regenerativa. Des d'ara, els embrions primerencs i les cèl·lules que contenen ja no han de ser considerats només com a part inicial del cicle vital, sinó també com a font de vida per als organismes ja desenvolupats.

Què és la medicina regenerativa?

La medicina regenerativa és una nova branca biomèdica que té per objectiu el guariment de malalties degudes al funcionament anòmal de determinades cèl·lules, teixits o òrgans tot reemplaçant-los per cèl·lules, teixits o òrgans funcionals immunològicament compatibles amb el pacient. Dit d'una altra manera, l'objectiu de la medicina regenerativa és tornar a generar un teixit o un òrgan funcional que reemplaci l'afectat. Manipulant cèl·lules mare amb diverses tècniques, moltes de les quals deriven del clonatge d'organismes. Per això, a vegades també se l'anomena clonatge terapèutic.

És el mateix la medicina regenerativa que el clonatge terapèutic?

Les denominacions medicina regenerativa i clonatge terapèutic no són sinònimes: la medicina regenerativa fa referència a l'objectiu del tractament, al fet de regenerar un òrgan amb finalitats mèdiques, mentre que el clonatge terapèutic fa referència a una de les diverses tècniques utilitzades per obtenir el nou òrgan. És a dir, la medicina regenerativa inclou el clonatge terapèutic i altres tècniques més o menys relacionades. A més, com veurem més endavant, el nom de clonatge terapèutic no és del tot correcte ni tan sols per designar aquesta tècnica específica, i pot portar confusions. Ara bé, moltes persones l'utilitzen per l'impacte que causa l'associació de les noves i controvertides tècniques de clonatge d'organismes amb els tractaments terapèutics.

Quines perspectives presenten aquestes noves teràpies?

L'aplicació d'aquestes tècniques a les cèl·lules mare possibilita la regeneració de teixits i òrgans immunològicament compatibles amb els del receptor, que elimina els problemes de rebuig dels quals hem parlat, alhora que soluciona el problema d'escassetat d'òrgans per a trasplantaments. Entre les moltes possibilitats d'aquestes noves teràpies es pot esmentar la producció de neurones per tractar malalties neurodegeneratives com el Parkinson i l'Alzheimer o per reparar lesions medul·lars, l'obtenció de cèl·lules òssies per guarir traumatismes complexos o bé de cèl·lules d'illots pancreàtics per curar la diabetis, la generació de cèl·lules cardíaques per reparar zones del cor necrosades (mortes) per un infart de miocardi o per produir marcapassos orgànics, l'obtenció de nefridis del ronyó per persones sotmeses a tractaments de diàlisi, la producció de cèl·lules de la pell per tractar cremades i un llarguissim etcètera de possibilitats.

Efectivament, les investigacions sobre la utilització de les cèl·lules mare per produir diferents tipus de teixits i òrgans constitueixen la promesa més ferma per a la medicina del futur, i actualment es veu la medicina regenerativa com una revolució mèdica. A més a més, si a aquestes cèl·lules se'ls incorporen gens forans, es poden convertir en un vehicle idoni per a la teràpia gènica pal·liativa, la

qual cosa complementa el ja molt prometedor futur de la medicina regenerativa. La teràpia gènica pretén solucionar les malalties d'origen genètic mitjançant l'addició d'un gen funcional a un grup de cèl·lules del pacient, per tal que la seva activitat pal·liï el defecte genètic.

Quines consideracions ètiques i legals estan relacionades amb aquestes tècniques?

Dels dos tipus de cèl·lules mare esmentats (embrionàries i de teixit), les més versàtils són, amb molt, les cèl·lules mare embrionàries. Però per obtenir cèl·lules mare embrionàries cal produir embrions humans mitjançant tècniques de fecundació *in vitro* o bé utilitzar embrions congelats excedents de tractaments de reproducció assistida, cultivar-los durant cinc dies en condicions de laboratori i extreure'n les cèl·lules adequades. Això, naturalment, comporta tot un seguit de consideracions prèvies, ètiques i legals. Ara bé, si la utilització d'aquestes cèl·lules significa una millora de la qualitat de vida de moltes persones, tant la ètica, disciplina que busca el benestar de les persones, com el dret, que regula els problemes reals que es plantegen a la societat, han de proposar pautes de conducta assumibles per a la majoria dels ciutadans que siguin respectuoses envers les diferents ideologies i que es materialitzin en el respecte als drets humans.

recapitulació

En aquest capítol hem discutit les teràpies actuals que s'utilitzen quan un òrgan o un teixit deixa de funcionar o es malmet de manera irreparable, les seves perspectives i les seves limitacions, i hem parlat d'unes noves teràpies que podrien solucionar aquests problemes. Però, en què es basen realment aquestes tècniques? Com es manipulen els embrions i les cèl·lules mare? Com són aquests embrions? Hi ha alternatives a la seva utilització? Totes aquestes preguntes i moltes altres s'aniran responent de manera progressiva i justificada en els propers capítols.

CAPÍTOL 1: IDEES PRINCIPALS

❑ *Hi ha malalties l'origen de les quals és l'alteració o funcionament anòmal d'un òrgan o d'un teixit.*

❑ *El trasplantament d'òrgans i teixits, que millora les condicions de vida d'uns determinats malalts i ofereix a uns altres l'única esperança de vida, presenta tres problemes bàsics: l'escassetat de, el rebuig a i la impossibilitat d'obtenir determinats òrgans i teixits.*

❑ *L'objectiu de la medicina regenerativa i del clonatge terapèutic és generar òrgans «a la carta» immunològicament compatibles amb el receptor.*

❑ *Per desenvolupar i aplicar aquestes tècniques cal, en moltes ocasions, utilitzar cèl·lules mare embrionàries humanes, la qual cosa té importants conseqüències ètiques i legals.*

❑ *L'ètica, que busca el benestar de les persones, i el dret, que regula els problemes reals de la societat, han de proposar pautes de conducta assumibles per a la majoria dels ciutadans.*