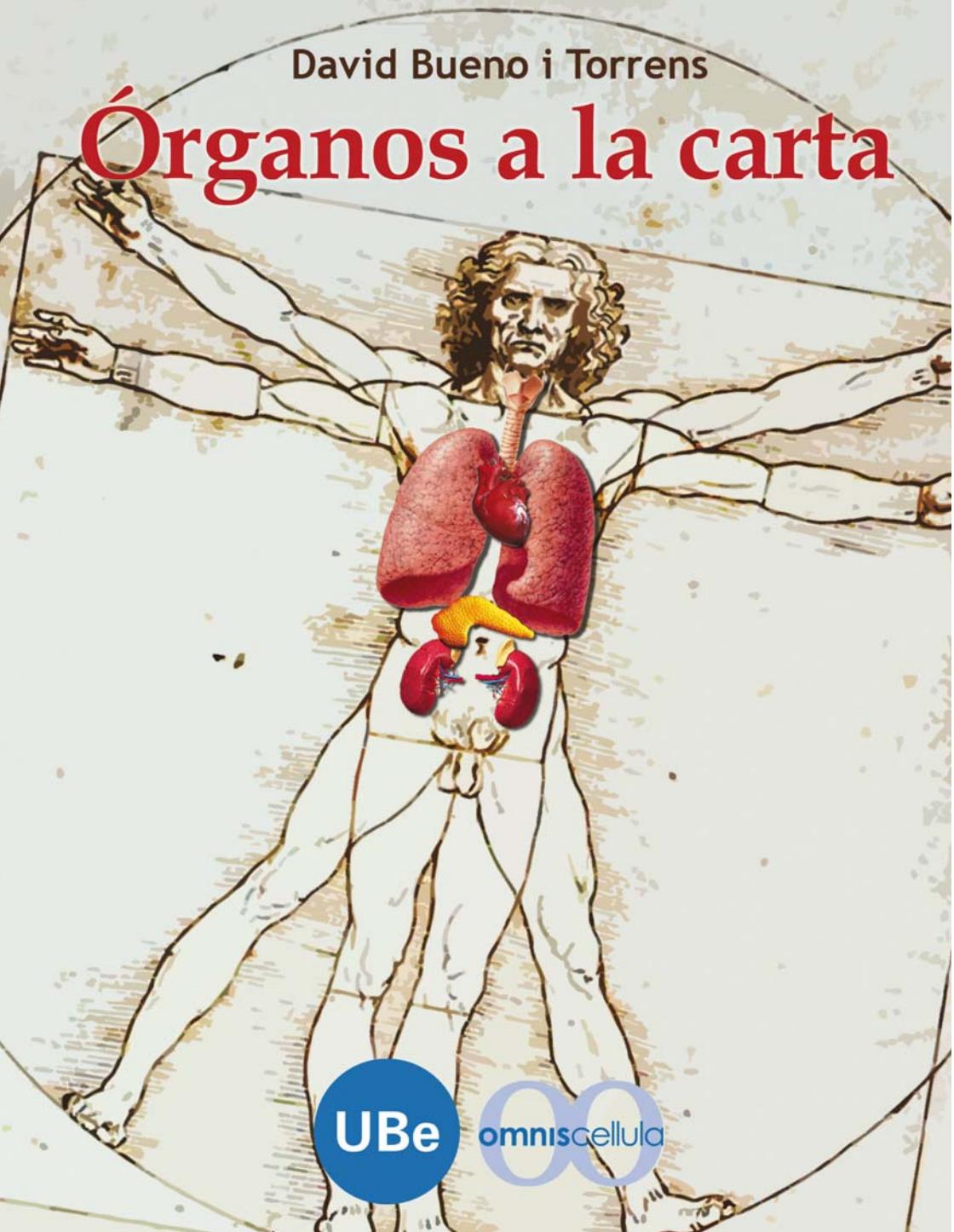


David Bueno i Torrens

Órganos a la carta



UBe

omniscellula

David Bueno i Torrens

Órganos a la carta

**Células madre, clonación terapéutica
y medicina regenerativa**



Prólogo

I- LOS ANTECEDENTES, LOS FUNDAMENTOS Y LAS IDEAS BÁSICAS

1- Cuando los órganos dejan de funcionar

- *Muchas enfermedades son debidas al funcionamiento anómalo de nuestros órganos o tejidos.*
- *El trasplante de órganos y tejidos permite curar algunas enfermedades no infecciosas, pero presenta diversos problemas.*
- *El sistema inmunitario detecta y rechaza los órganos trasplantados.*
- *El nacimiento de una nueva terapia que permitirá solucionar los problemas de los trasplantes: la medicina regenerativa.*

2- Personas, células y DNA

- *Las personas estamos formadas por células que se agrupan en tejidos y órganos.*
- *Las células madre de tejido son una de las bases de la medicina regenerativa.*
- *El funcionamiento de las células diferenciadas y de las células madre de tejido está regulado por los programas génicos.*
- *El genoma humano es muy complejo y todavía se desconocen muchas cosas.*

3- Los embriones humanos

- *El desarrollo de las personas es igual al del resto de mamíferos.*
- *La fecundación marca el inicio del desarrollo.*
- *Las células madre embrionarias se forman antes de la implantación del embrión en el útero materno.*
- *El desarrollo embrionario presenta varios puntos de inflexión.*

4- La clonación natural en los seres vivos

- *La clonación es el proceso mediante el cual se obtiene una copia idéntica desde el punto de vista genético de cualquier entidad biológica.*
- *Todas las células de nuestro cuerpo son clónicas.*
- *Hay plantas que se reproducen por clonación.*
- *Hay animales que también se reproducen por clonación.*
- *Los gemelos idénticos son clones naturales.*

II- LAS TÉCNICAS, LA INVESTIGACIÓN ACTUAL Y LAS PERSPECTIVAS

5- La clonación reproductiva

- *La clonación reproductiva pretende obtener copias genéticamente idénticas de organismos con finalidades reproductivas.*
- *Los humanos hemos intentado realizar clonación reproductiva animal desde finales del siglo XIX.*
- *Muchos animales clonados presentan problemas de supervivencia.*
- *La clonación reproductiva animal no humana es útil en ganadería, medicina, farmacia y para la conservación de especies en peligro de extinción.*
- *La clonación reproductiva humana es teóricamente posible, pero poco práctica y actualmente inviable.*

6- La clonación terapéutica (La transferencia nuclear terapéutica)

- *La clonación terapéutica permite obtener células genéticamente e inmunológicamente compatibles para trasplantes.*
- *Los éxitos obtenidos mediante transferencia nuclear en animales no humanos son muy esperanzadores, pero todavía queda mucho trabajo por hacer.*
- *Los primeros resultados de transferencia nuclear a ovocitos humanos indican que es posible aplicar la técnica a humanos, a pesar de que también hay problemas por resolver.*

7- Alternativas a la utilización de embriones humanos

- *La utilización de células madre de tejido o de células adultas ya diferenciadas podría evitar, en determinadas ocasiones, la generación de embriones humanos.*
- *La generación de embriones utilizando ovocitos de primates y la transferencia nuclear a células madre embrionarias en cultivo solucionaría la falta de ovocitos y evitaría la destrucción de embriones.*

8- Células madre, terapia génica e ingeniería tisular

- *La modificación de los genes causantes del funcionamiento anómalo de los tejidos u órganos incrementa la potencia y la versatilidad de la medicina regenerativa.*
- *La ingeniería tisular permite la generación en el laboratorio de tejidos y órganos funcionales aptos para trasplantes.*

III- LAS REFLEXIONES

9- Aspectos éticos y legales de la utilización de embriones humanos y de sus células para medicina regenerativa

- *En general, las autoridades morales budistas, islámistas y judías aceptan la utilización de embriones humanos tempranos para curar enfermedades, mientras que la doctrina oficial cristiana católica se opone a ello.*
- *Los comités de bioética opinan que la experimentación con embriones producidos in vitro no es rechazable, y que la utilización de células madre embrionarias es claramente aceptable.*
- *La normativa legal permite iniciar estas investigaciones.*

Epílogo

Agradecimientos

Bibliografía

Glosario

Índice alfabético

índice

Primera parte

**LOS ANTECEDENTES,
LOS FUNDAMENTOS
Y LAS IDEAS BÁSICAS**

CAPÍTULO 1

CUANDO LOS ÓRGANOS DEJAN DE FUNCIONAR

Empezaremos la exposición sistemática de los fundamentos de la medicina regenerativa y de la clonación terapéutica discutiendo qué pasa cuando un órgano o un tejido de nuestro cuerpo deja de funcionar o se daña de forma irreparable, como por ejemplo cuando el páncreas deja de producir insulina o una persona sufre quemaduras extensas. Después hablaremos de las terapias que se usan actualmente para curar o reducir el impacto de alguna de estas enfermedades, los problemas que presentan y cómo se pueden solucionar.

Muchas enfermedades son debidas al funcionamiento anómalo de nuestros órganos o tejidos.

¿Qué tipos de enfermedades nos pueden afectar?

El cuerpo humano es una máquina que funciona de manera muy eficiente en lo que respecta a la realización de las funciones vitales. Para realizar estas funciones vitales, como la nutrición, la reproducción y la relación, el cuerpo dispone de una serie de órganos y tejidos agrupados en diversos aparatos y sistemas, como el aparato diges-

tivo o el sistema nervioso. La mejor manera para que el cuerpo funcione de forma efectiva es preservándolo de alteraciones que lo puedan perjudicar, es decir, prestando atención para prevenir posibles infecciones y para no dañar innecesariamente los órganos y tejidos que lo forman. A pesar de ello, de vez en cuando nos afectan diversas enfermedades.

Hay dos tipos generales de enfermedades: las infecciosas y las no infecciosas. Las enfermedades infecciosas son las que se producen como consecuencia de la entrada, el crecimiento y la multiplicación de microorganismos nocivos en el interior del cuerpo, como por ejemplo determinados virus y

bacterias, y pueden ser contagiosas. Como ejemplo de enfermedades infecciosas se pueden citar la gripe, muchas afecciones intestinales, el SIDA, el sarampión, la hepatitis, etc.

Para combatir estas enfermedades el cuerpo dispone de un sistema de defensa, el sistema inmunitario, del que hablaremos en este capítulo. Además, para ayudar al sistema inmunitario, actualmente disponemos de un gran número de fármacos más o menos efectivos, como por ejemplo los antibióticos.

¿Qué son las enfermedades no infecciosas?

Las enfermedades no infecciosas son debidas a la alteración o al funcionamiento anómalo de un órgano o un tejido, y no se transmiten de una persona a otra (no son contagiosas). Como ejemplo de estas enfermedades se pueden citar el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, las quemaduras, algunas enfermedades renales y pulmonares, las enfermedades neurodegenerativas y la diabetes, entre otras muchas.

¿Cuáles son las causas de las enfermedades no infecciosas?

Las causas de las enfermedades no infecciosas se pueden agrupar en tres grandes grupos:

Causas ambientales, es decir, relacionadas con el ambiente en el que vive cada persona o con sus costumbres, como la actividad profesional, la dieta, el ejercicio físico o los hábitos potencialmente peligrosos, como el consumo de

tabaco, alcohol u otras drogas.

Causas debidas al envejecimiento, como la degeneración del sistema nervioso. Estas enfermedades son completamente inevitables a la larga, pero se sabe con certeza que la edad de aparición y la gravedad de la afección dependen, en muchos casos, del cuidado que una persona tenga de su propio cuerpo. Es decir, de las causas ambientales ya comentadas. Por ejemplo, realizar ejercicio físico moderado ayuda a prevenir las enfermedades cardiovasculares, de la misma manera que se empieza a vislumbrar una relación muy clara entre el consumo de drogas de diseño y la aparición de enfermedades neurodegenerativas como la de Parkinson, y entre una dieta hipercalórica y poco equilibrada con determinados tipos de diabetes.

Causas genéticas, como sucede en determinados tipos de diabetes. Estas enfermedades son completamente inevitables puesto que vienen determinadas por nuestros genes, de los que hablaremos en el próximo capítulo, a pesar de que determinados hábitos las pueden potenciar o, al contrario, minimizar. Por ejemplo, un diabético por causas genéticas que siga una dieta muy equilibrada y controlada aprovechará mejor la insulina que se le suministre.

¿Cómo se pueden tratar las enfermedades no infecciosas? El trasplante de órganos.

Las enfermedades no infecciosas se pueden tratar de varias maneras. Si la causa de la enfermedad es la falta de

producción de alguna sustancia, como por ejemplo insulina u hormona de crecimiento –que son una de las causas de diabetes y enanismo respectivamente– se puede suministrar al paciente dicha sustancia. Este tipo de terapias le permiten al paciente llevar una vida aparentemente normal, pero no curan la enfermedad, por lo que deben medicarse constantemente.

Por otro lado, muchas enfermedades no infecciosas son debidas al funcionamiento anómalo de algún órgano o tejido, con unas consecuencias de más amplio alcance que la simple carencia de una sustancia, como los infartos de miocardio, las alteraciones renales o las quemaduras que afectan extensas zonas de piel. En este sentido, una manera teóricamente posible de tratar cualquier enfermedad debida a la alteración o al funcionamiento anómalo de un determinado tejido u órgano es reemplazarlo por uno de funcional. Por ejemplo, una persona cuyo corazón ya no pueda impulsar correctamente la sangre, sea cual fuere el motivo, podrá remediarlo con la implantación de un corazón nuevo, de la misma manera que una persona que haya sufrido quemaduras graves en gran parte de su cuerpo podrá sobrevivir si se le implanta piel nueva. Pero, ¿de dónde se obtienen estos órganos y tejidos? ¿Cómo funcionan los trasplantes? ¿Se puede trasplantar cualquier cosa? ¿Qué probabilidades de supervivencia tiene una persona tras un trasplante? ¿Hay alternativas al trasplante de órganos y tejidos provenientes de donantes?

El trasplante de órganos y tejidos permite curar algunas enfermedades no infecciosas, pero presenta diversos problemas.

¿Qué es un trasplante?

Un trasplante de un órgano o tejido es un tipo de terapia que consiste en implantar un órgano o un tejido de un donante al paciente que lo necesita. Esta terapia permite mejorar las condiciones de vida de unos determinados enfermos y ofrece a otros la única esperanza de supervivencia. Actualmente se trasplantan con cierta normalidad diversos órganos sólidos, como riñones, hígado, corazón, pulmones y páncreas; órganos líquidos como precursores hematopoyéticos, las células encargadas de producir los diversos componentes de la sangre; y diversos tejidos, como huesos, piel, válvulas cardíacas, vasos sanguíneos y córneas oculares.

¿Quién se puede beneficiar de un trasplante?

Actualmente los beneficiarios de los trasplantes son:

De un trasplante de riñón, los pacientes con insuficiencia renal crónica que deban recibir tratamiento de diálisis tres veces por semana para poder sobrevivir. Los riñones son los órganos encargados de depurar la sangre y eliminar los residuos que contiene. Cada riñón está formado por unos dos millones de unidades filtradoras, denominadas nefronas, que filtran unos doscientos litros de sangre cada día. Los riño-

nes expulsan diariamente de uno a un litro y medio de orina, y si no realizan su función correctamente el paciente muere envenenado por sus propios residuos tóxicos. Una manera de evitarlo es mediante diálisis. La diálisis (o hemodiálisis) consiste en la depuración extrarrenal de la sangre mediante un aparato llamado hemodializador, que separa las sustancias nocivas contenidas en la sangre por difusión, a través de una membrana semipermeable. Los tratamientos de diálisis son largos, de nueve a más de doce horas por sesión, y se deben realizar en un centro hospitalario varias veces por semana, hasta tres veces en los casos más graves.

Trasplante de corazón, válvulas cardíacas, vasos sanguíneos, hígado o pulmones. Los beneficiarios son pacientes que padecen determinadas enfermedades incurables de corazón, hígado y pulmones, respectivamente, cuya esperanza de vida sea de pocas semanas a pocos meses. El corazón es una bomba muscular que impulsa constantemente la sangre por los vasos sanguíneos. Está formado por cuatro cámaras separadas por válvulas, las cuales pueden dejar de funcionar. Además, los vasos sanguíneos que irrigan el corazón se pueden obturar, lo que provoca un infarto de miocardio, y su ritmo se puede alterar y la fuerza con la que impulsa la sangre puede disminuir hasta ser insuficiente.

El hígado es un órgano glandular complejo, anejo al intestino, con múltiples funciones indispensables para la vida. El hígado secreta la bilis, una

mezcla de enzimas imprescindibles para la absorción intestinal de las grasas, determinadas vitaminas y calcio. Almacena sangre venosa, hasta el 20% del total de la sangre de una persona, por lo que contribuye al mantenimiento del volumen sanguíneo circulante. También almacena azúcares de reserva, las vitaminas A, D y B12, proteínas, grasas, hierro, etc. Interviene en el metabolismo de las proteínas, los azúcares y las grasas, que transforma convenientemente para que puedan ser utilizados como materiales energéticos, y sintetiza algunos factores de coagulación sanguínea. Finalmente, realiza una función antitóxica mediante la transformación de determinadas sustancias tóxicas en otras menos o nada nocivas, como por ejemplo el alcohol, algunos medicamentos y ciertas hormonas. Debido a esta gran variedad de funciones, las alteraciones funcionales del hígado y las alteraciones que lo pueden afectar son muy variadas. Las enfermedades más frecuentes que requieren un trasplante hepático son la cirrosis y los tumores.

Finalmente, los pulmones son dos masas esponjosas cuya función es captar el oxígeno del aire y expulsar el dióxido de carbono de la sangre.

Trasplante de páncreas. Los beneficiarios son pacientes que presentan diabetes no controlable que les conducirá a ceguera e insuficiencia renal. El páncreas es una glándula que produce diversos tipos de jugos digestivos y hormonas, entre las que cabe destacar la insulina. La función de la insulina es

regular el metabolismo de los azúcares e influir sobre la producción de proteínas y la producción y almacenamiento de determinadas grasas. Una producción insuficiente de insulina produce diabetes, una enfermedad caracterizada por la alteración de la proporción de azúcares en sangre respecto a la cantidad que el cuerpo tiene almacenada.

Trasplante de córnea. Beneficia a las personas ciegas por diversas causas. La córnea es la parte anterior y transparente más externa del ojo, que cubre el iris y la pupila. Su función es protectora.

Trasplante de precursores hematopoyéticos. Para pacientes afectados de leucemia, un tipo de cáncer que daña las células sanguíneas y sus precursores. Los precursores hematopoyéticos producen los diversos tipos de células sanguíneas.

Trasplante de tejidos diversos. En enfermos que requieren algún tipo de tejido, como por ejemplo piel para tratar quemaduras extensas.

¿Qué problemas presentan los trasplantes?

Los trasplantes de órganos y tejidos como método terapéutico presentan tres grandes problemas: la escasez de órganos disponibles, el rechazo inmunológico y la imposibilidad técnica de conseguir determinados órganos y tejidos.

¿De dónde provienen los órganos y los tejidos para trasplantes?

Los órganos y tejidos para trasplantes provienen exclusivamente de donantes

de órganos que no se hayan manifestado en vida en contra de la donación y, excepto en los casos en que lo hayan manifestado de forma expresa, al final la decisión depende de sus parientes más próximos. Las condiciones médicas en el momento de la muerte son determinantes para decidir qué órganos y tejidos son válidos para un trasplante. En este sentido, la muerte debe haberse producido en un centro hospitalario en el que se pueda mantener el cuerpo artificialmente hasta el momento de la extracción, excepto en el caso de las córneas, cuya extracción puede retardarse unas horas, ya que su estructura celular facilita su conservación tanto en el cadáver como una vez extraída.

¿Cómo afecta la escasez de órganos a los trasplantes?

Para conocer con más precisión el problema que representa la escasez de órganos vamos a discutir unos cuantos datos estadísticos (**figura 1.1**) relativos a la situación concreta en Cataluña. El año 1998 en Cataluña había unos trescientos pacientes esperando un trasplante de hígado, de los cuales cincuenta estaban en lista de espera desde el año anterior y unos doscientos cincuenta eran casos nuevos. De estos trescientos, una cincuentena murió antes de que se le pudiese practicar el trasplante, a unos 190 se les practicó dicho trasplante y más de sesenta quedaron en lista de espera para el año siguiente.

Ese mismo año también había unas cien personas esperando un trasplante

	Hígado	Corazón	Pulmón	Páncreas
Número de enfermos en lista de espera el 1/1/1998	53	15	11	19
Nuevos casos	252	84	39	35
Bajas	47 (15,4%)	30 (30,3%)	7 (14,0%)	9 (16,6%)
Trasplantados	189	58	30	20
Número de enfermos en lista de espera el 31/12/1998	69	11	13	25

Figura 1.1. Tabla de las listas de espera de trasplantes de órganos en Cataluña el año 1998 (datos extraídos del “Informe sobre donación, extracción y trasplante de órganos y tejidos” de la Organización Catalana de Trasplantes – OCATT).

de corazón, de las que treinta murieron antes de recibirlo y once quedaron en lista de espera para el siguiente año. Podríamos continuar esta relación con los trasplantes de hígado y de riñón, entre otros, pero veríamos que las proporciones son muy parecidas. En resumen, en la actualidad la disponibilidad de órganos aptos para trasplantes es insuficiente para cubrir la demanda.

¿Cómo afecta el rechazo a la viabilidad de los trasplantes?

Cuando un paciente recibe un órgano o un tejido de otra persona, su sistema inmunitario lo detecta y lo rechaza, lo que de no evitarse termina provocando la muerte del paciente. En el próximo apartado discutiremos por qué se produce este rechazo. De momento diremos que para evitarlo, retrasarlo o minimizarlo, se utilizan potentes fármacos

inmunosupresores que interfieren en el funcionamiento normal del sistema inmunitario. Estos fármacos, que a medio y largo plazo son tóxicos para la persona que los recibe, deben ser suministrados durante toda la vida del paciente. El período más crítico son los primeros seis meses después del trasplante, tiempo durante el que se suministran los inmunosupresores más potentes y tóxicos. Pasado este período, si el cuerpo no ha rechazado el trasplante, se sustituyen por otros fármacos algo menos tóxicos, que el paciente deberá continuar tomando durante toda su vida para evitar que su cuerpo termine rechazando el órgano o el tejido trasplantado.

¿Con que frecuencia se rechazan los órganos trasplantados?

Para hacernos una idea clara de la incidencia del rechazo en el trasplante

de órganos y tejidos vamos a discutir unos cuantos datos estadísticos que hacen referencia a determinados tipos de trasplantes representativos. En Cataluña, por ejemplo, desde el año 1984 hasta el 2001 se han realizado un total de quinientos sesenta y dos trasplantes cardíacos a quinientos cincuenta y dos pacientes (algunos han recibido más de un trasplante), de los que el 79'8% han sido varones. El 82% de los pacientes que han recibido un corazón entre el año 1997 y el 2001 han sobrevivido al primer año y un 80% al tercer año. Estos porcentajes son muy similares a los del resto del estado español, a los de los diversos estados de la Unión Europea y a los de los Estados Unidos de América. La inmensa mayoría de los pacientes que no han sobrevivido han muerto a causa del rechazo de dicho órgano.

Respecto a los trasplantes de hígado, los datos de supervivencia son similares. En Cataluña, entre los años 1984 y 2001 se han practicado 2.174 trasplantes de hígado, de los que ciento sesenta han sido implantados en niños. El 85,6% de los pacientes a los que se ha trasplantado un hígado entre los años 1995 y 1999 han sobrevivido al primer año y el 79'9% al tercer año. Como en el caso anterior, la mayor parte de los que no han sobrevivido han muerto a causa del rechazo a este órgano.

Finalmente, respecto a los trasplantes de riñón, en Cataluña se han realizado desde 1999 hasta 2001 unos 3.250 trasplantes, de los que dos mil ochocientos corresponden a personas que han recib-

do su primer riñón y casi cuatrocientas personas que ya habían rechazado uno. En el período comprendido entre el año 1990 y 1997 la tasa de supervivencia al primer año ha sido del 85% y al quinto año del 70%. Y todavía otro dato: el año 2000 en Cataluña había más de seis mil personas afectadas de insuficiencia renal, de las que unas tres mil quinientas seguían tratamientos de hemodiálisis y una dos mil setecientas tenían un trasplante funcionando. Además, durante este período se realizaron trescientos sesenta y seis nuevos trasplantes de riñón y, desgraciadamente, murieron seiscientos setenta y cinco personas de insuficiencia renal, lo que representa un 9'9% de los afectados.

¿Ha mejorado el porcentaje de implantes no rechazados?

El porcentaje de implantes no rechazados ha ido mejorando con el tiempo (**figura 1.2**). Así, en el período comprendido entre el año 1998 y el 2001 la supervivencia al 1er año de trasplante de riñón fue del 92%, algo superior al 85% citado en el párrafo anterior para el período 1990-1997. Esta mejora en los porcentajes de supervivencia se debe a la utilización de fármacos inmunosupresores más efectivos y menos tóxicos para el paciente, y se observan en todos los tipos de trasplante. Por ejemplo, por lo que respecta al trasplante cardíaco, entre los años 1984 y 1996 las tasas de supervivencia en Cataluña fueron del 74% al primer año y del 70% al tercer

ÓRGANO	CORAZÓN		RIÑÓN		HÍGADO
PERÍODO	84-00	97-00	90-97	98-00	95-99
1 ^{er} año	74%	82%	85%	92%	85,6%
3 ^{er} (o 5 ^o) año	70% (3 ^{er} año)	80% (3 ^{er} año)	70% (5 ^o año)	sense dades (5 ^o año)	79,9% (3 ^{er} año)

Figura 1.2. Tabla de porcentajes de trasplantes de corazón, riñón e hígado realizados en Cataluña no rechazados el primer y tercer (o quinto) año tras el trasplante 1998 (datos extraídos del “Informe sobre donación, extracción y trasplante de órganos y tejidos” de la Organización Catalana de Trasplantes – OCATT).

año, datos que contrastan con el 82% y el 80% respectivamente para el período 1997-2000 anteriormente citado.

¿Cómo se pueden solucionar los problemas que presentan los trasplantes convencionales? (La medicina regenerativa y la clonación terapéutica)

En primer lugar, a pesar de las evidentes mejoras en la tasa de supervivencia de los pacientes sometidos a trasplantes, el desarrollo de fármacos inmunosupresores más efectivos y menos tóxicos tiene un límite, y muy probablemente ya nos encontramos cerca de él. Además, las personas que sobreviven deben medicarse con estos fármacos durante toda su vida, un precio que, si bien es bajo, debe pagarse para continuar viviendo. También se debe tener presente la escasez de órganos aptos para trasplantes, una limitación que hace que cada año un número considerable de personas mueran estando en lista de espera. Y, finalmente, también deben considerarse los enfermos para los que no hay trasplante posi-

ble, dada la imposibilidad de conseguir tejidos funcionales, como por ejemplo tejido nervioso. Verdaderamente sería extremadamente útil el poder disponer de células nerviosas para curar lesiones medulares, que conllevan la pérdida de movilidad, y para tratar enfermedades neurodegenerativas como las de Parkinson y Alzheimer, que van disminuyendo progresivamente las facultades mentales de las personas afectadas, muchas de las cuales son de mediana edad.

Todo esto hace que sea necesario desarrollar nuevas terapias que eliminen el problema de la escasez o falta de órganos y tejidos para trasplantes y que eviten el temido rechazo. Como discutiremos en este libro, muy probablemente estas nuevas terapias pasarán en un futuro próximo por la medicina regenerativa y la clonación terapéutica.

El sistema inmunitario detecta y rechaza los órganos trasplantados

¿Cuál es la función del sistema inmunitario?

El sistema inmunitario es el encargado de luchar contra los agentes infecciosos que entran en nuestro cuerpo. En la especie humana se han desarrollado tres sistemas defensivos principales, cuya naturaleza es muy diferente: la piel, que es una barrera mecánica que evita la entrada de agentes infecciosos; las células del sistema inmunitario, que constituyen una barrera celular capaz de devorar los agentes infecciosos que superan la primera barrera; y los anticuerpos, que son unas proteínas que constituyen una barrera química capaz de identificar y destruir, o de ayudar a destruir, los agentes infecciosos. Para poder llevar a cabo esta misión con éxito, el sistema inmunitario realiza dos funciones esenciales: reconocer las células y tejidos del propio cuerpo para no atacarlos; e identificar, neutralizar y destruir los agentes foráneos. Es decir, el sistema inmunitario está diseñado para destruir todo aquello que le sea ajeno y respetar todo lo propio. Pero, ¿Cómo lo hace para diferenciar una cosa de otra?

¿Cómo lo hace el sistema inmunitario para discernir entre el propio cuerpo y los agentes foráneos?

Vamos a hablar de los anticuerpos, puesto que son las principales moléculas que actúan en el rechazo de un tejido u órgano trasplantado. Los anticuerpos son moléculas proteicas producidas por

unas células sanguíneas especiales, los linfocitos B, que forman parte de la gran familia de los glóbulos blancos. El funcionamiento de los anticuerpos es muy sencillo: se unen de manera específica a los agentes que consideran foráneos y los neutralizan, ya sea directamente o marcándolos para que otros componentes del sistema inmunitario los destruyan.

Hay muchos tipos de anticuerpos, que se diferencian por el agente foráneo que reconocen, ya sean distintos tipos de bacterias o de virus. Cada tipo de anticuerpos está producido por un grupo concreto de linfocitos B, de tal manera que entre todos los linfocitos B de nuestro cuerpo se producen anticuerpos contra todos los agentes foráneos posibles. Los anticuerpos son, sin duda, una de las mejores defensas contra las infecciones causantes de enfermedades.

Para evitar que el sistema inmunitario ataque las células y los tejidos del propio cuerpo, fenómeno conocido como autotolerancia, todos los linfocitos que reaccionan ante una célula o un agente propios son eliminados durante su maduración. También existen mecanismos posteriores para eliminar o inactivar linfocitos maduros autorreactivos. Pero si estos procesos no se realizan correctamente, se pueden producir enfermedades autoinmunitarias en las que el sistema inmunitario ataca las células o los tejidos del propio cuerpo, como por ejemplo la oftalmia simpática, que afecta a los ojos y se desencadena tras una lesión ocular, la fiebre reumática,

que afecta a las válvulas cardíacas y se inicia como consecuencia de una infección bacteriana, unos estreptococos; o la diabetes dependiente de insulina o diabetes juvenil, que afecta a las células productoras de insulina de los islotes pancreáticos, entre muchas otras.

Cuando un organismo patógeno o un agente foráneo entran en el cuerpo, se estimula la reproducción de los linfocitos B que producen anticuerpos contra él. De esta manera se incrementa la población de células productoras de los anticuerpos adecuados, lo que permite enfrentarse a la enfermedad con mucha más rapidez y eficacia. Después de una infección queda una memoria inmunológica que hace que, en caso que ésta se vuelva a producir, vencerla sea más rápido y fácil. Este es el principio que utilizan las vacunas, que consisten en la introducción en el cuerpo de agentes patógenos muertos, debilitados o troceados para que el cuerpo desarrolle una memoria inmunológica.

¿Por qué el sistema inmunitario rechaza determinadas transfusiones sanguíneas?

Este sistema de defensa tan eficiente se vuelve contra nosotros cuando realizamos una transfusión sanguínea o un trasplante. Un buen ejemplo para entenderlo es el de las transfusiones sanguíneas. Los humanos podemos presentar cuatro grupos sanguíneos diferentes que vienen determinados genéticamente: A, B, AB y O. El grupo sanguíneo A se caracteriza por la

presencia de un determinado tipo de azúcar en la superficie de los glóbulos rojos, las células encargadas de transportar oxígeno por la sangre; el grupo sanguíneo B se caracteriza por la presencia de otro azúcar diferente; el grupo sanguíneo AB se caracteriza por la presencia de ambos azúcares simultáneamente; y el grupo sanguíneo O se caracteriza por no tener ninguno de estos azúcares.

Si, por ejemplo, una persona de grupo sanguíneo A recibe sangre de una persona de grupo sanguíneo B, la presencia de un azúcar diferente al propio hará que el sistema inmunitario identifique las células introducidas como foráneas, por lo que producirá anticuerpos contra ellas. Estos anticuerpos se unirán a los glóbulos rojos del grupo B y los destruirán, provocando la muerte del paciente por intoxicación con hierro, uno de los componentes de los glóbulos rojos que permiten el transporte de oxígeno por la sangre. Por eso es tan importante conocer el grupo sanguíneo del donante y del paciente antes de realizar una transfusión. En la **figura 1.3** se muestra la compatibilidad de los grupos sanguíneos. Como se puede observar, el grupo sanguíneo O, que no presenta ninguno de los dos azúcares, es el donante universal, puesto que los anticuerpos del receptor nunca podrán identificar los glóbulos rojos del donante como foráneos. El grupo sanguíneo AB, en cambio, es el receptor universal, puesto que al presentar los dos azúcares simultáneamente nunca

grupo sanguíneo	tipo de azúcar	anticuerpos que genera	compatibilidad (de qué grupos puede recibir sangre)
A	A	anti B	A, O
B	B	anti A	B, O
AB	A i B ahora	cap	A, B, AB, O
O	cap	antiA i antiB	O

Figura 1.3. Tabla donde se muestra el tipo de azúcar presente en la superficie de los glóbulos rojos en los diferentes grupos sanguíneos, los anticuerpos que se generan en caso de una transfusión y la compatibilidad de las transfusiones.

podrá hacer anticuerpos contra ellos, y nunca identificará los glóbulos rojos del donante como foráneos.

¿Por qué el sistema inmunitario rechaza los órganos y los tejidos trasplantados?

De la misma manera que determinados componentes del sistema inmunitario rechazan los glóbulos rojos tras una transfusión sanguínea inadecuada, también reaccionan contra cualquier órgano que nos sea trasplantado, como por ejemplo un hígado o un riñón. Como decíamos en el apartado anterior, si no se utilizan fármacos inmunosupresores, los trasplantes de órganos y tejidos son rechazados a los pocos días. El único tejido que escapa al rechazo es la córnea, porque el sistema inmunitario no tiene acceso a ella.

Todas las células de nuestro cuerpo

presentan unas moléculas proteicas características en su superficie, conocidas como antígenos de histocompatibilidad o HLA, cuya base es completamente genética. Un antígeno es cualquier molécula capaz de ser reconocida por un anticuerpo. En el caso de los grupos sanguíneos, la presencia o ausencia de sólo dos azúcares (o antígenos) genera cuatro grupos sanguíneos diferentes: O (ningún azúcar), A (azúcar A), B (azúcar B) y AB (ambos azúcares simultáneamente). De antígenos de histocompatibilidad, por su parte, hay más de cuarenta actuando simultáneamente. Además, muchos de ellos presentan múltiples variantes, por lo que hay casi tantas combinaciones de HLA como personas. Esto hace que, excepto los gemelos idénticos, todas las personas tengamos un HLA diferente. Como ya se ha explicado antes, nuestros anti-

cuerpos no pueden atacar nuestras propias células, nuestro propio HLA, pero atacan las células foráneas puesto que tienen un HLA diferente. Cuando se trasplanta un órgano o un tejido, el sistema inmunitario del receptor empieza a producir anticuerpos contra el HLA de las células del donante, provoca el rechazo del órgano trasplantado y la muerte de las células que lo forman.

¿Cómo se puede evitar el rechazo, la escasez y la imposibilidad de obtener determinados órganos? Los órganos a la carta.

Actualmente, la única manera de evitar el rechazo es mediante fármacos inmunosupresores que anulan esta capacidad del sistema inmunitario. Como ya hemos dicho, estos fármacos deben ser suministrados durante toda la vida del paciente, y no siempre pueden evitar el rechazo. Si el trasplante se realiza entre parientes próximos, como por ejemplo entre padres e hijos o entre hermanos, la intensidad del rechazo suele ser menor ya que sus respectivos HLA son más parecidos. Y únicamente no se produce rechazo si el trasplante se realiza entre gemelos idénticos, por que su HLA es también idéntico. Este es precisamente el fundamento de la clonación terapéutica y la medicina regenerativa: generar “órganos a la carta” con un HLA idéntico al del paciente. De esta manera se solucionará el problema del rechazo, el de la escasez de órganos y tejidos aptos para un trasplante y el de la imposibilidad de obtener determinados órganos y

tejidos. Sencillamente, se generarían en el laboratorio los órganos y tejidos adecuados, en el momento necesario y con el HLA del paciente, como si el propio cuerpo regenerase los tejidos que no funcionan.

El nacimiento de una nueva terapia que permitirá solucionar los problemas de los trasplantes: la medicina regenerativa

¿Qué son las células madre?

Recientemente, lo que parecía una utopía se ha convertido en realidad: utilizando un tipo especial de células se pueden obtener órganos “órganos a la carta” inmunológicamente compatibles a cada paciente y en función de sus necesidades. En modelos animales ya se ha ensayado con éxito. La clave la tienen las células madre, unas células muy especiales de los embriones iniciales (células madre embrionarias) y, hasta cierto punto, de los tejidos adultos (células madre de tejido). Estas células, convenientemente condicionadas, pueden generar cualquier tejido u órgano que se desee. El conocimiento de estas células y de las técnicas que permiten manipularlas ha posibilitado el nacimiento de una nueva terapia, la medicina regenerativa. Desde ahora, los embriones iniciales y las células que contienen ya no deben ser considerados solamente como la parte inicial del ciclo vital, sino también como una fuente de vida para los organismos ya desarrollados.

¿Qué es la medicina regenerativa?

La medicina regenerativa es una nueva rama biomédica cuyo objetivo es curar enfermedades debidas al funcionamiento anómalo de determinadas células, tejidos u órganos reemplazándolos por células, tejidos u órganos funcionales inmunológicamente compatibles con el paciente. Dicho de otro modo, el objetivo de la medicina regenerativa es volver a generar un tejido o un órgano funcional que reemplace al afectado. Manipulando células madre con diversas técnicas, muchas de las cuales derivan de la clonación de organismos. Por eso a veces también se la llama clonación terapéutica.

¿Es lo mismo medicina regenerativa que clonación terapéutica?

Las denominaciones medicina regenerativa y clonación terapéutica no son sinónimas: Medicina regenerativa se refiere al objetivo del tratamiento, al hecho de regenerar un órgano con finalidades médicas, mientras que clonación terapéutica se refiere a una de las diversas técnicas utilizadas para obtener el nuevo órgano. Es decir, la medicina regenerativa incluye la clonación terapéutica y otras técnicas más o menos relacionadas. Además, como veremos a continuación, el nombre de clonación terapéutica no es del todo correcto ni tan siquiera para designar esta técnica específica, y puede acarrear confusiones. Ahora bien, muchas personas la utilizan por el impacto que causa la asociación de las nuevas y controvertidas técnicas de clonación de organismos con los tratamientos terapéuticos.

¿Qué perspectivas presentan estas nuevas terapias?

La aplicación de estas técnicas a las células madre posibilita la regeneración de tejidos y órganos inmunológicamente compatibles con el receptor, lo que elimina los problemas de rechazo de los que hemos hablado, al mismo tiempo que soluciona el problema de la escasez de órganos para trasplantes. Entre las muchas posibilidades de estas nuevas terapias se puede citar la producción de neuronas para tratar enfermedades neurodegenerativas como la de Parkinson y Alzheimer o para reparar lesiones medulares, la obtención de células óseas para curar traumatismos complejos o de células de los islotes pancreáticos para curar la diabetes, la generación de células cardíacas para reparar zonas necróticas (muertas) del corazón tras un infarto de miocardio o para producir marcapasos orgánicos, la obtención de nefridios del riñón para personas sometidas a tratamientos de diálisis, la producción de células de la piel para tratar quemaduras y un larguísimo etcétera de posibilidades.

Efectivamente, las investigaciones sobre la utilización de células madre para producir distintos tipos de órganos y tejidos constituyen la promesa más firme para la medicina del futuro, y actualmente se ve la medicina regenerativa como una revolución médica. Además, si a estas células se les incorporan genes foráneos, se pueden convertir en un vehículo idóneo para la terapia génica paliativa, lo que complementa

el ya de por sí muy prometedor futuro de la medicina regenerativa. La terapia génica pretende solucionar las enfermedades de origen genético mediante la adición de un gen funcional a un grupo de células del paciente, para que su actividad palié el defecto genético.

¿Qué consideraciones éticas y legales están relacionadas con estas técnicas?

De los dos tipos de células madre citados (embrionarias y de tejido), las más versátiles son, de largo, las células madre embrionarias. Pero para obtener células madre embrionarias es necesario producir embriones humanos mediante técnicas de fecundación *in vitro* o bien

utilizar embriones congelados excedentes de tratamientos de reproducción asistida, cultivarlos durante cinco días en condiciones de laboratorio y extraerles las células adecuadas. Esto, naturalmente, conlleva diversas consideraciones previas, éticas y legales. Ahora bien, si la utilización de estas células significa una mejora de la calidad de vida de muchas personas, tanto la ética, disciplina que busca el bienestar de las personas, como el derecho, que regula los problemas reales que la sociedad plantea, han de proponer pautas de conducta aceptables para la mayoría de los ciudadanos que sean respetuosas con las diferentes ideologías y que se materialicen en el respeto a los derechos humanos.

recapitulación

En este capítulo hemos discutido las terapias actuales que se utilizan cuando un órgano o un tejido dejan de funcionar o se dañan de forma irreparable, sus perspectivas y sus limitaciones, y hemos hablado de unas nuevas terapias que podrían solucionar estos problemas. Pero, ¿en qué se basan realmente estas técnicas? ¿Cómo se manipulan los embriones y las células madre? ¿Cómo son estos embriones? ¿Hay alternativas a su utilización? Todas estas preguntas y muchas más se irán respondiendo de forma progresiva y justificada en los siguientes capítulos.

CAPÍTULO 1: IDEAS PRINCIPALES

- ❑ *Hay enfermedades cuyo origen es la alteración o el funcionamiento anómalo de un órgano o de un tejido.*
- ❑ *El trasplante de órganos y tejidos, que mejora las condiciones de vida de unos determinados enfermos y ofrece a otros la única esperanza de vida, presenta tres problemas básicos: la escasez de, el rechazo a y la imposibilidad de obtener determinados órganos y tejidos.*
- ❑ *El objetivo de la medicina regenerativa y de la clonación terapéutica es generar órganos “a la carta” inmunológicamente compatibles con el receptor.*
- ❑ *Para desarrollar y aplicar estas técnicas es necesario, en muchas ocasiones, utilizar células madre embrionarias humanas, lo que tiene importantes consecuencias éticas y morales.*
- ❑ *La ética, que busca el bienestar de las personas, y el derecho, que regula los problemas reales de la sociedad, han de proponer pautas de conducta aceptables para la mayoría de los ciudadanos.*