

## LA INVESTIGACIÓN CON CÉLULAS TRONCALES Y LA CREATIVIDAD CIENTÍFICA

## STEM CELL RESEARCH AND SCIENTIFIC CREATIVITY

**Natalia López Moratalla**

Universidad de Navarra

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6979-5292>

[natalialm@unav.es](mailto:natalialm@unav.es)

**Cómo citar este artículo/Citation:** López Moratalla, N. (2019). La investigación con células troncales y la creatividad científica. *Arbor*, 195 (792): a505. <https://doi.org/10.3989/arbor.2019.792n2006>

Copyright: © 2019 CSIC. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia de uso y distribución Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

Recibido: 30 septiembre 2015. Aceptado: 28 abril 2016.

**RESUMEN:** La descripción del itinerario investigador de la biología de las células troncales permite una reflexión sobre la racionalidad de la creatividad científica. En 1998 aparecieron las células troncales procedentes de embriones humanos. Inmediatamente llegaron, motivadas por razones ideológicas, políticas y económicas, las especulaciones sobre sus posibilidades terapéuticas. Pero las dificultades para su uso médico resultaron insuperables. En 2007 aparecieron las células troncales humanas de pluripotencialidad inducida (iPS). Esta trayectoria investigadora revela aspectos claves del pensamiento creativo en ciencia: *a)* La importancia de la motivación ética para encontrar un punto de partida no destructivo que marca la racionalidad del camino: los procesos fisiológicos ocurren en la unidad de un organismo vivo. *b)* La necesidad de un conocimiento profundo de la experiencia científica acumulada para escoger la vía más natural. *c)* La visión de futuro que agota las posibilidades que ofrecen las pruebas en animales, y que encuentra aplicaciones útiles a los conocimientos que se van obteniendo. *d)* La imprescindible responsabilidad sobre las consecuencias.

**PALABRAS CLAVE:** Células troncales embrionarias, células troncales de pluripotencialidad inducida, terapia celular, transferencia nuclear, clonación terapéutica, racionalidad científica y ética, pensamiento creativo

**ABSTRACT:** Human Embryonic Stem Cells were discovered in 1998 and many speculations arose about their therapeutic possibilities, motivated by ideological, political and economic aspects. The difficulties were insurmountable. However, induced Pluripotent Stem Cells appeared in 2007 and this research trajectory showed key aspects of creative thinking. *a)* Motivation ethics to find a nondestructive starting point to mark the rationality of that way: the physiological processes occur within the unit of an organism. *b)* A thorough knowledge of the scientific experience to choose the most natural way. *c)* Future vision exhausting possibilities offered by animal testing and finding useful applications for the knowledge obtained. *d)* Responsibility for the consequences.

**KEYWORDS:** Embryonic Stem Cells, induced pluripotent Stem Cells, Cell therapy, Nuclear Transfer, therapeutic cloning, scientific rationality and ethics, creative thinking

## 1. ANTECEDENTES BIOTECNOLÓGICOS

En el año 1998 se aislaron las primeras células troncales embrionarias, con lo que se cerraba el siglo XX y comenzaba el “siglo de la biotecnología” con grandes proyectos en marcha. El *Proyecto Genoma*, posiblemente el más famoso y esperado de todos, parecía estar culminando con éxito su recorrido. En el 2003, para conmemorar los cincuenta años de los trabajos de Watson y Crick, que llevaron al conocimiento de la estructura del ADN, se publicó la versión definitiva del mapa genético humano.

El Proyecto Genoma no era por entonces el único gran proyecto. En el área de la biología del desarrollo se había especulado sobre las posibilidades que ofrecerían las técnicas de transferencia nuclear tras la clonación de la oveja Dolly en el año 1997. Especular y proyectar lo que se podría lograr en poco tiempo, si se aplicaban estas técnicas a los seres humanos, resultaba inevitable. Los que soñaban con la clonación reproductiva comenzaron a manifestar sus deseos de hacerla realidad con la intención, en principio, de salvar especies animales en vías de extinción.

Las técnicas de fecundación artificial se habían extendido por el mundo, y la sociedad se había ido acostumbrando a la producción de cientos de miles de embriones humanos “sobrantes”, conservados en frío. La alianza de esta tecnología con los conocimientos genéticos derivados del Proyecto Genoma hizo aparecer el diagnóstico genético de los embriones, efectuado antes de su transferencia al útero e implantación. Dicho diagnóstico posibilita la selección de aquellos embriones que poseen las características deseadas.

En este ambiente se aislaron las primeras células troncales embrionarias. El trabajo del equipo de James A. Thomson fue el comienzo de toda una historia en la que la ciencia y la tecnología, por un lado, y las presiones sociales, económicas y políticas, por otro, marcaron una trayectoria cuyo desenlace final en poco se parece a las promesas iniciales.

La existencia de una “célula madre”, troncal de todas las troncales, aislable a partir del embrión *in vitro*, hizo especular a muchos sobre lo que se podría alcanzar en el tratamiento de las secuelas de accidentes y en el de las enfermedades crónicas, degenerativas e incurables.

Los aspectos tecnológicos eran simples y no fue necesaria ninguna proeza biotecnológica. La biología del desarrollo había avanzado bastante desde que se describieran los primeros pasos del desarrollo em-

brionario a comienzos del siglo XX. Un hito para el conocimiento de este proceso fue, sin duda, el hallazgo de las técnicas de transferencia nuclear en anfibios, debido a John Gurdon, en 1962. Otro hito crucial, también sin duda, fue el aislamiento de las células embrionarias de ratón logrado por el equipo de M. J. Evans en el año 1981. La ingeniería genética comenzaba a mostrarnos, a mediados de los años 80 del siglo pasado, las posibilidades que ofrecía el desarrollo de animales transgénicos.

## 2. LOS INICIOS DE LA INVESTIGACIÓN CON CÉLULAS TRONCALES

Múltiples líneas de investigación, así como nuevos conocimientos, se desarrollan simultáneamente durante estos años. Algunas de ellas se concretaron en hallazgos específicos que probablemente tendrán una validez permanente; el tiempo decantará su impacto sobre el progreso de la biomedicina. Obviamente, abrir la puerta a la medicina regenerativa es tanto como adentrarse en una gran aventura. Desde los trabajos de Lazzaro Spallanzani, realizados en torno a 1770, se habían ido acumulando conocimientos sobre la producción natural de procesos regenerativos. Por otra parte, la magnífica trayectoria de investigación sobre el cáncer había puesto de manifiesto que la búsqueda decidida de soluciones a un grave problema de salud conduce a descubrimientos básicos de gran valor. Con esta investigación, en la que lo aplicado y lo teórico se fundieron desde el inicio, se hizo evidente que el proceso de desarrollo retrocedía en las células cancerosas al alterarse los procesos de control que van cerrando puertas a la reversibilidad de la diferenciación.

Pero la historia de la investigación con células troncales humanas comienza propiamente con los primeros años del siglo XXI. Se considera el año 1998 como el momento de este arranque, con el aislamiento y cultivo de las células troncales embrionarias procedentes de la destrucción de embriones humanos almacenados en los centros de reproducción humana asistida. Algunas investigaciones con células troncales procedentes de organismos a término o de adultos ya se venían realizando desde la década de los noventa. En estos años comienza a entreverse la posibilidad de que dichas células puedan ser utilizadas para tratar enfermedades. A partir de ese momento se dilucidan y conocen con profundidad conceptos tan fundamentales como la *pluripotencialidad*, la *plasticidad celular*, la *reprogramación celular* y los *factores de transcripción y traducción* relacionados con los *estados de diferenciación y diferenciación*.

El año 2008 es reconocido como el final de la era de las células troncales procedentes de embriones. Había pasado una década desde que comenzó la investigación sobre las mismas. Solapándose con los últimos años de esa década se inició, en el año 2007, la era de las células con *pluripotencialidad inducida* (iPS). Cinco años después, en 2012, el pionero de esta línea de investigación, Shinya Yamanaka, recibiría, junto a John Gurdon, el Nobel de Medicina y Fisiología. La aportación esencial de ambos fue el descubrimiento de que el proceso de desarrollo biológico no es estrictamente *one way street*. El proceso de desarrollo de un organismo desde el estado pluripotencial embrionario hasta la diferenciación y maduración podría lograrse *in vitro*. Pero también en sentido inverso, e igualmente *in vitro*, una célula somática diferenciada puede ser reconducida hacia atrás, hacia el estado pluripotencial.

El continuo debate que ha rodeado este campo científico hace pertinente una reflexión sobre la lógica y la ética de la investigación biomédica, máxime cuando estamos ante temas de actualidad, con un futuro prometedor para la biomedicina, pero lastrados desde el inicio por una fuerte carga ideológica y economicista.

Ante la concesión de este premio Nobel en 2012, las reacciones de la comunidad científica y de los medios de comunicación no han sido precisamente de indiferencia. Junto a un reconocimiento unánime del valor de los estudios pioneros sobre los mecanismos y regulación del carácter pluripotencial, muchos han destacado el enfoque ético de la investigación liderada por Yamanaka, mientras que unos pocos han tratado de minimizar su valor.

Hay al menos dos aspectos que merecen una reflexión. Uno está expresado ya en el resumen inicial del trabajo seminal de Yamanaka (Takahashi y Yamanaka, 2006), en el cual se afirma que el debate sobre el parecido entre las iPS y las células pluripotenciales sacadas de embriones ha de ser conducido desde la ciencia y no desde la política o la economía.

Un segundo punto se refiere a la creatividad de la investigación científica. En momentos como estos, de una confrontación de tal magnitud y con intereses de todo tipo, la ciencia sale a flote cuando aparece un científico que ofrece un cambio de paradigma. Esta creatividad exige del investigador un profundo sentido de la libertad frente a intereses extracientíficos.

### 3. LA BIOÉTICA EN LA DÉCADA DE LAS CÉLULAS TRONCALES EMBRIONARIAS (1998-2008)

La racionalidad de la investigación científico-técnica exige una acertada elección de los materiales de partida, especialmente cuando dicha investigación se halla ante el inicio de un nuevo abordaje a un problema. En nuestro caso, aparecieron dos estrategias generales, cada una de ellas basada en un tipo de material de partida. La primera optó por emplear células troncales provenientes de embriones, para tratar de diferenciarlas controlando su proliferación; la segunda utilizó células troncales provenientes de tejidos adultos -células somáticas- para tratar de desdiferenciarlas, de rejuvenecerlas, a fin de que se multipliquen, y de diferenciarlas de nuevo hasta a un estadio adecuado para la acción terapéutica buscada y que de suyo poseen.

De la naturaleza de los materiales de partida dependerá, a su vez, la tecnología que se deberá aplicar para alcanzar el objetivo terapéutico que se persigue. No será lo mismo basar la terapia en una célula embrionaria, que no es compatible inmunológicamente con el paciente, que rejuvenecer células somáticas procedentes del propio paciente. Como muestra la experiencia, existen dificultades comunes pero del punto de partida depende que se encuentren soluciones terapéuticas sólidas y reales. En ambos casos, ha de estar presente un control adecuado, de forma que no se transformen en células tumorales. En ambos casos, es preciso trabajar para la obtención de conocimientos básicos de biología molecular, genética y biología del desarrollo que están aún fase incipiente: como por ejemplo los conocimientos sobre los procesos que median la plasticidad celular, sobre la reprogramación celular por transferencia nuclear, sobre los factores de transcripción y su función reguladora, o sobre los factores de reprogramación.

Hasta aquí las dificultades comunes. Las diferencias, en cambio, afectan a la propia racionalidad de la investigación. Y la investigación científica posee una racionalidad tan fuerte que, cuando se respeta, arrastra consigo la racionalidad ética, sin necesidad de añadidos, al margen de que la sociología de la ciencia pueda detectar otros criterios de influencia en el avance científico. Es evidente que elegir como material de partida para la investigación embriones humanos, obtenidos por las técnicas de fecundación *in vitro*, para derivar de ellos células troncales, obligaba a atravesar desde el principio un límite que muchos científicos -y una buena parte de la sociedad- no estaban dispuestos a sobrepasar. He analizado el debate durante el tiempo en que se produ-

jo, poniendo de manifiesto las presiones ideológicas y economicistas, así como los intereses políticos que han acompañado este capítulo de la ciencia (López Moratalla, 2004; López Moratalla, 2005; López Moratalla, 2007; López Moratalla, 2009).

Se ha dicho, y con acierto (Pera, 2011), que la cuestión de las células madre derivadas de los embriones humanos no ocupará más que a lo sumo una nota a pie de página en la historia de la ciencia. Antes de recurrir a los embriones humanos se hubieran usado los de ratón, como prevén los protocolos científicos, ese capítulo podría haber ocupado otro lugar. Posiblemente, en ese caso, tampoco se hubiera producido un fraude como el de la supuesta clonación terapéutica, protagonizado por el surcoreano Woo-Suk Hwang durante los años 2004 a 2006, y cuyos colaboradores norteamericanos lograron eludir.

No es un tema aislado este de la clonación: la línea de investigación con células embrionarias requirió desde el principio el uso de la técnica de transferencia nuclear para obtener embriones “a la carta”, de los cuales extraer células pluripotenciales. Quizá lo más grotesco del fraude no fue la ignorancia del protagonista sino la pretensión de los interesados en la clonación de que solo a ellos se les permitiera intervenir para desenmascarar los resultados publicados.

Aun en la década siguiente, se han dado intentos de justificar la aplicación de una tecnología (Tachibana *et al.*, 2013) que, como evidencian los conocimientos disponibles y los límites de la biología del desarrollo, no permite llevar a término la supuesta clonación terapéutica. Estos desajustes se deben posiblemente a que la biotecnología se ha vuelto muy sofisticada, y depende económicamente de intereses empresariales e industriales, lo cual hace a veces que la investigación quede sesgada por la lógica del mercado y por los conflictos de intereses que limitan con demasiada frecuencia la libertad del científico (Petryna, 2011). De hecho, en 2006, las políticas científicas de algunos países, así como las líneas editoriales de algunas revistas especializadas, estaban marcadas por la promesa de bancos mundiales de células troncales para la investigación y terapia de cualquier tipo de enfermedad y adaptadas a cada paciente.

#### 4. LAS RAZONES DEL FRACASO DE LAS CÉLULAS PROCEDENTES DE EMBRIONES

Cuando muchos países se preparaban para legislar sobre las técnicas de reproducción asistida, sobre la experimentación con embriones y sobre las células troncales procedentes de embriones, se generó una serie

de argumentos con el objetivo de debilitar el estatuto ético del embrión humano. Argumentos que no prueban lo que afirman (Herranz, 2013). Y lo que afirman es, en resumen, esto: *a)* la irrelevancia de la fecundación; *b)* la inexistencia del embrión en las primeras fases del desarrollo; *c)* la gemelación monocigótica como fisión del embrión; *d)* la formación de quimeras tetragaméticas; *e)* la totipotencialidad de los blastómeros. Dichos argumentos constituyen un ejemplo paradigmático de cómo una biología débil lleva necesariamente a una bioética engañosa. Aunque esta concepción ficticia del embrión estaba siendo negada ya entonces por la biología del desarrollo, por la genética y por la biología molecular, la presión ideológica y económica había logrado que en colectivos de investigación y atención médica se estableciesen estas nociones como la medida de muchas decisiones, y en concreto como el criterio para la destrucción de embriones orientada a la obtención de células troncales.

Efectivamente, la idea ficticia de lo que es un embrión falsea la naturaleza de una célula embrionaria. La célula embrionaria *no* es totipotencial, y su pluripotencialidad -o capacidad de diferenciarse en células de cualquiera de las tres capas germinales embrionarias- *no* es controlable *in vitro*. Las células procedentes de embriones carecen, *in vitro*, de estabilidad epigenética (Rugg-Gunn, Ferguson-Smith y Pedersen, 2007): los mecanismos que controlan la diferenciación *in vivo* por cambio en la estructura de la cromatina no son los mismos *in vitro* (Sims y Reinberg, 2009).

La clonación terapéutica buscaba la obtención de blastocistos genéticamente idénticos a partir de una célula somática de una persona con enfermedad degenerativa o crónica, y ello mediante el uso de las técnicas de transferencia nuclear (Gurdon, 1962). La hipótesis planteada era que el citoplasma de los óvulos sería capaz de reprogramar los núcleos de las células somáticas, con lo que se lograrían células pluripotenciales a partir de los blastocistos obtenidos por transferencia nuclear. La mayoría de los investigadores reconocen que en el año 2003 no se tenía conocimiento real de las causas del fallo en los resultados de la transferencia nuclear (Gurdon, Byrne y Simonsson, 2003). Como habitualmente ocurre, estos trabajos permitieron descubrir nuevos factores de transcripción cuyo conocimiento ha resultado de gran valor.

No obstante, el fracaso del uso terapéutico de células procedentes de embriones, así como de la clonación terapéutica, es un fracaso ético, provocado por la aceptación de las falacias, convertidas en dogmas científicos, sobre la carencia de carácter individual del

embrión. En efecto, las células embrionarias aisladas de la unidad del individuo carecen de control y, por tanto, de utilidad terapéutica. Por añadidura, toda terapia invasiva que supone la destrucción de un ser vivo requiere una fuerte justificación, aunque el fin sea en última instancia terapéutico. Se suman además las consecuencias negativas para la salud de las mujeres donantes, así como su exposición al mercado de comercialización de material humano que facilita los ovocitos destinados a la clonación terapéutica.

La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó en los Estados Unidos en 2009 el primer ensayo clínico con derivados de células troncales embrionarias humanas. Este estudio debía demostrar la seguridad y la eficacia de la inyección en pacientes con lesión aguda de la médula espinal de células progenitoras de oligodendrocitos. Estas células se obtenían a partir de la diferenciación en el laboratorio de células troncales embrionarias humanas (Philonenko, Shutova, Chestkov, Lagarkova y Kiselev, 2011). La compañía biotecnológica Geron anunció algún tiempo después que abandonaba por motivos financieros el único ensayo clínico con células embrionarias, para poder centrarse en medicamentos para el cáncer.

Una querrela interpuesta ante el Tribunal Supremo Europeo por *Greenpeace* de Alemania, en contra de la posibilidad de patentar líneas celulares de origen embrionario, desembocó en la prohibición de dichas patentes, en conformidad con la dignidad del embrión humano. Pero, aun en 2014, y a pesar de los escasos resultados obtenidos, la revista *The Lancet* publicó un artículo (Schwartz *et al.*, 2014) sobre el uso de células embrionarias para tratar pacientes con degeneración o con distrofia macular.

## 5. LA ERA DE LAS CÉLULAS CON PLURIPOTENCIALIDAD INDUCIDA (IPS)

A finales de 2007 el investigador japonés Shinya Yamanaka publicó un trabajo donde presentaba los resultados de la inducción al estado de pluripotencialidad, mediante la reprogramación genética, de fibroblastos de la piel de la cara de una mujer de 36 años (Takahashi *et al.*, 2007). Este trabajo, que fue recibido con asombro y admiración por gran parte de la comunidad científica, significó una aportación definitiva a la investigación con células troncales (Zacharias, Nelson, Mueller y Hook, 2011). Además, a partir de ahí, se haría muy difícil justificar la investigación con células procedentes de embriones.

De hecho, no fue casual que la revista *Science* hiciera coincidir la publicación del trabajo de Yamanaka

con la publicación de un trabajo, en la misma línea y con resultados similares, de James Thomson (Junying *et al.*, 2007), con la pretensión de presentarle como uno de los precursores de las iPS. Sin embargo, ya en el año 2006 Yamanaka había publicado un trabajo en el que mostraba los mismos resultados con células de ratón, dejando claro ante la ciencia los fundamentos de sus resultados y la prioridad en el descubrimiento (Takahashi y Yamanaka, 2006).

Durante años la estrategia para el descredito de las iPS ha consistido en confrontarlas con las células obtenidas por las técnicas de transferencia nuclear, exagerar sus defectos y exigir que los trabajos con células iPS tuvieran obligatoriamente que usar como control último y *estándar dorado* (*gold standard*) las células procedentes de embriones.

Desde el inicio, Yamanaka dividió las posibilidades de aplicación clínica de las iPS en aplicaciones para la medicina regenerativa y aplicaciones *in vitro*. Hasta el momento se han conocido tres áreas de aplicación clínica de las iPS: terapias de sustitución celular, modelaje de enfermedades para el descubrimiento de drogas específicas y toxicología y farmacología predictiva (Yamanaka, 2010).

Es posible lograr iPS a partir de diversos tejidos, incluso de donantes enfermos -por ejemplo, de pacientes con atrofia muscular (Ebert *et al.*, 2009)-, lo que aporta un material de enorme valor para conocer los mecanismos moleculares de diversas enfermedades y para diseñar y probar terapias y fármacos con modelos celulares humanos (Yamanaka y Blau, 2010). La necesidad de modelos humanos es evidente, y los primeros modelos conseguidos han sido adipocitos (Taura *et al.*, 2009) y cardiomiocitos (Zhang *et al.*, 2009).

Por otra parte, la investigación en células iPS ha inspirado nuevos abordajes y se han creado nuevos paradigmas para la terapia regenerativa. Nada más conocerse la reprogramación de células de adulto, Rudolf Janisch, con su profundo conocimiento de la clonación en ratón, pudo comprobar que, al menos en ratón, las iPS propias podían ser utilizadas para curar una anemia (Hanna *et al.*, 2007). Posteriormente, se han hecho otros progresos hacia el uso de iPS en medicina regenerativa humana.

A su vez, Douglas Melton, de la Universidad de Harvard, ha avanzado hacia una terapia regenerativa espectacular: la reprogramación *in vivo*. Creó un sistema de trazado de las células que le ha permitido generar *in vivo* por trans-diferenciación, células capaces de convertirse en productoras de insulina en los ratones



(Zhou, Brown, Kanarek, Rajagopal y Melton, 2008). A comienzos de 2016, ya se ha hecho evidente tanto que el descubrimiento de las células iPS cambió el campo de la medicina regenerativa como que inspiró el desarrollo tecnológico de reprogramación celular directa. De hecho, la reprogramación directa ha demostrado ser eficaz para una amplia gama de tipos celulares. Las células somáticas son más plásticas de lo previsto, y los factores de transcripción, los micro-RNAs, factores epigenéticos, así como el microambiente celular, son importantes para especificar el destino celular. En marcha está (Sadahiro, Yamanaka y Ieda, 2015) la reprogramación *in situ* de fibroblastos cardíacos como un nuevo método para regenerar el miocardio dañado. Los conocimientos del proceso de desdiferenciación-rediferenciación a través de la reprogramación al estado pluripotencial ayudarán, sin duda, a la reprogramación directa *in situ*, probablemente el mejor sistema para la medicina regenerativa.

## 6. LA CREATIVIDAD EN LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

El pensamiento creativo es fundamental, no solo para las artes, sino también para las ciencias. Yamanaka no se quedó en una crítica al abordaje que estaba planteado, y que había sido patrocinado por intereses ideológicos y economicistas, sino que tomó una decisión: no usar ni embriones, ni óvulos humanos como materiales de experimentación (Yamanaka, 2009a). Los embriones son seres humanos, y los óvulos, un peculiar tipo celular que transporta la herencia genética cuya obtención requiere manipulación de la endocrinología femenina. Esta decisión le impulsó a crear y configurar un sistema alternativo que pudiera conducir, andando el tiempo, a una terapia real.

Hay etapas en las diversas áreas científicas en las que la investigación es repetitiva, confirmadora de resultados, una mera aplicación de las mismas técnicas a otras materias similares... La comunidad científica parece descansar entonces en una especie de burocracia, como si dispusiera de una especie de cerebro colectivo. Afortunadamente, la mente es atributo de la persona y la persona puede liberarse de la subordinación a las opiniones y deseos de los otros. Para ello es imprescindible atreverse a pensar.

Las neurociencias actuales (Beatty, Benedek, Silvia y Schacter, 2016) han encontrado el *quid* que subyace al pensamiento creativo. Dos redes cerebrales cooperan dinámicamente y de forma antagónica. La *red por defecto*, o en estado de reposo, mantiene la actividad mental centrada hacia dentro cuando no hacemos

nada, no pensamos en nada. En ese estado, la mente errante autogenera pensamientos, hace simulaciones mentales y maquina con el futuro. Echar las redes lejos para recoger nuevos datos e imaginar modelos es esencial para el avance de la ciencia, así como la visión de futuro, ya que la ciencia es progresiva y la vista ha de proyectarse a horizontes a largo plazo.

Las funciones estratégicas de la otra red, la *red de control ejecutivo*, se integran para apoyar procesos cognitivos complejos, en particular los dirigidos a un objetivo, como el de generar un nuevo paradigma. La cognición creativa se entiende, así, como un conjunto de procesos cognitivos que apoyan la generación de ideas nuevas y útiles.

En Yamanaka se da una motivación fuerte para inventar un punto de partida que marca la racionalidad del camino en el que dejar a la mente vagar. Es importante para él no olvidar que los procesos fisiológicos ocurren en la unidad de un organismo. Dará la vuelta al planteamiento en boga al observar cómo se pierde *in vitro* algo que de forma natural se ha adquirido con el desarrollo vital. Tratar de que unas células adquieran *in vitro* funciones o propiedades para cuyo desarrollo se necesita el nicho natural en que están situadas en el organismo completo es un sistema que ya nace deficiente.

Una clave imprescindible es siempre conocer, para imitar, lo que ocurre de forma natural. La lógica de la vida indica que el organismo está muy bien hecho y que, por tanto, la curación debería conllevar el mínimo posible de destrucción o invasión. La lógica de la investigación científica, y la experiencia acumulada a lo largo de generaciones de brillantes investigadores, aportan siempre las vías para escoger la alternativa no destructiva, la que menos invada el organismo, la más parecida a la vía natural.

Se requieren controles interiores que encaucen estratégicamente la mente, para lo cual resulta imprescindible el conocimiento profundo de las investigaciones realizadas previamente por otros sobre los procesos reversibles y los irreversibles en el desarrollo orgánico. Es preciso también, antes de emprender investigaciones en humanos, agotar las posibilidades que ofrecen las pruebas en animales, tanto para los ensayos de nuevas terapias como para conocer el funcionamiento natural.

Una gran cantidad de conocimientos, extrapolables en su mayoría a las células humanas, se puede alcanzar mediante experimentos con ratones y permite comparar así las células embrionarias con las iPS. Lo

que se aprenda así acerca de los marcadores y de los mecanismos de diferenciación en el desarrollo embrionario guiará la investigación sobre las iPS humanas y su diferenciación. Para estas comprobaciones no se requiere la obtención de células pluripotenciales de embriones humanos, ni siquiera su uso directo como controles.

La creatividad científica de Yamanaka es la que ha hecho posible, junto con el trabajo de su equipo, una proeza obtenida en 2009 gracias a una original estrategia (Aiba *et al.*, 2009): encontraron los marcadores biológicos de las etapas de diferenciación durante el desarrollo embrionario del ratón. Ello permite averiguar en qué estado de diferenciación se halla cada célula.

El objetivo de toda esta línea de investigación consiste en lograr para las células de adulto un alto nivel de pluripotencialidad, pues la función natural de las células pluripotenciales es la de regenerar lo alterado, y deben ser en consecuencia la base fundamental de las terapias. Sin embargo, generalmente estas células son escasas en el organismo y crecen poco *in vitro* (Yamanaka, 2009b). Se trata, por tanto, de rejuvenecer células diferenciadas. Pero no es necesario llevarlas al estado embrionario. Por tanto, no se necesita que se parezcan tanto a las derivadas de embriones como muchos quieren exigir.

En el momento en que comenzó su estudio, se conocían unos 24 factores de la pluripotencialidad. Pero hacía falta describir los procesos de transcripción de los genes de la pluripotencialidad, así como diseñar un procesamiento que permitiera seleccionar los factores indispensables para lograr la pluripotencialidad. Ciertamente, el trabajo de aislar y de caracterizar las iPS de fibroblastos de ratón no nos asegura el conocimiento de los mecanismos para derivar iPS a partir de células somáticas humanas. No obstante, una vez que se definieron los cuatro factores inductores (Oct 4, Klf4, Sox2, c-Myc) de la pluripotencialidad, la posibilidad de probarlos en células humanas era solo cuestión de tiempo. De hecho, en poco más de un año, varios grupos de investigadores redefinieron la metodología en ratones y extendieron la reprogramación a las células humanas (Daley, 2010).

La técnica es sencilla y multitud de laboratorios se han lanzado a aplicarla. Yamanaka no rehúye el esfuerzo de promover el análisis comparativo entre las iPS obtenidas por diversos métodos y en diversos laboratorios. De esta forma, se puede establecer cuáles son las líneas que aseguran la diferenciación

total, así como avanzar en su uso en medicina regenerativa. Se trata de evaluar la efectividad y seguridad de los miles de clones y subclones de iPS, generados por los diferentes sistemas técnicos que se vienen utilizando.

Desde el inicio aparecieron dudas razonables sobre las posibles aplicaciones de las iPS a la medicina. En primer lugar, no es muy eficaz el proceso de obtención. Yamanaka ha estudiado los porqués, y ha entrado en el complejísimo análisis necesario para diferenciarlas una vez que han sido rejuvenecidas hasta el estadio de pluripotencialidad. Y desde ahí ha procedido hacia el objetivo final: hacerlas crecer y diferenciarlas *in vivo*.

Sin embargo, y aunque no se logre completar todo el proceso, ya hay una primera aplicación a corto plazo. Para la biomedicina ha sido de especial interés el hecho de que se haya logrado inducir pluripotencialidad en células somáticas procedentes de pacientes (Park *et al.*, 2008) afectados por dolencias de origen genético y por enfermedades degenerativas. Esta posibilidad aporta un material insustituible para investigar los mecanismos moleculares, así como para diseñar y probar terapias y fármacos.

En 2012 se logró, además, una nueva estrategia de gran interés para reprogramar fibroblastos cardíacos *in vivo* mediante terapia genética (Yoshida y Yamanaka, 2012). Como es conocido, la enfermedad cardíaca es la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, y los enfoques terapéuticos actuales para la insuficiencia cardíaca son limitados debido a que los cardiomiocitos postnatales tienen poca capacidad regenerativa. Se había tratado de incorporar por ingeniería genética el factor de crecimiento endotelial vascular (Losordo *et al.* 1998), que induce angiogénesis (Isner *et al.* 1996), pero sin éxito. También se había intentado incorporar la ATPasa dependiente de calcio del retículo sarcoplásmico, que mejora el manejo del calcio en los cardiomiocitos (Jessup *et al.* 2011). Una nueva estrategia consiste en restaurar el número de las células diana por conversión directa de otros tipos de células. Dos grupos informaron a principios del 2012 de la conversión *in vivo* de los fibroblastos cardíacos en miocitos (Qian *et al.*, 2012). Lo hicieron por introducción de un combinado de genes de los factores adecuados. Y posteriormente se publicó otro conjunto de genes que permiten a los fibroblastos convertirse *in vivo* en cardiomiocitos más maduros (Inagawa *et al.* 2012). Queda mucho por mejorar en esta técnica pero el panorama de la reprogramación *in vivo* empieza a dilatarse.

Y otro aspecto que no podemos obviar es el de los bancos de células pluripotenciales. Preparar para cada paciente unas células concretas a partir del rejuvenecimiento de las suyas es largo, laborioso y costoso. Es necesario lograr un mejor sistema de suministro de células pluripotenciales, capaces de diferenciarse en cualquiera de los tipos que forman el cuerpo humano y que no sean rechazadas inmunológicamente por el paciente. El gobierno japonés aprobó a Yamanaka un sueño largamente acariciado por él: la creación de líneas celulares, para su uso en medicina, a partir de miles de muestras de sangre de cordón umbilical (Cyranoski, 2012). Se trata de crear, para el 2020, un conjunto estándar de 75 líneas de células iPS, que son suficientes como para poder ser toleradas sin rechazo por el 80% de la población japonesa. Necesitará muestras de unas 64.000 personas para encontrar los perfiles inmunológicos que cubran a la mayoría de la población. Utilizando muestras de sangre de los ocho bancos de sangre de cordón de Japón, inútiles para otros procedimientos médicos, tendría ya unas 29.000 muestras procesadas. La diversidad genética en Japón es relativamente baja y se necesitan menos muestras que en otros países para abarcar los perfiles inmunológicos de la mayor parte de la población. La estrategia propuesta por Yamanaka sería, por lo tanto, más difícil de implementar en otros países. De hecho, la mayoría de los bancos iPS de otros países se especializan en células de enfermos destinadas a la investigación.

Las líneas abiertas por el premio Nobel japonés han atraído a otros muchos investigadores pero, precisamente porque la frontera entre investigación pura y aplicada es con frecuencia poco nítida, Yamanaka no ha querido rehuir su propia responsabilidad sobre las aplicaciones que pudiesen derivarse de sus descubrimientos. No se ha conformado con contemplar simplemente cómo las aplicaciones son llevadas a cabo por otros colegas, pues la tecnología derivada del conocimiento es siempre ambivalente: puede emplearse en más de una dirección.

No es muy frecuente que un investigador alerte de los riesgos y exija una moratoria para el uso de sus propios descubrimientos. Yamanaka lo ha hecho, sobre todo por lo que se refiere a la tentación de usar las iPS humanas para la creación *in vitro* de células germinales susceptibles de ser destinadas a la procreación. De estas células se podrían derivar gametos utilizables para tratamientos de infertilidad o incluso para hacer quimeras humanas mediante la incorporación de iPS de un adulto a un blastocisto obtenido *in vitro*. Desde el primer momento previno a las autoridades de

su país para que estas células no pudieran ser usadas con fines reproductivos. Él mismo asumió la dirección ética del grupo regulador del gobierno de su país. El ministro de Ciencia japonés envió, en 2007, a todas las universidades y centros de investigación una notificación que específicamente prohíbe «la implantación de embriones producidos a partir de las iPS en úteros humanos o de animales, la producción de un individuo a partir de iPS, la introducción de células iPS en un embrión o un feto y la producción de células germinales desde iPS» (Kawakami, Sipp y Kato, 2010). Posteriormente, en 2010, se revisó la prohibición y se establecieron directrices adicionales. Se permite la investigación relacionada con la diferenciación de las células germinales, los mecanismos del desarrollo y la regeneración y los procedimientos de diagnóstico y de prevención. Sin embargo, la fertilización a través de los gametos derivados de las células troncales pluripotentes sigue prohibida.

La infertilidad o la esterilidad causada por la alteración o la ausencia de células germinales siguen siendo, en gran medida, incurables. Para el estudio de los mecanismos moleculares que la originan, así como para el desarrollo de fármacos destinados a su tratamiento, se requieren células germinales humanas. Consciente de ello, en 2012 un equipo liderado por Yamanaka consiguió presentar un modelo de enfermedad consistente en la producción de células germinales por inducción de pluripotencialidad a partir de células somáticas del paciente (Hayashi, Saitou y Yamanaka, 2012).

Por último, permítaseme un breve comentario sobre un aspecto de especial responsabilidad en la investigación biomédica: la divulgación de los resultados. Cualquier noticia sobre un avance terapéutico tiene gran impacto social en un doble sentido. Por una parte, con la publicación de los resultados se busca obtener financiación. Por otra, una difusión sin el rigor que supone el paso por la comunidad científica crea necesariamente expectativas falsas en el paciente y en las familias. En este sentido, Yamanaka y su equipo se han preocupado siempre de custodiar la difusión de los resultados de sus investigaciones hasta el momento apropiado, señalando que los resultados médicos obtenidos hasta el momento siguen siendo muy discretos y que cualquier aplicación terapéutica no se prevé al menos en un lustro. Podemos decir, en suma, que este grupo de investigadores constituye hoy día un referente ético. No es ajeno a ello el empleo habitual que hacen del lema *podemos estar equivocados*.



## BIBLIOGRAFÍA

- Aiba, K., Nedorezov, T., Piao, Y., Nishiya-  
ma, A., Matoba, R., Sharova, L. V. [...] y Ko, M. S. (2009). Defining Developmental Potency and Cell Lineage Trajectories by Expression Profiling of Differentiating Mouse Embryonic Stem Cells. *DNA Research*, 16 (1), pp. 73-80. <https://doi.org/10.1093/dnares/dsn035>
- Beaty R. E., Benedek, M., Silvia, P. J. y Schacter D. L. (2016). Creative Cognition and Brain Network Dynamics. *Trends in Cognitive Sciences*, 20 (2), pp. 87-95. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.10.004>
- Cyranoski, D. (2012). Stem-cell pioneer banks on future therapies. *Nature News*, 488 (7410), 139. <https://doi.org/10.1038/488139a>
- Daley, G. (2010). Stem cells: roadmap to the clinic. *The Journal of Clinical Investigation*, 120 (1), pp. 8-10. <https://doi.org/10.1172/JCI41801>
- Ebert, A. D., Yu, J., Rose, F. F., Mattis, V. B., Lorson, C. L., Thomson, J. A. Y Svendsen, C. N. (2009). Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient. *Nature*, 457 (7227), pp. 51-61. <https://doi.org/10.1038/nature07677>
- Gurdon, J. B. (1962). The transplantation of nuclei between two species of *Xenopus*. *Developmental Biology*, 5 (1), pp. 68-83. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(62\)90004-0](https://doi.org/10.1016/0012-1606(62)90004-0)
- Gurdon, J., Byrne, J. A. y Simonsson, S. (2003). Nuclear reprogramming and stem cell creation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100 (suppl. 1), pp. 11819-11822. <https://doi.org/10.1073/pnas.1834207100>
- Hanna, J., Wernig, M., Markoulaki, S., Sun, C.W., Meissner, A., Cassady, J. P. [...] Jaenisch, R. (2007). Treatment of Sick Cell Anemia Mouse Model with iPS Cells Generated from Autologous Skin. *Science*, 318 (5858), pp. 1920-1923. <https://doi.org/10.1126/science.1152092>
- Hayashi, Y., Saitou, M. y Yamanaka, S. (2012). Germline development from human pluripotent stem cells toward disease modeling of infertility. *Fertility and Sterility*, 97 (6), pp. 1250-1259. <https://doi.org/10.1016/j.fertstert.2012.04.037>
- Herranz, G. (2013). The timing of monozygotic twinning: a criticism of the common model. *Zygote*, 21 (3), pp. 1-14.
- Inagawa, K., Miyamoto, K., Yamakawa, H., Muraoka, N., Sadahiro T, Umei, T. [...] y Kurihara, C. (2012). Induction of cardiomyocyte-like cells in infarct hearts by gene transfer of Gata4, Mef2c, and Tbx5. *Circulation Research*, 111 (9), pp. 1147-1156. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.271148>
- Isner, J. M., Pieczek, A., Schainfeld, R., Blair, R., Haley, L. Asahara, T. [...] Symes, J. F. (1996). Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischaemic limb. *The Lancet*, 348 (9024), pp. 370-374. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)03361-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)03361-2)
- Jessup, M., Greenberg, B., Mancini, D., Cappola, T., Pauly, D. F., Jaski, B. [...] y Hajjar, R. J. (2011). Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID). A Phase 2 Trial of Intracoronary Gene Therapy of Sarcoplasmic Reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase in Patients with Advanced Heart Failure. *Circulation*, 124 (3), pp. 304-313. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.022889>
- Junying, Y., Vodyanik, M. A., Smuga-Otto, K., Antosiewicz-Bourget, J., Frane, J. L., Tian, S. [...] y Thomson, J. A. (2007). Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Somatic Cells. *Science*, 318 (5858), pp. 1917-1920. <https://doi.org/10.1126/science.1151526>
- Kawakami, M., Sipp, D. y Kato, K. (2010). Regulatory Impacts on Stem Cell Research in Japan. *Cell Stem Cell*, 6 (5), pp. 415-418. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.04.010>
- López Moratalla, N. (2004). Uso terapéutico con células troncales humanas: racionalidad científica. *Cuadernos de Bioética*, 53, pp. 77-97.
- López Moratalla, N. (2005). El lobby de las células embrionarias. Telón de fondo del fraude de la clonación. *Cuadernos de Bioética*, 58, pp. 419-439.
- López Moratalla, N. (2007). Células troncales rejuvenecidas y el final de la clonación. *Cuadernos de Bioética*, 64, pp. 387-392.
- López Moratalla, N. (2009). ¿Resucitan al inicio del 2009 las células troncales procedentes de embriones? *Cuadernos de Bioética*, 70, pp. 471-486.
- Losordo, D. W., Vale, P. R., Symes, J. F., Dunnington, C. H., Esakof, D. D., Maysky, M. [...] e Isner, J. M. (1998). Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical results with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy for myocardial ischemia. *Circulation*, 98 (25), pp. 2800-2804. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.25.2800>
- Park, I. H., Arora, N., Huo, H., Maherali, N., Ahfeldt, T., Shimamura, A. [...] y Daley, G. Q. (2008). Disease-Specific Induced Pluripotent Stem Cells. *Cell*, 134 (5), pp. 877-886. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.07.041>
- Pera, M. F. (2011). Stem cells: The dark side of induced pluripotency. *Nature*, 471 (7336), pp. 46-47. <https://doi.org/10.1038/471046a>
- Petryna, A. (2011). The Competitive Logic of Global Clinical Trials. *Social Research. An International Quarterly*, 78 (3), pp. 949-974.
- Philonenko, E. S., Shutova, M. V., Chestkov, I. V., Lagarkova, M. A. y Kiselev, S. L. (2011). Current Progress and Potential Practical Application for Human Pluripotent Stem Cells. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 292, pp. 153-196. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386033-0.00004-9>
- Qian, L., Huang, Y., Spencer, C. I., Foley, A., Vedantham, V., Liu, L. [...] y Srivastava, D. (2012). *In vivo* reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. *Nature*, 485 (7400), pp. 593-598. <https://doi.org/10.1038/nature11044>
- Rugg-Gunn, P. J., Ferguson-Smith, A. C. y Pedersen, R. A. (2007). Status of genomic imprinting in human embryonic stem cells as revealed by a large cohort of independently derived and maintained lines. *Human Molecular Genetics*, 16 (R2), pp. R243-R251. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm245>
- Sadahiro, T., Yamanaka, S. y Ieda, M. (2015). Direct Cardiac Reprogramming: Progress and Challenges in Basic Biology and Clinical Applications. *Circulation Research*, 116 (8), pp. 1378-1391. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305374>
- Schwartz, S. D., Regillo, C. D., Lam, B. L., Elliott, D., Rosenfeld, P. J., Gregori,

- N. Z. [...] Maguire, J. (2014). Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *The Lancet*, 385 (9967), pp. 509-516. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61376-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61376-3)
- Sims, R. J. y Reinberg, D. (2009). Stem cells: Escaping fates with open states. *Nature*, 460 (7257), pp. 802-803. <https://doi.org/10.1038/460802a>
- Tachibana, M., Amato, P., Sparman, M., Gutierrez, N. M., Tippner-Hedges, R., Ma, H. [...] y Masterson, K. (2013). Human Embryonic Stem Cells Derived by Somatic Cell Nuclear Transfer. *Cell*, 153 (6), pp. 1228-1238. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.006>
- Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K. y Yamanaka, S. (2007). Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell*, 131 (5), pp. 861-872. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019>
- Takahashi, K. y Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126 (4), pp. 663-676. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
- Taura, D., Noguchi, M., Sone, M., Hosoda, K., Mori, E., Okada, Y. [...] y Sonoyama, T. (2009). Adipogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells: Comparison with that of human embryonic stem cells. *FEBS Letters*, 583 (6), pp. 1029-1033. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.02.031>
- Yamanaka, S. (2009a). A Fresh Look at iPS Cells. *Cell*, 137 (1), pp. 13-17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.03.034>
- Yamanaka, S. (2009b). Elite and stochastic models for induced pluripotent stem cell generation. *Nature*, 460 (7251), pp. 49-52. <https://doi.org/10.1038/nature08180>
- Yamanaka, S. (2010). Patient-Specific Pluripotent Stem Cells Become Even More Accessible. *Cell Stem Cell*, 7 (1), pp. 1-2. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.06.009>
- Yamanaka, S. y Blau, H. M. (2010). Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. *Nature*, 465 (7299), pp. 704-712. <https://doi.org/10.1038/nature09229>
- Yoshida, Y. y Yamanaka, S. (2012). An Emerging Strategy of Gene Therapy for Cardiac Disease. *Circulation Research*, 111 (9), pp. 1108-1110. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.278820>
- Zacharias, D. G., Nelson, T. J., Mueller, P. S. y Hook, C. (2011). The science and ethics of induced pluripotency: what will become of embryonic stem cells? *Mayo Clinic Proceedings*, 86 (7), pp. 634-640. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0054>
- Zhang, J., Wilson, G. F., Soerens, A. G., Koonce, C. H., Yu, J., Palecek, S. P. [...] y Kamp, T. J. (2009). Functional Cardiomyocytes Derived From Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Circulation Research*, 104 (4), pp. e30-e41. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.192237>
- Zhou, Q., Brown, J., Kanarek, A., Rajagopal, J. y Melton, D. A. (2008). *In vivo* reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to  $\beta$ -cells. *Nature*, 455 (7213), pp. 637-632. <https://doi.org/10.1038/nature07314>