

**DISCURSO DE RECEPCIÓN  
DEL ACADÉMICO ELECTO ILMO. SR. DR.  
D. Justo Aznar Lucea**

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN  
DEL ACADÉMICO NUMERARIO ILMO. SR. DR.  
D. José Viña Ribes**

*Leídos el 17 de junio de 2008*  
VALENCIA

**DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO**

**Ilmo. Sr. D. Justo Aznar Lucea**

**De las células madre a las células iPS. Un recorrido científico y ético apasionante**

EXCMO. SR. PRESIDENTE,  
EXCMOS. E ILMOS. SRS. ACADÉMICOS,  
SEÑORAS Y SEÑORES:

CUANDO A UNO SE LE ABRE EL PORTÓN del otoño de su vida, casi siempre las emociones prevalecen sobre la razón, el corazón se impone a la lógica y el agradecimiento adoba todos nuestros actos. Esto es lo que a mí me ocurre en este momento. Sólo deseo dar gracias. Gracias en primer lugar a la Academia y a cada uno de sus ilustres miembros, que han tenido la generosidad, sin duda desproporcionada, de proponerme para pertenecer a la misma, honor que agradezco en lo que vale. Gracias también a los académicos que directamente presentaron mi candidatura, Don Enrique Amat Aguirre, Don Jorge Comín Ferrer y Don José Luis Menezo Rozalén, el primero, por desgracia, recientemente fallecido, que aunque no dudo evaluaron mi currículo profesional y humano, estoy seguro que, sin duda, aún tuvieron más en cuenta mi sincera amistad hacia ellos. Si bien es cierto que habéis sido arriesgados en la elección, espero no defraudaros.

Es una loable costumbre de esta Corporación, que al ocupar un sillón de la Academia un nuevo inquilino, éste glose la figura de su predecesor. Esto yo no puedo hacerlo, pues el sillón de Biopatología es de nueva creación. Pero al hilo de esta tradición, no me resisto a recordar, aunque sea sucintamente, al que ha dejado, no solamente un sillón vacante, sino el recuerdo imborrable de una trayectoria profesional digna de todo encomio y una bonhomía que muy pocos logran alcanzar. Me estoy refiriendo, como todos ustedes ya intuyen, a Don Vicente Tormo Alfonso, anterior presidente de esta ilustre Corporación académica.

Fue Vicente Tormo una de las primeras personas que me ofreció su amistad humana y su apoyo profesional cuando regresé a Valencia, después de mi estancia en la Universidad de Navarra. Con él tuve la satisfacción de iniciar recorridos nuevos por senderos científicos que en aquel momento estaban escasamente explorados, en especial todo lo relacionado con la fisiopatología de la hemostasia y la trombosis en su relación con la enfermedad cardiovascular y más específicamente en su tratamiento por medio de la terapéutica anticoagulante. Juntos publicamos ocho trabajos científicos, en otras tantas revistas nacionales e internacionales, y uno de ellos, relacionado con el papel del sistema fibrinolítico en la patogenia del infarto de miocardio, publicado en el British Heart Journal, ha sido uno de nuestros trabajos más citados.

Desde esta tribuna quiero agradecer a Vicente Tormo su amistad humana y su estímulo y colaboración profesional y, aunque estoy seguro que ustedes valoran con qué afecto lo hago, lo que yo pueda decir de Vicente en este momento es irrelevante al lado de lo que él me dio.

Como ya he comentado anteriormente, la creación de este sillón de Biopatología me parece una iniciativa afortunada de la Academia, por lo que, sin duda, contribuirá a dignificar esta especialidad médica y a los biopatólogos en general.

Creo que no siempre la labor del médico del laboratorio de un hospital, lo que también hago extensivo a otros colegas de profesiones distintas que en ellos desarrollan su quehacer, ha sido justamente valorada. Sin duda, también a ello hemos colaborado los biopatólogos que desarrollamos nuestra acción profesional en los hospitales clínicos. Si nuestro quehacer se centrara únicamente en producir datos analíticos, labor cada vez más tecnificada por los ineludibles imperativos del desarrollo tecnológico, creo que por su simplicidad, esta labor profesional sería casi un insulto a la formación y a la mente de cualquier facultativo. Por el contrario, si nuestra labor se centrara, como así espero que sea, en una activa participación en el tratamiento de nuestros pacientes, a través de un profundo conocimiento de la fisiopatología de los distintos procesos clínicos, a la vez que a promover en nuestros hospitales el sustrato tecnológico y científico necesario para el mejor desarrollo de la investigación hospitalaria, creo que nuestra especialidad no solamente no es un insulto a la mente, sino que llega a ser un desafío, no siempre alcanzable, a la capacidad creadora de cualquier profesional de la medicina. Por ello, y por entender que este sillón de Biopatología ha sido creado para que esta especialidad médica pueda colaborar en plano de igualdad con las restantes especialidades clínicas al desarrollo de la ciencia, es por lo que en mi nombre, y estoy seguro que en el de la gran mayoría de los profesionales de los laboratorios clínicos, agradezco a esta Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana la creación de este sillón, a la vez que la exculpo por el atrevimiento de proponerme a mí para ocuparlo.

Quiero continuar con un recordatorio que implica el más profundo agradecimiento a algunas de aquellas personas que de una u otra forma han contribuido a conformar mi personalidad profesional y científica, posiblemente no tan digna como ellos hubieran deseado y que su categoría magisterial merecía, pero con seguridad mucho mejor de lo que sin ellos yo nunca hubiera podido lograr.

En primer lugar, a tres profesores de la Universidad de Navarra. Don Juan Jiménez Vargas, catedrático de Fisiología de esa Institución, director de mi tesis doctoral. El fue el que supo desarrollar en mí, joven investigador, el rigor científico que la investigación requiere. A Don Eduardo Ortiz de Ladázuri, catedrático de Medicina Interna, e inigualable maestro de la medicina más personalizada, quien me inculcó el prioritario amor a los enfermos que todo profesional de la medicina debe tener y finalmente, a Don Antonio López Borrasca, mi primer jefe, actual Catedrático de Hematología de la Facultad de Salamanca, que es quien en gran medida supo ilusionarme para vivir la gran aventura que la investigación supone. Difícil es que pueda agradecerles su magisterio y amistad.

Pero sin duda, es “mi” equipo del Centro de Investigación del Hospital Universitario La Fe de Valencia, y digo mío, aunque no sea por mi merecido, pues así lo siento, al que en el terreno investigador más debo. A ellos, Amparo Estellés, Francisco España, Edelmiro Réganon, María Teresa Santos, Juana Vallés, Virtudes Vila, Piedad Villa y Amparo Vayá, gracias de todo corazón.

También a mis padres, Justo y María, que supieron inculcarme dos valores fundamentales en la vida, el amor a la familia y el amor a Dios.

Igualmente a mis diez hijos, Arancha, Nuria, Justo, Marta, Ana, Vicente, Pablo, Juan, Belén y José, que son mi mejor fruto personal, y que han sabido soportar con amor filial inigualable todos mis defectos, que no son pocos.

Finalmente a Vicen, mi esposa, que como hace unos años escribía en un artículo publicado en un medio de comunicación de nuestra Comunidad, es el amor de mi vida. Vicen, se puede marchitar tu cuerpo, cosa que como todos ustedes pueden comprobar no ha ocurrido, pero no se marchita, nunca se marchitará, tu alma. Te sigo mirando con la misma mirada enamorada con que te vi por primera vez cuando tenías catorce años. Gracias por haberme dado tu vida, lo que sin duda, con mi amor a Dios, contigo compartido, es lo mejor que poseo. Un regalo absolutamente inmerecido.

De las células madre a las células iPS. Un recorrido científico y ético apasionante

## **Introducción**

Pocos temas en la medicina han suscitado en los últimos años tanto interés como los relacionados con las células madre, y esto no solamente entre los estudiosos de esta área médica sino también en la sociedad en general.

Por ello, cabe preguntarse al comienzo de este parlamento el por qué de este inusitado interés. A nuestro juicio varias son las razones aunque creo que podrían resumirse a cuatro:

- 1) porque su uso puede ser importante para diversos estudios biomédicos, especialmente aquellos relacionados con el mejor conocimiento de las primeras etapas del desarrollo del embrión humano, y para ser utilizadas como instrumento experimental con fines farmacológicos;
- 2) por sus hipotéticas aplicaciones terapéuticas en el seno de la denominada medicina regenerativa y reparadora;
- 3) por los importantes problemas éticos que su utilización conlleva, y finalmente,
- 4) por la posibilidad de rentabilizar económicamente su uso.

## **Células madre**

Pero ¿qué son las células madre? Las células madre, también denominadas células troncales, estaminales o en inglés células stem, “son células que tienen la capacidad, no solamente de poder cultivarse y reproducirse a sí mismas, sino también de generar células adultas de diferente progenie, es decir de diferentes tejidos” (Weissman 2002).

Las células madre pueden clasificarse según su potencialidad y según su origen. Según su potencialidad pueden ser:

- 1) totipotentes, que son aquellas capaces de formar células de todos los linajes del organismo. En los mamíferos solamente lo son el cigoto y las obtenidas a partir de los primeros blastómeros;
- 2) pluripotentes, aquellas otras de las que pueden derivarse células de todos los linajes del cuerpo, pero no de los tejidos necesarios para el desarrollo del trofoblasto, son las del embrión de más de 16 células hasta las de la masa granulosa interna del blastocisto, embrión de 60 a 200 células que prolonga su vida hasta aproximadamente el sexto u octavo día después de la fertilización, justo antes de la implantación en el útero, pues después el embrión se diferencia en sus tres capas germinales, cada una de las cuales está programada para generar tejidos u órganos concretos. A las líneas celulares obtenidas de la masa granulosa interna del blastocisto, son a las que se denominan células madre embrionarias;
- 3) multipotentes, son aquellas otras capaces de generar células de distintos tipos de un mismo tejido, como especialmente son las hematopoyéticas, y finalmente,
- 4) unipotentes, son las células madre adultas que producen células de un solo linaje, como son las espermatogonias generadoras de esperma (Jaenisch, 2008).

Por su origen pueden ser, células madre embrionarias o células madre de tejidos adultos.

La fuente de células madre embrionarias son los embriones, que se pueden obtener a partir:

- 1) de los sobrantes de fecundación in vitro;

2) de los generados por transferencia nuclear somática, la erróneamente denominada clonación terapéutica, o por partenogénesis a partir de ovocitos humanos.

Las células madre de tejidos adultos se pueden obtener:

- 1) de los diferentes tejidos adultos;
- 2) del cordón umbilical;
- 3) de la placenta;
- 4) de células madre germinales obtenidas de fetos abortados y
- 5) de teratocarcinomas o carcinomas, especialmente los testiculares.

En el momento actual la principal fuente de embriones para generar células madre son los congelados sobrantes de fecundación in vitro, de los que en España se calcula que pueden existir más de 200.000; 400.000 en Estados Unidos y más de 1 millón y medio en el conjunto mundial.

### **Transferencia nuclear somática**

Como se ha comentado una de las fuentes para obtener células madre es a partir de embriones generados por transferencia nuclear somática, la erróneamente denominada clonación terapéutica. Ésta esencialmente consiste en la transferencia del núcleo de una célula adulta a un ovocito enucleado, obteniéndose así un cigoto híbrido del material genético proporcionado por ambas fuentes celulares. Tras su constitución dicho ente biológico, por algunos denominado nuclóvulo o clonote, puede activarse y proseguir su desarrollo hasta blastocisto, y de su masa granulosa interna, como anteriormente se ha comentado, se pueden obtener las células necesarias para desarrollar, tras su cultivo, las células madre embrionarias.

### **Clonación animal**

Por tanto, para obtener células madre embrionarias, una posibilidad es clonar un animal o humano por transferencia nuclear somática, por lo que parece de interés realizar un breve resumen histórico de ambas clonaciones, la animal y la humana.

Según se recoge en Nature (Wadman, 2007) las primeras experiencias de clonación animal de las que existe referencia concreta parecen ser las propuestas por Hans Spemann, de la Universidad de Friburgo, en Alemania, realizadas en 1938. Posteriormente en 1952, Robert Briggs y Thomas King, de la Universidad de Filadelfia, clonaron ranas utilizando núcleos de ovocitos de ese mismo animal con células somáticas de renacuajos. Hasta 1984 no parecen existir nuevas aportaciones de interés en este apasionante campo de la biomedicina. Fue en ese año, cuando un grupo de investigadores chinos lograron clonar algunas carpas a partir de células de riñón. Hasta aquí lo que podría considerarse prehistoria de la clonación.

Debieron transcurrir 12 años más para que se produjera un verdadero avance en el campo de la clonación animal, al lograr investigadores del Instituto Rosling, de Edimburgo, clonar dos corderos, Megan y Morag, a partir de células madre embrionarias. Es decir, clonar el primer mamífero. Fue éste un paso crucial para poder llegar a la clonación de un mamífero a partir de células somáticas adultas, que es lo que se consiguió al año siguiente, 1997, por el mismo equipo, al producir la oveja Dolly.

Sin duda, el gran avance del equipo escocés dirigido por Ian Wilmut, fue poder reprogramar el núcleo de la célula adulta transferida, para llevarlo hasta un estado de indiferenciación adecuado, para que tras incluirlo en el citoplasma del correspondiente ovocito enucleado, así mismo de oveja, pudiera ser activado y evolucionar hasta un individuo adulto, la oveja Dolly.

En 1998, científicos de la Universidad de Hawai, comunicaron que habían clonado tres generaciones de ratones, a partir de núcleos de células adultas y ese mismo año investigadores japoneses consiguieron clonar 8 terneros, al igual que científicos neozelandeses anunciaron el nacimiento de Elsie, un clon creado a partir de una célula adulta del último ejemplar de una raza vacuna de las Islas Enderby, circunstancia ésta que avala la importancia que la transferencia nuclear somática puede tener para recuperar especies animales en fase de extinción e incluso para recuperar especies ya extinguidas. En el año 2000 la firma comercial PPL Therapeutics, de Escocia, comunica que ha clonado 5 cerdos, y dos años después, en el 2002, se clona, por investigadores de la Texas A&M, el primer gato (Shin, 2002). En 2003, investigadores italianos de la Universidad de Cremona anuncian la clonación del primer caballo, generado a partir de células adultas de piel (Galli, 2003), y también en ese mismo año se clona la primera mula (Woods, 2003), y la primera rata (Zhou, 2003), en este caso por científicos franceses y chinos.

Otro importante paso en la clonación animal se dio cuando en agosto de 2005 el equipo del coreano Woo Suk Hwang, el que el año anterior había anunciado haber clonado el primer ser humano, cosa que como se sabe resultó ser fraudulenta, anunció la clonación de un perro afgano, Snoopy (Lee, 2005), clonación que, dadas las reticencias científicas que el equipo de Hwang suscitaba, fue confirmada por la propia Universidad de Seul. Sin embargo, como ocurrió también en la mayoría de las experiencias anteriores con mamíferos, la eficiencia de la técnica fue muy baja, pues se requirió producir 1.095 embriones caninos, que después fueron transferidos a 123 perras, de los cuales solamente 2 llegaron a término y únicamente 1 sobrevivió.

Finalmente, en 2007, investigadores del mismo grupo de Hwang, publican la clonación de dos lobos Snuwolf y Snuwolffy (Kim, 2007) (a), y, al igual que en el caso de los perros afganos, y por la misma razón, un equipo ajeno al de Hwang, también de la Universidad de Seúl, confirma, el 27 de abril de 2007, que los lobos clonados eran genuinos clones.

Pero a pesar de estos logros en la clonación de mamíferos, la clonación de primates, y más aún la humana, parecían estar lejos de poder ser conseguidas. Esto hace que, en 2003, C. Simerly declarara en Science que las especiales características biológicas de los primates haría imposible que pudieran ser clonados (Simerly, 2003). Sin embargo, en 2007, un equipo del Centro Nacional de Investigación de Primates de Oregón, dirigido por Shoukrat Mitalipov, consiguió clonar, por primera vez en el mundo, monos (*Macacus rhesus*) (Byrne, 2007). Pero, como ocurrió en el caso de Snuppy, la eficiencia de la técnica fue también muy baja, pues tuvieron que utilizar 304 ovocitos obtenidos de 14 hembras de *Macacus rhesus*, para conseguir dos líneas de células madre embrionarias. Esta reducida eficiencia, próxima al 0,7%, parecía indicar que la posible aplicación de esta técnica a humanos con fines terapéuticos no tuviera visos de poder llegar a ser próximamente una realidad, especialmente si además a ello se añade que la gran mayoría de animales hasta este momento clonados presentaron objetivos problemas médicos, especialmente prematuro envejecimiento, desarrollo de enfermedades congénitas, procesos reumáticos, ceguera, sordera, defectos musculares, diabetes y procesos degenerativos, todo lo cual parecía reafirmar la hipótesis de que la clonación humana, aun consiguiéndose, sino se mejoraba la técnica, difícilmente podría ser utilizada con fines terapéuticos.

### **Clonación humana**

Así se llega a la clonación humana. Según datos de la bibliografía más reciente al parecer son nueve los intentos de clonación humana hasta el momento realizados. Aunque no podemos detenernos en cada uno de ellos, sí comentar que la primera vez que se anunció en el mundo una clonación humana fue en el año 2001, cuando J. B. Cibelli, del equipo de Robert Lanza, (Cibelli, 2001) comunicó que habían clonado un ser humano por partenogénesis. Posteriormente dos equipos chinos (Cheng, 2003 y Guangxin, 2003) afirmaban haber logrado lo mismo, pero sin que esto fuera plenamente admitido por el mundo científico.

Siguiendo esta carrera, fue en el año 2004, cuando el coreano Woo Suk Hwang comunicó (Hwang, 2004) que había clonado el primer ser humano a partir de material genético de células de tipo embrionario. Pero dado, el carácter alogénico de las células madre que de los embriones clonados se podían obtener, no parecía que esta experiencia fuera útil para su posible aplicación a la clínica humana. Por ello, el mismo Hwang difundía en diversos medios de comunicación su parecer de que deberían transcurrir varios años hasta lograr la clonación de un embrión humano a partir del material genético de una célula somática adulta del paciente que requiriera el trasplante celular. Sin embargo, en mayo de 2005, el mismo Hwang anunciaba (Hwang, 2005) que habían logrado clonar embriones humanos por transferencia nuclear somática a partir de células adultas de 11 pacientes, 9 con una patología inmunológica, uno diabético y otro con una lesión medular. Como es de todos conocido, estas experiencias tuvieron una enorme repercusión mediática y abrieron una objetiva esperanza de que las células obtenidas pudieran ser utilizadas para tratar importantes patologías humanas, a la vez que colocaron a Hwang en la cumbre de la investigación mundial. Sin embargo, como es sabido, en agosto de 2005, se demostró que las experiencias de Hwang eran fraudulentas, lo que volvía a poner en duda que hasta ese momento se hubieran logrado clonar seres humanos, cosa que en ese mismo mes de agosto de 2005, Miodrag Stojkovic, del equipo de Allison Murdoch, de la Universidad de Newcastle, anunciaba que habían conseguido (Stojkovic, 2005). Según ellos, serían los primeros en haber logrado la, ansiada por algunos, clonación humana.

Sin embargo, en ninguna de estas experiencias se consiguieron obtener células madre de los blastocistos clonados, lo que ciertamente pone en duda que la clonación humana se hubiera conseguido en cualquiera de ellas.

Posteriormente, Panayotis Zavos, publicó un artículo afirmando que había logrado clonar embriones humanos (Zavos, 2006). Sin embargo, parece poco probable que si así fuera, dada la trascendencia de tal experiencia hubiera sido publicada en una revista de mediana calidad, lo que arroja serias dudas sobre el valor real de sus experiencias.

De acuerdo con esto, en 2006 y 2007, una serie de autores de indudable prestigio en el campo que estamos comentando afirmaban por separado que no parecía que hasta ese momento, –nos estamos refiriendo a 2007–, existiera evidencia de que se hubiera logrado la clonación de seres humanos (Yu, 2006; Hanna, 2007; Takahashi, 2007; Yang, 2007), aunque dados los avances tecnológicos hasta el momento logrados, existían razones fundadas para creer que se iban a poder producir clones humanos en un futuro próximo (Yang, 2007).

En efecto, esto parece que ha sido ya logrado, al publicar un equipo de investigadores de la firma Stemagen Corporation, de La Jolla, California, el pasado mes de abril, un artículo (French, 2008) en donde afirman haber obtenido blastocistos humanos por transferencia nuclear somática utilizando células adultas de piel y ovocitos de mujeres jóvenes de entre 20 y 24 años, sobrantes de fecundación in vitro. Igualmente manifiestan en dicho artículo haber conseguido también blastocistos humanos partenogénicamente a partir de un pequeño número de ovocitos, así mismo humanos. Es decir, se puede presuponer que es ésta la primera ocasión en que se consigue la generación de un blastocisto humano por transferencia nuclear o partenogénicamente. De todas formas, para tener evidencia completa de que el ente biológico creado pudiera llegar a producir un ser humano vivo habría que implantarlo en una mujer, conseguir un embarazo y obtener un niño nacido vivo y sano. Esto implica admitir la clonación reproductiva, lo que evidentemente, desde un punto de vista ético es absolutamente reprochable y, como muy pocas veces ocurre, esta valoración ética negativa es asumida prácticamente por todos los países al condenarla unánimemente. Es por ello, por lo que a pesar de la al parecer objetiva fiabilidad científica del trabajo de French y colaboradores, el afirmar que se ha logrado clonar un ser humano creemos debe todavía asumirse con todas las precauciones que esta afirmación conlleva.

## **¿Clonación terapéutica o clonación experimental?**

De todo lo anterior, parece que se puede concluir que, por el momento, con la transferencia nuclear somática realizada a partir de células somáticas de sujetos humanos, siguiendo la técnica propuesta por Hwang, no se ha logrado crear un clon humano de ningún paciente en concreto, que pudiera servir como fuente para la obtención de las consecuentes células madres embrionarias autólogas de las que se pudieran derivar las líneas celulares necesarias para tratar a dicho paciente, por lo que denominar clonación terapéutica a la transferencia nuclear somática, como, con fines más ideológicos que científicos, se refiere incluso en textos legales recientes de nuestro país, es una falacia científica que debe ser rechazada, pues nunca se ha logrado, hasta el momento, como antes se ha puesto de manifiesto clonar un ser humano con fines terapéuticos. Por ello, la clonación terapéutica debería denominarse clonación experimental, pues esta sería la exclusiva aplicación biomédica de una clonación no autóloga, pero esta última terminología sustrae a dicha clonación la valoración favorable que implica el concepto terapéutico, en cuanto significa que puede servir para curar a pacientes. Atribuir al producto de la clonación la posibilidad de poder ser utilizado para curar a pacientes humanos hace que la clonación realizada por transferencia nuclear somática pueda ser más fácilmente admitida por la sociedad en general pues curar a un paciente es algo positivo, que de alguna forma contrarrestaría la negativa catalogación ética que clonar a un ser humano merece. Parece más fácil admitir la propuesta de clonar un ser humano para hipotéticamente poder curar a un diabético, que hacerlo por realizar unas experiencias, que aunque pudieran ser científicamente interesantes, difícilmente salvarían el cedazo ético que la destrucción de un ser humano presupone.

Consecuentemente, me parece que hay que rechazar el uso del término clonación terapéutica y sustituirlo por el de clonación experimental, por ajustarse éste más estrictamente a la finalidad para la que la clonación se utiliza.

### **Experiencias preclínicas con células madre embrionarias**

Pero otro aspecto a considerar es si con las células madre embrionarias obtenidas a partir de embriones congelados sobrantes de fecundación in vitro se ha logrado algún objetivo terapéutico.

Aunque son muchas las experiencias de derivación de células de diversos tejidos a partir de las células madre embrionarias, las experiencias preclínicas o clínicas son mucho más reducidas, por no decir prácticamente inexistentes.

Sin embargo, nos parece de interés referirnos a las recientes investigaciones de Laflamme y colaboradores (Laflamme, 2007), que, por primera vez, consiguen que cardiomiocitos generados a partir de células madre embrionarias, cuando son transplantados a corazones de rata infartados logran mejorar su función. Es decir, parece que con células madre embrionarias se podría conseguir el fin clínico de mejorar la función de un corazón animal lesionado.

También, en este pasado mes de abril, el grupo de Darabi y colaboradores (Darabi, 2008), obtienen a partir de células madre embrionarias células de músculo esquelético, que cuando son transferidas a ratones con distrofia muscular, mejoran la funcionalidad de los músculos enfermos de estos animales, sin que además se lleguen a producir teratomas. No cabe duda que estas experiencias abren una posibilidad para ser aplicadas en pacientes con distrofias musculares de distinto tipo, aunque parece que podrían ser especialmente útiles para pacientes con distrofia muscular de Duchenne.

Así mismo, se ha dado otro paso experimental para la posible aplicación clínica de las células madre embrionarias al obtener, Osakada y colaboradores (Osakada, 2008), células similares a las de los fotoreceptores de la retina a partir de células embrionarias de ratón, mono o individuos humanos.

Resumiendo, se podría decir que la clonación humana, realizada por transferencia nuclear somática, no parece que por el momento pueda aplicarse a fines terapéuticos. Sin embargo, puede estar más próxima la utilización de células madre embrionarias obtenidas de embriones congelados sobrantes de fecundación in vitro para dichos fines. Pero, al realizar una valoración ética de esta posibilidad conviene recordar que para obtener estas últimas células, hay que destruir a los embriones que las donan, lo que hace que esta metodología tenga importantes dificultades éticas y además, desde un punto de vista médico, al ser alogénico el material celular obtenido para el trasplante, que se puedan producir problemas de rechazo inmunológico que obligarían de por vida a un tratamiento inmunosupresor del paciente que va a recibir el trasplante. Por ello, dado que existen otras posibilidades más favorables para conseguir el fin terapéutico que se pretende, tanto desde un aspecto ético, como médico, como más adelante veremos, no parece que por el momento sea adecuado proponer el uso de células madre embrionarias con fines terapéuticos. Es por ello, por lo que Enserink y colaboradores (Enserink, 2006), refiriéndose a las campañas que desde algunos ámbitos científicos y mediáticos se han propuesto, en defensa del uso de las células madre embrionarias para tratar diversas y graves patologías, especialmente Parkinson, diabetes o infarto de miocardio, afirman que “nadie podría prometer hoy la falsedad de que con células madre embrionarias humanas se puede curar a alguien inminentemente, esto es engañar cruelmente a pacientes y público”.

### **Células madre de tejidos adultos**

Pero si por el momento parece que las células madre embrionarias humanas no es el mejor material biológico para intentar promover aventuras terapéuticas, sí que se están abriendo otras posibilidades para conseguir este objetivo, pues parece ser que ello se va a poder lograr utilizando células madre de tejidos adultos, o incluso, como más adelante nos referiremos, células somáticas adultas reprogramadas.

### **Experiencias preliminares**

Las primeras experiencias con células madre de tejidos adultos se realizaron en 1992, al demostrarse que éstas podían diferenciarse a células de su mismo tejido, es decir, al comprobarse que mostraban más plasticidad de lo que hasta ese momento se creía (Reynolds, 1992). Más tarde se confirmó dicha plasticidad y se demostró que podían transformarse en células multipotentes (Eglitis, 1997).

Pero sin duda, un importante paso en relación con la posibilidad de utilizar clínicamente las células madre de tejidos adultos se dio cuando Reyes y colaboradores comprobaron que a partir de células mesenquimales de la médula ósea se podían obtener células de corazón, hueso, cartílago, grasa y endotelio (Reyes, 2001). Estas experiencias del grupo de Catherine Verfaillie, abrieron una inusitada esperanza a la posible aplicación terapéutica de las células madre adultas, tanto por la facilidad de obtenerlas, como por la posibilidad de aplicarlas al tratamiento de diversos procesos degenerativos.

Otro paso importante fue el dado en 2002, al demostrarse, por primera vez, que las células cardíacas lesionadas podían regenerarse, lo que hasta ese momento se creía que solamente podían hacer las células madre de médula ósea, hígado o intestino (Quaini, 2002).

Este avance en el conocimiento de los mecanismos básicos reguladores de las células madre de tejidos adultos abrieron la posibilidad de proponer la estimulación de las propias células madre del tejido lesionado como un medio para repararlo.

### **Ensayos clínicos con células madre adultas**

De entrada, nos parece que no es arriesgado afirmar que son las células madre de tejidos adultos las que hasta el momento únicamente se han utilizado con fines terapéuticos en ensayos clínicos. En este sentido, según se recoge en Science (Prentice, 2007), en enero de 2007 existían 1.238 ensayos clínicos aprobados por la Food and Drug Administration norteamericana, la FDA, llevados a cabo utilizando células madre de tejidos adultos; de ellos, más de 250 en infarto de miocardio, 24 en linfomas de tipo no-Hodgkin y 5 en tumores testiculares.

De todas formas, para confirmar esta amplia utilización de las células madre adultas en ensayos clínicos nos parece que lo más objetivo es referirnos a una tabla comparativa en la que se enumeran los ensayos clínicos actualmente en desarrollo con células madre adultas y embrionarias (Current Stem Cell Treatments: Adults v. Embryonic, Octubre 2004, actualizado el 4/11/2007). En ella se comprueba que, en el momento actual, existen 73 patologías distintas en las que se están llevando a cabo ensayos clínicos con células madre adultas. De ellas, en 26 tipos de cánceres; en 16 enfermedades autoinmunes; en la enfermedad cardiovascular aguda y crónica; en trastornos oculares, como es la regeneración corneal; en 3 tipos diferentes de inmunodeficiencias; en enfermedades nerviosas neurodegenerativas, como es el Parkinson o traumáticas como es la lesión de médula espinal; en 10 tipos diferentes de enfermedades hematológicas; en 4 tipos de enfermedades que cursan con cicatrización dificultosa; en la reparación de tejido óseo; en 5 enfermedades metabólicas distintas; en 2 patologías hepáticas, especialmente la cirrosis y en algunas patologías relacionadas con la vejiga urinaria. Sin embargo, en este mismo registro de abril de 2007, no se refiere ni un solo ensayo clínico en marcha llevado a cabo con células madre embrionarias.

Creo que estos datos confirman de forma objetiva, que hasta la fecha, con células madre embrionarias no se ha curado a nadie, en contra de lo que desde algunos cenáculos, más ideológicos que científicos, se intenta de difundir.

Indudablemente, no se puede realizar aquí una referencia específica a cada una de las 73 patologías anteriormente enumeradas, pero sí comentar una reciente revisión publicada en JAMA, en la que Burt y colaboradores (Burt, 2008) evalúan todos los ensayos clínicos realizados entre enero de 1997 y diciembre de 2007 llevados a cabo con la utilización de células madre de tejidos adultos con fines terapéuticos. En principio, en dicha revisión se incluyen 926 artículos. Tras una pormenorizada revisión por un conjunto de tres expertos independientes se excluyen, por diversas razones científicas o metodológicas, 603. Los 323 restantes son reevaluados, lo que lleva a excluir otros 254 más, por lo que, a juicio de los autores, restan tan solo 69 artículos que consideran cumplen las normas más estrictas de calidad técnica. Estos son los artículos que evalúan. Todos ellos utilizan material hematopoyético como fuente de células madre adultas. De estos 69 ensayos, 26 se refieren a enfermedades auto inmunes y 43 a enfermedades vasculares. A estas últimas vamos a dedicar una especial atención.

### **Ensayos clínicos en infarto de miocardio con células madre adultas**

Hasta ahora, en los ensayos clínicos promovidos para tratar el infarto de miocardio se han utilizado solamente células madre de médula ósea, mioblastos y células progenitoras endoteliales.

En dicha revisión se valoran 17 ensayos clínicos realizados en infarto agudo de miocardio, que incluyen a 30 o más pacientes, En 16 de ellos comprueban mejoras funcionales en el corazón que ha recibido el trasplante celular, y solamente en uno no se determina esta eventualidad. Sin embargo, en general el beneficio de la fracción de eyección ventricular izquierda observada es modesta, ya que en los interensayos es del 8,6% y en los intraensayos del 2,4%. Pero a pesar de este modesto beneficio clínico un aspecto que se considera interesante de cara aplicaciones terapéuticas futuras, es que en ninguno de los 17 ensayos clínicos evaluados se detectan efectos secundarios negativos.

En relación con la isquemia miocárdica crónica se evalúan 16 ensayos, que incluyen 20 o más pacientes. De entre estos 16 estudios, en 13 se observa mejoría de la fracción de eyección ventricular izquierda. En 1 no se examina esta circunstancia y en 2 no se encuentran mejoras significativas; pero igualmente en ninguno de ellos se observan efectos secundarios negativos.

De todo lo anterior, parece deducirse que la terapia celular llevada a cabo con células madre adultas en el corazón isquémico, agudo o crónico, induce un aumento de la perfusión regional, una mejora de la contractibilidad cardiaca, un modesto aumento de la fracción de eyección ventricular izquierda y una reducción del dolor anginoso (Burt, 2008). Es decir, resultados positivos, aunque moderados, que, sin duda, estimulan a seguir avanzando en este campo de la terapia regenerativa y reparadora.

Sin embargo, para hacer realidad esta esperanzadora posibilidad terapéutica, es necesario profundizar en el conocimiento de los mecanismos biológicos que regulan las células madre y sobre determinados aspectos concretos de su aplicación terapéutica (Segers, 2008; Fleming, 2008).

En este sentido, se constata en la mayoría de los estudios hasta ahora llevados a cabo, que el número de miocardiocitos que se regeneran y que se integran en el miocardio lesionado es demasiado reducido para justificar la mejora de la función cardiaca observada. Por ello, se piensa que esta mejora podría estar relacionada con un efecto paracrino, por lo que, la identificación de los factores que condicionan esta acción celular, puede ser una importante baza en el futuro.

Otro aspecto de interés es conocer que tipo de células son las más adecuadas para cada uno de los tipos patológicos que requieren ser tratados y cual es el lugar idóneo para transferirlas, lo que exige seguir investigando para encontrar los métodos más eficientes para generar el tipo celular deseado.

Otro mecanismo biológico que puede ser importante para conocer mejor los procesos que regulan el metabolismo de los miocardiocitos, es conocer las bases biológicas que regulan el “homing”, lo que ayudará a saber cómo las células hematopoyéticas que se transfieren alcanzan la zona de corazón lesionado. También será importante definir mejor los factores presentes en el entorno celular lesionado que limitan la supervivencia y la integración funcional de las células transplantadas.

### **Consideraciones generales sobre la utilidad clínica de las células madre embrionarias y adultas**

De todo lo anterior parece deducirse que, al menos, las células madre de tejidos adultos pueden ser una alternativa real, cuando no mejor, a las células madre embrionarias para su utilización en la medicina regenerativa y reparadora.

Sin embargo, todavía son muchos los aspectos no bien conocidos que existen en relación a cómo las células madre de tejidos adultos desarrollan su función, que convendría ir conociendo más pormenorizadamente antes de pensar en la aplicación clínica definitiva de este tipo de células madre. Entre ellos, saber:

- 1) los mecanismos que regulan la fusión de las células madre trasplantadas con las células del órgano lesionado;
- 2) cómo las células transferidas se diferencian a células específicas de ese mismo órgano;
- 3) también cómo se favorece la vasculogénesis a partir de las células progenitoras endoteliales contenidas en el material celular hematopoyético que se transfiere;
- 4) de que forma se pueden ejercer las acciones paracrinas que liberan factores de crecimiento, proteínas angiogénicas, factores tróficos o factores moduladores del sistema inmunológico, que favorecen la recuperación del tejido lesionado y finalmente,
- 5) cómo se remodela la arquitectura tridimensional del órgano afectado.

Sin duda, del mejor conocimiento de todas estas circunstancias surgirá el avance necesario para que la terapia celular pueda llegar a ser en este siglo xxi en el que nos encontramos una baza fundamental en el tratamiento del infarto de miocardio.

Pero al margen de estas consideraciones, que sin duda los nuevos avances científicos aclararán en los próximos años, las expectativas clínicas que el uso de células madre de tejidos adultos suscitan son enormes, hasta tal punto que “seguramente no hay un precedente igual en la ciencia médica actual” (Martin, 2005).

## Resumen comparativo entre las cualidades biológicas y terapéuticas de las células madre embrionarias y adultas

Como resumen de estas consideraciones sobre la utilidad clínica de las células madre, tanto embrionarias como adultas, nos parece de interés apuntar lo siguiente.

Al comparar las posibilidades de utilización clínica de las células madre embrionarias y las células madre adultas, entre las que se incluyen también las células mesenquimatosas de la médula ósea o células MPAC, descritas, como ya se ha referido anteriormente, por el grupo de Catherine Verfaillie, nos parece que, en efecto, el balance es claramente favorable a las células madre adultas ya que:

- 1) ambas poseen la capacidad de generar líneas celulares de todo tipo de tejidos;
- 2) así mismo ambos tipos de células pueden dividirse en cultivo prácticamente de forma indefinida;
- 3) igualmente, aunque el control de la diferenciación hacia células de función más específica no está bien esclarecido, es menos incontrolado en las células adultas;
- 4) también la capacidad de desarrollar tumores es significativamente menor en las células madre adultas que en las embrionarias, lo que les da una amplia ventaja de cara a su aplicación clínica;
- 5) así mismo las embrionarias, por ser un material alogénico, procedente de embriones congelados distintos al paciente que requiere el trasplante celular, tienen la capacidad de producir rechazo inmunológico o de favorecer la enfermedad de injerto contra huésped, cuando raramente esto ocurre con las células madre adultas, por ser un material celular autólogo;
- 6) ello hace que, en el momento actual, la utilidad terapéutica de las células madre embrionarias sea prácticamente nula, en contraposición a los múltiples ensayos clínicos que con células madre adultas existen;
- 7) además, al margen de estas consideraciones biomédicas, la dificultad técnica para obtener las células madre es mucho menor con las adultas, que pueden generarse a partir incluso de muestras de sangre periférica o de cordón umbilical, que con las embrionarias, que deben ser extraídas de embriones sobrantes de fecundación in vitro o en teoría de embriones generados por transferencia nuclear somática, procedimientos ambos mucho más complejos desde un punto de vista técnico;
- 8) otro aspecto a considerar es la necesidad de disponer de gran número de ovocitos humanos para generar las células madre embrionarias, pues para ello se utiliza la transferencia nuclear somática, que como se sabe, por su baja eficiencia, hace necesario disponer de gran número de mujeres dispuestas a ceder sus óvulos, circunstancia cargada de oscuros nubarrones éticos;
- 9) también es favorable el aspecto económico a las células madre adultas, pues es sabido el elevado coste requerido para la generación de líneas celulares a partir de embriones sobrantes de fecundación in vitro o para obtenerlos por transferencia nuclear somática, en contra del reducido montante económico necesario para la obtención de células madre adultas, y
- 10) finalmente, y no por ser lo último, menos importante, son las grandes dificultades éticas que conlleva el uso de las células madre embrionarias, pues como ya reiteradamente se ha referido, para producirlas se requiere ineludiblemente destruir el embrión del cual se obtienen, práctica del todo inadmisibles desde cualquier punto de vista ético que se considere, dificultad ética que por otro lado no existe cuando se utilizan células madre de tejidos adultos.

De todo lo anterior se deduce que de cara a la aplicación clínica de las células madre, son las adultas las que ofrecen más ventajas, lo que hace que, como ya se ha referido, sean estas últimas las únicas que hasta el momento se han utilizado con finalidad terapéutica.

## Utilización de las células madre como posible alternativa al trasplante de Órganos

Es sabido que una de las dificultades más importantes del trasplante de órganos es la carencia de órganos disponibles, por lo que la posibilidad de crear órganos bioartificiales se plantea como una atractiva posibilidad de futuro.

En este sentido son varias las tentativas que hasta ahora se han realizado en diversas patologías, pero sin duda, a nuestro juicio, son las experiencias del grupo de Doris A. Taylor, de la Universidad de Minnesota, las más sugerentes, pues, tan recientemente como en este último mes de abril, han conseguido, por primera vez en el mundo, crear un corazón bioartificial (Ott, 2008). Para lograr este objetivo parten de la descelularización de corazones de cadáver de rata por perfusión con detergentes, hasta eliminar todo el material celular y dejar únicamente la matriz extracelular con su estructura espacial propia. Posteriormente, esta estructura cardiaca celular hueca, se rellena con células cardíacas neonatales o células endoteliales aórticas de rata. Después, las estructuras cardíacas recelularizadas se cultivan en un medio adecuado y se mantienen así durante 28 días para permitir la recelularización del nuevo órgano. A los 4 días de finalizar la reperfusión celular, los autores comprueban que la estructura cardiaca generada empieza a contraerse y a los 8 días adquiere la función propia de la bomba cardiaca. Es decir, habrían conseguido crear un corazón bioartificial nuevo.

No hace falta dejar correr la imaginación de una forma científicamente incontrolada para darse cuenta de lo que estas experiencias del grupo de Doris A. Taylor significan, pues no es necesario ser muy imaginativo para considerar lo que puede significar que a un paciente con un importante fallo funcional cardíaco se le pueda extraer su corazón lesionado, se pueda mantener bioactivo por un sistema extracorpóreo independiente, que incluso puede ser un corazón artificial, se pueda posteriormente eliminar el tejido celular lesionado y después recelularizar su corazón con sus propias células madre y finalmente pueda ser, una vez adquirida su nueva condición de corazón sano funcionando, retransplantado al paciente en cuestión. Todo ello, algo que hace solamente unos meses nos parecería ciencia ficción, pero que hoy se abre como una objetiva posibilidad terapéutica, que, aunque es seguro que tardará algunos años en poder ser aplicada a la patología humana, no cabe duda que llegará a serlo.

Esta misma técnica de descelularización también la ha aplicado con éxito el mismo grupo investigador (Ott, 2008) en corazones de cerdo, como se sabe de un tamaño similar al humano, y por tanto acercando así esta posibilidad experimental a una posibilidad terapéutica real, al igual que también han conseguido descelularizar pulmones, hígado, riñón y tejido muscular de diversos mamíferos, por lo que sus experiencias se abren, no solamente al importante campo, pero limitado, de la patología cardiaca, sino también a todo tipo de órganos lesionados que requieran ser sustituidos.

### **Alternativas para la obtención de células madre de tipo embrionario sin tener que destruir embriones**

Para obtener células madre embrionarias, como ya reiteradamente se ha referido, ineludiblemente hay que destruir al embrión del cual se obtienen, lo que constituye un importante problema ético. Por ello, hace 4 ó 5 años se planteó el reto de obtener células madre similares a las de los embriones humanos por procedimientos que no requirieran su destrucción (Hulburt (a), 2005).

La primera posibilidad propuesta fue obtener las células madre a partir de blastómeros de embriones generados por fecundación in vitro. En efecto, si a un embrión de 4 u 8 células se le extrae una de ellas, ésta se puede cultivar para generar células madre y este embrión, aún con una célula menos, puede sobrevivir si se implanta en el útero.

Esta técnica fue utilizada por primera vez en el año 2004, por Strelchenko y colaboradores (Strelchenko, 2004) del Instituto de Genética Reproductiva de Chicago, dirigido por Y. Verlinsky, los cuales consiguieron obtener diversas líneas celulares a partir de una célula pluripotente extraída de un embrión de 4 días (de 60 a 70 células) generado por fecundación in vitro, es decir, inmediatamente antes de que alcanzara el estadio evolutivo de blastocisto, que como ya se ha referido se logra aproximadamente a los cinco días de vida del embrión. Cuando se utiliza esta técnica, como ya se ha comentado, la mayor parte de las veces la extracción de la célula que va servir para generar las células madre no conllevaba la muerte del embrión. Sin embargo, para legitimar éticamente esta técnica habría que asegurar que el embrión del cual se extrae el blastómero que se utiliza para generar las células madre fuera posteriormente implantado para evitar su destrucción, cosa que a nuestro juicio es difícil de garantizar.

En esta misma dirección se dio posteriormente un paso hacia adelante, cuando Chung y el grupo de investigadores de la empresa californiana Advanced Cell Technology, que dirige Robert Lanza, sin duda uno de los pioneros en este tipo de investigaciones, consiguieron obtener, a partir de blastómeros de embriones de solamente ocho células, líneas celulares de distintos tejidos, como hueso, cartílago, tejido nervioso y células de epitelio respiratorio (Chung, 2006).

Pero, aun cuando estas experiencias abrieron indudables expectativas terapéuticas, no parecía que las células así obtenidas hubieran podido ser utilizadas para tal fin por proceder de otro individuo distinto del que requería el trasplante celular, lo que podría conllevar problemas de rechazo inmunológico, similarmente a lo que ocurre con los trasplantes de órganos procedentes de donantes.

La segunda tentativa fue proponer la creación de estructuras biológicas pseudoembrionarias generadas por la técnica denominada transferencia nuclear somática alterada (ANT), hacía poco tiempo sugerida por William B. Hurlbut, de la Universidad de Stanford, en California (Hurlbut (a), 2005). Dicho autor proponía modificar genéticamente el núcleo somático transferido para que a partir del ente biológico generado nunca pudiera desarrollarse un embrión humano, pero del que sí se pudieran obtener líneas celulares similares a las células madre embrionarias y, por tanto, útiles para experimentaciones biomédicas, aunque, en opinión de D. A. Melton, otro calificado experto, en este caso del Instituto de Células Madre de Harvard (Melton, 2004), esta opción tenía errores metodológicos de base que de alguna forma restaban valor a los resultados con ella conseguidos.

Según Hurlbut la ANT se desarrollaría en tres etapas (Hurlbut (b), 2005). En la primera se tomaría una célula somática de un sujeto adulto y se modificaría la estructura cromatínica de su núcleo para que así, este núcleo modificado cuando se transfiriera al ovocito enucleado nunca pudiera dar lugar a un embrión con capacidad de desarrollarse normalmente. Posteriormente, al pseudoembrión así generado se le estimularía adecuadamente para que pudiera desarrollarse hasta dar lugar a un pseudoblastocisto, que teóricamente sería incapaz de generar un embrión normal, pero del cual se podrían extraer células similares a las células madre embrionarias humanas que hipotéticamente podrían usarse para investigaciones biomédicas.

Como una demostración palpable de la capacidad creadora de los que en este campo de la biomedicina investigan, esta propuesta teórica de Hurlbut fue casi de inmediato llevada a la práctica por Meissner y Jaenisch (Meissner, 2006), este último, como se sabe, uno de los más cualificados expertos en técnicas de clonación y experimentación con células madre. Dichos autores fueron capaces de crear pseudoembriones a partir de un tipo de células somáticas adultas, los fibroblastos, cuyo material genómico fue modificado para que no pudiera expresar el Cdx2, un gen necesario para desarrollar adecuadamente el trofoblasto, como se sabe imprescindible para la implantación del embrión (Chawaengsaksophak, 2004; Strump, 2005). Así pues, los pseudoembriones generados por esta técnica serían inviábiles, al no poder implantarse en el útero, aunque podrían constituir una fuente de células madre similares a las embrionarias humanas de tipo pluripotencial (Strump, 2005).

Sin embargo, esta técnica, desde un punto de vista bioético, tenía objetivas dificultades ya que, aunque por dicho procedimiento se pudiera producir un blastocisto alterado incapaz de implantarse en el útero, no es posible descartar que el ente embrionario así generado, en alguna etapa de su desarrollo, no tuviera las características propias de un embrión humano viable (Solter, 2005), circunstancia ésta que por el momento es experimentalmente difícil de comprobar.

Además, parece obvio que si bien estos embriones no serían viables por su naturaleza genética alterada, no por ello dejarían de ser seres humanos en fase embrionaria a los que se habría manipulado de forma no natural. Además, el hecho de producir un embrión sin capacidad de sobrevivir, no sería otra cosa que la creación de vidas humanas defectuosas, algo éticamente difícilmente justificable.

La tercera posibilidad fue la creación de estructuras biológicas pseudoembrionarias por transferencia nuclear somática alterada con reprogramación asistida del ovocito, la denominada ANT-OAR.

Con esta técnica lo que pretendían era reprogramar células madre de tejidos adultos hasta convertirlas en células madre pluripotentes, de las cuales se pudieran obtener células de todo tipo de tejidos, pero sin que la reprogramación llegara nunca a convertirlas en células madre totipotentes, de las que sí se pudiera desarrollar un embrión humano completo.

Cuando se utiliza la transferencia nuclear somática para generar embriones clónicos, el genoma de la célula adulta se reprograma por la capacidad que para ello tiene el citoplasma del ovocito enucleado. Por ello, en la ANT-OAR el núcleo genéticamente modificado de la célula adulta se activa por factores contenidos en el citoplasma del ovocito al cual se transfiere. A partir de él se forma un ente biológico del que se pueden obtener las células pluripotentes útiles para experiencias biomédicas, pero que nunca podrá generar un embrión. En realidad esta técnica sería un preludio de la que propondría la reprogramación de células somáticas adultas, que más adelante se comentará.

La ANT-OAR, desde un punto de vista ético no parecía que ofreciera dificultades objetivas, por lo que fue refrendada por un número significativo de científicos y bioéticos de prestigio (Arkes, 2005).

Sin embargo, sí que tiene la grave dificultad ética de que para ser llevada a cabo se requieren ovocitos humanos, lo que presupone la utilización de un gran número de mujeres donantes de óvulos, cosa no fácil de conseguir, especialmente por el peligro que para cada una de esas mujeres puede suponer la importante estimulación hormonal que sufren, que en ocasiones, puede incluso desencadenar en ellas el grave síndrome de hiperestimulación ovárica.

La cuarta posibilidad es la creación de estructuras biológicas pseudoembrionarias por fusión de las células somáticas adultas genéticamente modificadas con células madre embrionarias.

Para solventar el grave problema del uso de ovocitos humanos que la ANT-OAR conlleva, se propuso fusionar el núcleo de las células somáticas adultas genéticamente modificadas con células madre embrionarias en lugar de hacerlo con ovocitos, pues las células madre embrionarias producen en el genoma de la célula somática adulta el mismo efecto reprogramador que produce el citoplasma de los ovocitos en la transferencia nuclear somática. Incluso, es posible que las células madre embrionarias sean más eficientes para reprogramar el material cromosómico de las células somáticas adultas que el propio citoplasma de los ovocitos (Surani, 2005). De esta forma, las células somáticas adultas resultantes, por algunos denominadas híbridos (Strelchenko, 2006), podrían llevarse a un estado de indeferenciación genómica similar al de las células pluripotentes, para así poder derivar de ellas células madre similares a las embrionarias.

Pues bien, esta hipotética posibilidad, que ya había sido propuesta por M. Tada y colaboradores (Tada, 2001), fue llevada a la práctica por Cowan y colaboradores (Cowan, 2005), quienes comprobaron que si las células somáticas se fusionan con células madre embrionarias se puede conseguir la reprogramación del material cromosómico de las células adultas hasta un estadio de células indiferenciadas de tipo pluripotente.

Pero a pesar de esta esperanzadora posibilidad, uno de los autores del propio grupo de Cowan, también firmante del trabajo anteriormente comentado, Kevin Eggan, según recoge un editorial de E. Phimister en el *New England Journal of Medicine* (Phimister, 2005), manifestaba que en ese momento aún no se había podido poner a punto la metodología necesaria para generar células madre similares a las que se obtienen de los blastocistos, aunque dichos estudios podían ser la base para futuras experiencias que permitieran conseguir dicho objetivo.

En efecto, el principal inconveniente biológico de esta técnica es que como la nueva célula procede de dos células, fibroblasto y célula madre embrionaria, que tienen un núcleo diploide (núcleo de 46 cromosomas), la célula resultante tendría doble dotación cromosómica que las células adultas normales, es decir, sería una célula tetraploide con 92 cromosomas. Las células tetraploides así obtenidas, aunque se comportan de forma muy similar a como lo hacen las células madre embrionarias, tienen un potencial terapéutico prácticamente nulo, por lo que sólo podrían utilizarse para fines experimentales biomédicos, pero nunca con finalidad clínica. Consecuentemente, como comentan los propios autores (Cowan, 2005), y también recoge un editorial del *JAMA* (Kuehn, 2005), para hacer terapéuticamente útiles estas técnicas habría que desarrollar un método para eliminar el ADN sobrante que proporciona la célula madre embrionaria, para así convertir la célula tetraploide obtenida en diploide, circunstancia, que como el propio Eggan reconoce, por el momento parece técnicamente difícil de conseguir.

Pero además, desde un punto de vista ético existe una dificultad, a mi juicio insalvable, dado que para la obtención de este tipo de células tetraploides, hay que utilizar células madre embrionarias, que se obtienen de embriones humanos que hay que destruir, por lo que con esta técnica no se habría resuelto la dificultad ética que la utilización de células madre embrionarias conlleva, que precisamente es que para obtenerlas hay que terminar con la vida del embrión que las dona.

La quinta posibilidad fue su obtención a partir de pseudo-embryones. Como se sabe, los cigotos normales tienen dos pronúcleos, uno procedente del padre y otro de la madre. Sin embargo, tras la fecundación in vitro se pueden obtener accidentalmente cigotos que tienen uno o tres pronúcleos, a estos cigotos se les denomina aneuploides y son generalmente inviables. Pues bien, se ha comprobado que de blastocistos de embriones aneuploides se pueden obtener células madre de tipo embrionario normales (Suss-Toby, 2004) que podrían ser utilizadas para fines experimentales.

Pero la valoración ética positiva de esta técnica hay que realizarla con prudencia, pues anteriormente había sido demostrado (Sultan, 1995; Staessen, 1997) que entre un 10% y un 30% de los cigotos aneuploides obtenidos por fecundación in vitro pueden producir blastocistos viables que podrían dar lugar a embriones normales. Tampoco se pueden prever las consecuencias que para el individuo receptor podrían tener los hipotéticos trasplantes realizados con un tipo de células que poseen una carga genética desequilibrada.

La sexta posibilidad es la obtención de células madre similares a las embrionarias a partir células madre testiculares, que son pluripotentes y que pueden comportarse como células madre embrionarias. Esto lo consiguieron Guan y colaboradores (Guan, 2006), al confirmar la pluripotencialidad y plasticidad de las células germinales masculinas inmaduras de ratones adultos, que utilizando las condiciones adecuadas de cultivo podían adquirir propiedades biológicas similares a las de las células madre embrionarias. A estas células los autores las denominaron “células madre germinales multipotentes adultas” o células maGSCs, por las siglas inglesas de su nombre.

A partir de las células maGSCs obtuvieron células madre similares a las embrionarias de las que consiguieron derivar células nerviosas, de corazón, hepáticas o intestinales.

Sin embargo, hasta el momento esta técnica sólo podría aplicarse con fines terapéuticos a varones, lo que significa una importante limitación, que sin duda habría que tratar de resolver en un futuro próximo.

Ampliando las experiencias de Guan y colaboradores, M. Seandel y colaboradores (Seandel, 2007) comprueban que se pueden obtener células progenitoras de las espermatogonias (SPCs) a partir del estroma testicular, y de las SPCs se pueden derivar células madre adultas multipotentes (MACs), y utilizando las células MACs desarrollar “in vitro” células cardíacas contráctiles, al igual que vasos sanguíneos funcionales “in vivo”. Por ello, los autores opinan que las MACs podrían ser utilizadas para estudios genéticos, para promover la regeneración de tejidos y para la recuperación de órganos isquémicos. Sin duda, un gran y esperanzador avance científico.

La séptima posibilidad es obtener células madre similares a las embrionarias a partir de ovocitos no activados (no fecundados o no activados por transferencia nuclear somática). Estos ovocitos no pueden dar lugar a un embrión viable, por lo que, en principio, sus células podrían ser utilizadas sin problemas éticos, para generar líneas celulares similares a las embrionarias humanas.

También hace algún tiempo se realizaron dos intentos para obtener líneas celulares humanas similares a las embrionarias a partir de partenotes (óvulos activados partenogénicamente), uno por el equipo de Robert Lanza (Cibelli, 2001) y otro por el grupo de H. Lin (Lin, 2003), pero sin conseguir resultados concretos, aunque ahora, parece que un equipo de investigadores rusos y norteamericanos lo han logrado (Revazova, 2007). En efecto, el grupo de Revazova ha obtenido líneas celulares pluripotentes a partir de blastocistos generados partenogénicamente. Las células así producidas tienen una morfología similar a las células madre embrionarias humanas, expresan marcadores específicos de estas células, poseen un alto nivel de fosfatasa alcalina y telomerasas y expresan un cariotipo normal de 46 cromosomas. Es decir, son células similares a las células madre embrionarias humanas, que pueden ser utilizadas para generar células de diferentes tejidos y que potencialmente podrían ser usadas con fines terapéuticos. Estas células han podido ser cultivadas durante 21 a 35 pases. Sin embargo, el uso de estas células tiene varias limitaciones. La primera, es que, para conseguirlas se requiere la utilización de un gran número de ovocitos humanos, lo que, como anteriormente se ha comentado, tiene indudables objeciones éticas, pues no es fácilmente admisible que la mujer pueda ser utilizada como fuente de material biológico experimental. La segunda, y en contraposición al procedimiento propuesto por Guan y colaboradores (Guan, 2006), que sólo podría ser aplicado a varones, es que las células obtenidas sólo podrían ser utilizadas para tratar a las mujeres donantes de sus óvulos. En este caso, por tratarse de un trasplante autólogo se evitaría el rechazo inmunológico, como ya ha sido demostrado en ratones (Kim, 2007) (b).

A pesar de esta posibilidad, Revazova y colaboradores (Revazova, 2007) están convencidos de haber desarrollado un método para “crear partenogénicamente células madre embrionarias humanas y de haber demostrado que estas células pueden diferenciarse en células funcionales que pueden ser de gran valor en el futuro para tratar enfermedades humanas degenerativas, así como para investigaciones biomédicas”.

De todas formas, conviene tener en cuenta que aunque generalmente se afirma que los partenotes no son viables, hay especies de lagartijas americanas, del género *Cnemidophorus* y de la familia Teiidae, que se reproducen de modo natural partenogénicamente generando colonias de hembras perfectamente viables. Por ello, a nuestro juicio, no cabría excluir de forma absoluta que los partenotes humanos no pudieran ser en alguna medida igualmente viables.

## Células iPS

Hasta aquí, yo diría que se ha revisado lo que podría considerarse como la prehistoria de la creación, por procedimientos éticos, de células similares a las embrionarias humanas, para poder ser utilizadas, tanto con fines experimentales como terapéuticos, pero en agosto de 2006 se inició lo que con toda seguridad va a constituir un esplendoroso futuro para el uso de células similares a las células madre embrionarias humanas con fines terapéuticos en humanos. Nos estamos refiriendo al trabajo de Takahasi y Yamanaka (Takahashi, 2006), en el que por primera vez en el mundo se conseguía reprogramar células somáticas adultas, hasta un estadio de células pluripotentes. A nuestro juicio, el principal mérito del equipo japonés fue analizar cuáles eran los factores presentes en los ovocitos humanos o en las células madre embrionarias que inducen la reprogramación de las células somáticas adultas, e identificar veinticuatro de ellos. De éstos, utilizaron cuatro: el Oct3/4, Sox2, c-Myc y Klf4. Estos cuatro genes codifican cuatro proteínas específicas, conocidas como factores de transcripción, que son las que se transfieren a la célula somática. Estas proteínas inducen la expresión de otros genes que reprograman las células somáticas hasta un estado de pluripotencialidad. Utilizando estos cuatro genes, Takahasi y Yamanaka, consiguieron reprogramar células somáticas adultas de ratón a células que expresaban el marcador de pluripotencialidad Fbx15, de las cuales pudieron a su vez derivar directamente células de todo tipo de tejidos, sin tener que destruir ningún embrión, pues en ningún momento de la reprogramación inducida se llegan a generar verdaderas células embrionarias, ya que siempre se detiene el proceso de reprogramación en el estadio evolutivo de célula pluripotente. A estas células las denominaron células madre pluripotentes inducidas o células iPS (de las siglas de su nombre en inglés). Sin embargo, las células iPS en aquel momento generadas diferían de las células madre embrionarias en su expresión génica y en los patrones de metilación del ADN. Cuando las células iPS así formadas se inyectaron a blastocistos de animales normales, no consiguieron producir quimeras viables.

Estos espectaculares resultados fueron ampliados y confirmados en un trabajo posterior del mismo grupo (Okita, 2007), en el que, consiguieron, a partir de células iPS, controlando la expresión del Nanog y del Oct 3/4, generar células iPS germinales con expresión genética y patrones de metilación del ADN comparables a los de las células madre embrionarias. Asimismo, lograron, y esto fue lo más importante, obtener quimeras adultas de ratones si las células iPS se inyectaban en blastocistos murinos, a la vez que éstos podían transmitir sus características genéticas a la siguiente generación, aunque aproximadamente un 20% de los ratones generados desarrollaron tumores, posiblemente por la utilización del c-Myc, que como se ha comentado anteriormente es un oncogén.

Es decir, con estos trabajos se demostraba que las células iPS obtenidas de los fibroblastos murinos podían generar quimeras con capacidad de transmitir sus características génicas a la siguiente generación.

En el mismo número de *Nature*, Wernig y colaboradores (Wernig, 2007), del grupo de Jaenisch, también consiguen la reprogramación in vitro de fibroblastos a células pluripotentes, utilizando los mismos genes reprogramadores, que Takahasi y Yamanaka: Oct 4 (también denominado Oct 3/4 o Pou 5f1), Sox2, c-Myc y Klf4.

Asimismo Maherali y colaboradores (Maherali, 2007) igualmente consiguen reprogramar fibroblastos a células pluripotentes inducidas (iPS) y generar quimeras viables.

Hasta aquí hemos revisado las experiencias animales que habían llevado a la generación de las células iPS, esperanzadora posibilidad para la terapia celular humana. Pero, ¿podría ser posible dar un nuevo paso y conseguir células iPS a partir de células adultas de un paciente que requiriera un trasplante celular? Esto no parecía fácil, ni mucho menos próximo. Así, Janet Rossant se preguntaba el pasado mes de julio en *Nature* (Rossant, 2007) “¿serán eficientes los mismos mágicos factores moleculares para generar células iPS en humanos? Diversos grupos están intentándolo, pero trasladar estas pruebas a humanos tiene muchas dificultades”.

Sin embargo, esto, que parecía un objetivo investigador difícil de alcanzar a corto plazo, se consiguió a finales de 2007 cuando los grupos de Shinya Yamanaka, de la Universidad de Kyoto y de James Thomson, de la Universidad de Wisconsin, repitieron las experiencias realizadas por Takahashi y Yamanaka con células murinas (Takahashi, 2006), pero esta vez utilizando como material celular para ser reprogramado células de piel humana. De esta forma, de cara a la posible utilización clínica de las células iPS, se había dado un paso adelante fundamental. Por tanto, tan recientemente como solamente hace cinco o seis meses, se comenzaba escribir el futuro, en cuanto a la terapia celular se refiere, al conseguir generar células iPS a partir del material genómico de células humanas somáticas adultas. De ahí el inusitado interés y las esperanzadoras perspectivas que las experiencias de Yamanaka y Thomson despertaron.

Ya refiriéndonos a un aspecto más técnico, el equipo de Thomson, que como se sabe fue el investigador que en 1998 (Thomson, 1998) consiguió por primera vez cultivar células embrionarias humanas, para conseguir la reprogramación de las células de piel utilizaron un lentivirus, como vector para introducir los 4 genes reprogramadores Oct3/4, Sox2, Lin28 y Nanog (Yu, 2007).

Por este procedimiento los investigadores norteamericanos, obtuvieron 8 líneas de células iPS, similares a las embrionarias, permitiendo que algunas de ellas se cultivaran durante 22 semanas. Finalmente consiguieron generar una célula iPS por cada 10.000 células somáticas reprogramadas. La fuente de las células de piel utilizadas fueron prepucio de recién nacido y piel de feto.

Por su parte, Takahashi y Yamanaka (Takahashi, 2007) usaron el mismo sistema que los norteamericanos, pero utilizando un retrovirus para transferir los genes reprogramadores, y además estos no fueron los mismos que los usados por Thomson, ya que usaron el Oct3/4, el Sox2, el c-Myc, y el Klf4, que por otro lado fueron los mismos que ellos ya habían utilizado en sus experiencias previas con ratones (Takahashi, 2006), ayudándose en este caso de un receptor protéico, el SLC7a1, para mejorar la eficiencia de la técnica. Con esta metódica experimental obtuvieron una célula iPS por cada 5.000 células somáticas reprogramadas, es decir, consiguieron duplicar la eficiencia del equipo de Thomson. Esto significa que con diez centímetros de piel cultivada se podrían producir varias líneas celulares iPS.

En sus experiencias el equipo japonés utilizó, como fuente de células adultas, células de la piel de la cara de una mujer de 36 años y tejido sinovial articular de un varón de 69 años.

Las células iPS obtenidas por el grupo de Yamanaka mostraban las características propias de las células embrionarias, tanto en lo que se refiere a su apariencia morfológica, como a su multiplicación en cultivo, similar funcionalidad, capacidad de producir teratomas, y sobre todo los mismos marcadores genéticos, aunque la expresión génica de las células iPS y los patrones de metilación del ADN eran diferentes y sobre todo fallaron en la producción de quimeras vivas.

Pero, a partir de las células iPS así obtenidas pudieron conseguir estructuras biológicas de las tres capas germinales, de las cuales se derivan todas las células de nuestro organismo; pero además, cultivadas adecuadamente, consiguieron generar también células neuronales y cardíacas, con la particularidad de que estas últimas tras unos días de cultivo comenzaron a latir.

Sin embargo, el uso por Takahashi y Yamanaka del c-Myc, un oncogen, añadía a su metódica una dificultad grave para que las células obtenidas a partir de las iPS pudieran ser utilizadas en la clínica humana, ya que en este caso se podría favorecer el desarrollo de tumores en los hipotéticos pacientes trasplantados. Pero, unos meses más tarde, el mismo grupo (Nakagawa, 2008), conseguía solventar este problema al lograr similares resultados, tanto en humanos, como en ratones, no utilizando el c-Myc, es decir usando solamente los otros tres genes reprogramadores. En estas experiencias consiguen que ninguno de los 26 animales a los que se transfirieron células iPS obtenidas sin utilizar c-Myc desarrollaran tumores, mientras que 6 de 37 animales transferidos con células que utilizaron el c-Myc sí los produjeron.

Pero los avances investigadores en este campo no se han detenido, pues el propio grupo de Yamanaka ha dado un paso más en su camino experimental al demostrar que las células iPS pueden ser directamente derivadas a cardiomiocitos y células neuronales (Takahashi, 2007).

También en este pasado mes de abril las experiencias de Yamanaka y Thomson han sido confirmadas por el grupo de G. D. Daley (Park, 2008), al conseguir derivar células iPS, de células adultas, especialmente fibroblastos de fetos neonatos y sujetos adultos, utilizando los cuatro mismos genes reprogramadores, pero además comprobando que de ellos son el Oct-4 y el Sox2 los más activos en su función reprogramadora. Las células iPS por ellos obtenidas se asemejan a las embrionarias humanas en morfología y expresión génica y tiene la capacidad de producir teratomas en ratones inmunodeficientes.

También Lowry y colaboradores (Lowry, 2008) han conseguido generar células iPS a partir de fibroblastos de piel humana que pueden diferenciarse a todo tipo de tejidos, lo que avala su pluripotencialidad y apoya las experiencias de Yamanaka y Thomson.

Finalmente, según se comenta en *The Independent* (Connor, 2008), usando también células iPS, el grupo de Robert Lanza, utilizando fibroblastos de piel de ratones, consigue derivar células iPS que posteriormente fusionan con otro embrión de ratón y así obtienen clones parciales o completos del ratón que había donado las células somáticas adultas. Consecuentemente, los ratones generados tendrían tres progenitores biológicos, el macho que aporta el esperma, la hembra que proporciona el óvulo para la generación de embrión de ratón por fecundación in vitro y el tercer ratón del que se extrae la célula de piel a partir de la cual se generan las células iPS.

Realizando una valoración general de todas estas experiencias se puede afirmar que las células iPS tienen indudables ventajas biológicas con respecto a las células madre embrionarias, si la finalidad de su uso es terapéutica.

En efecto, si se utilizan células madre obtenidas de embriones sobrantes de fecundación in vitro, por ser el embrión utilizado un individuo humano distinto del que va a recibir el trasplante celular, con gran probabilidad se puede inducir rechazo inmunológico. Como es obvio, es ésta una grave dificultad para el uso de las células madre embrionarias con fines terapéuticos. Esto se solucionaría con las células iPS, pues al proceder del mismo individuo que requiere el trasplante celular no se produciría rechazo.

Sin embargo, aún no se pueden echar las campanas al vuelo cuando de buscar una finalidad terapéutica se trata, pues son objetivos algunos inconvenientes que hay que solventar antes de poder pasar al uso de las células iPS en humanos con fines clínicos.

El primero de ellos es que para insertar los cuatro genes reguladores de la reprogramación se utilizan virus, retrovirus en el caso de Takahashi y Yamanaka y lentivirus en el caso de Thomson, y el material genético de estos virus, potencialmente patógeno, puede insertarse en el ADN de la célula que se va a reprogramar, por lo que se podrían transmitir al hipotético receptor patologías virales, además de propiciar una intensa modificación génica, cuyas consecuencias son por el momento impredecibles.

Esta dificultad ya la han solucionado Yamanaka y sus colegas (Aoi, 2008), al lograr reprogramar células de estómago e hígado murinas utilizando un retrovirus, sin que el material genético viral penetre en la célula adulta y por tanto sin alterar su genoma o evitando la posible contaminación patógena viral.

Pero también esta dificultad podría obviarse utilizando la recombinación homóloga usada actualmente para producir animales “*knocked-out*”, que como se sabe son normales excepto en el gen que específicamente se ha eliminado o inactivado. Es decir, así se podrían insertar los cuatro genes reprogramadores de modo dirigido e inocuo, transportando los fibroblastos con construcciones adecuadas mediante electroporación.

La segunda dificultad es que al ser las células iPS muy indiferenciadas, aunque menos que las embrionarias, tienen como éstas, aunque en menor medida debido a su menor indiferenciación, posibilidad de desarrollar tumores en los potenciales receptores.

### **EXPERIENCIAS PRECLÍNICAS UTILIZANDO CÉLULAS IPS**

Al margen de las anteriores consideraciones, un paso ineludible para el uso de las células iPS en patología humana es la realización de experiencias preclínicas en animales. Hasta el momento se han realizado en este sentido dos interesantes intentos. En efecto, Hanna y colaboradores (Hanna, 2007) han conseguido mejorar los síntomas clínicos de ratones con anemia falciforme utilizando células iPS, ya que los tres animales que las recibieron sobrevivieron más de 20 semanas, mientras los que no, murieron antes de la séptima semana. También Wernig y colaboradores demuestran, en un trabajo publicado el pasado mes de abril (Wernig, 2008), que las células iPS se pueden diferenciar en células madre precursoras neurales, que en cultivo pueden generar células neurales o de glia. Pero además, si las células así generadas se transfieren al cerebro de fetos de ratones, éstas migran a distintas regiones del mismo y ahí se diferencian en glia y neuronas, algunas de ellas dopaminérgicas. Cuando las neuronas dopaminérgicas generadas se trasplantan a cerebros de ratas con Parkinson, consiguen mejorar sus síntomas clínicos. Como afirman los propios autores, estos resultados demuestran el potencial terapéutico de las células iPS procedentes de fibroblastos para el reemplazo de células neuronales patológicas en un modelo animal, lo que sin duda abre también las puertas para su posible aplicación en humanos.

### **CONSIDERACIONES FINALES**

Concluyendo, nos parece pertinente un último comentario. Hasta que las dificultades que se han referido para poder utilizar las células iPS con fines terapéuticos en humanos se solventen, estas células, como comenta M. F. Pera (Pera, 2008) pueden ser un material biológico de gran interés para fines experimentales, los que ahora se tratan de conseguir utilizando células madre embrionarias, pues, utilizándolas se podrá seguir investigando en la regulación biológica de las primeras etapas de la vida humana, profundizar en el mecanismo patogénico de muchas enfermedades o utilizarlas como medio biológico para evaluar nuevos fármacos. Pero seguramente, una de las primeras aplicaciones prácticas de las células iPS podrá ser la posibilidad de obtener modelos celulares de enfermedades genéticas humanas, derivando líneas celulares a partir de enfermos que las padezcan. De esta forma se podría, tanto profundizar en su patogenia, como avanzar en su tratamiento.

Pero además, al margen de estas consideraciones biomédicas, parece de interés considerar que la producción de las células iPS es técnicamente más sencilla y más económica que la transferencia nuclear somática, por lo que, en teoría, podría llevarse a cabo en laboratorios sin grandes recursos técnicos. Otra importante ventaja para su uso dentro de la medicina regenerativa y reparadora.

Pero con independencia del espectacular logro técnico que la consecución de las células iPS significa, sin ninguna duda su principal ventaja es ética, al no requerir para obtenerlas la destrucción de embriones humanos. Esto ha sido reconocido por un gran número de expertos en bioética, así como por numerosos investigadores que desarrollan su trabajo en esta apasionante área médica.

Por ello, varios de los investigadores pioneros en el uso de células madre embrionarias, han manifestado su intención de dejar de utilizarlas para reconducir sus investigaciones con células iPS. Entre ellos, Ian Wilmut, el padre de la oveja Dolly, quien tras manifestar, en unas declaraciones en el *Daily Telegraph* (Highfield, 2007) que las investigaciones que puedan derivarse del uso de las células iPS son “cien veces más interesantes” que las que se llevan a cabo con células madre embrionarias, reafirma su intención de dejar de utilizar células madre embrionarias para pasarse a usar células iPS.

Sin duda, es este un gran avance experimental, que hay que saludar como una gran esperanza para encontrar caminos éticos que permitan el desarrollo que la medicina reparadora y regenerativa requiere, por lo que, el propio Thomson, el padre de las células madre, comentaba en una reciente entrevista en el *New York Times*, (Kolata, 2007) que probablemente “dentro de una década la guerra de las células madre será solo una nota al pie de una página curiosa de la historia de la ciencia”.

No quiero terminar sin comentar algo que considero de especial interés. Como muchos de ustedes conocen Shinya Yamanaka es un biólogo molecular, que por razones personales decidió trabajar durante ocho años en la Sección de Oncología de su propio Hospital. Pues bien, el mismo Yamanaka comenta, en una entrevista concedida al *New York Times* (Fackler, 2007), que, realizando su trabajo clínico, un colega le invitó a observar un embrión humano al microscopio. “Cuando vi el embrión, refiere Yamanaka, me di cuenta de que no había diferencia entre él y mis hijas, por lo que pensé que no podemos permitirnos destruir embriones para nuestras investigaciones. Tiene que haber otro camino”.

Así es como Yamanaka inició la búsqueda de una vía experimental para obtener células similares a las embrionarias sin tener que destruir embriones humanos. Así es como comenzó su larga andadura hacia las células iPS, andadura que duró ocho largos años, durante los cuales hubo momentos de gratas alegrías científicas, pero también de desánimos que estuvieron, en ocasiones, a punto de hacerle desistir de su empeño. Pero su ilusión científica y ética le hizo encontrar fuerzas para llevar sus investigaciones a buen puerto, al puerto científico de las células iPS.

Creo que este puede ser para muchos de los que nos movemos en el campo de la investigación científica un ejemplo a seguir. Perseguir un objetivo experimental por una motivación científica y ética y perseverar hasta conseguirlo. Es decir, tratar de realizar nuestras investigaciones dentro del marco ético que cualquier acción humana requiere.

Muchas gracias.

### Referencias bibliográficas

- AOI T, YAE K, NAKAGAWA M, *et al.* Generation of Pluripotent Stem Cells from Adult Mouse Liver and Stomach Cells. Published online 14 February 2008 [DOI: 10.1126/science.1154884] (in *Science Express Reports*).
- ARKES H, AUSTRIACO N P, BERG T, *et al.* Production of Pluripotent Stem Cells by Oocyte Assisted Reprogramming. Ethics and Public Policy Center, June 20, 2005.
- BURT R, LOH Y, PEARCE W, *et al.* Clinical Applications of Blood-Derived and Marrow-Derived Stem Cells for Nonmalignant Diseases. *JAMA* 299; 925-936, 2008.
- BYRNE J A, PEDERSEN D A, CLEPPER L L, *et al.* Producing Primate Embryonic Stem Cells by Somatic Cell Nuclear Transfer. *Nature* 450; 497-502, 2007
- CHAWENGSAKSOPHAK K, DE GRAAFF W, ROSSANT J, *et al.* Cdx2 is Essential for Axial Elongation in Mouse Development. *PNAS* 101; 7.641-7.645, 2004.
- CHEN Y, HE Z X, LIU AILIAN *et al.* Embryonic Stem Cells Generated by Nuclear Transfer of Human Somatic Nuclei into Rabbit Oocytes. *Cell Res* 13; 251-263, 2003
- CHUNG Y, KLIMANSKAYA I, BECKER S, *et al.* Embryonic and Extraembryonic Stem Cell Lines Derived from Single Mouse Blastomeres. *Nature* 439; 216-219, 2006
- CIBELLI JB, KIESSLING AA, CUNIFF K *et al.* Somatic Cell Nuclear Transfer in Humans: Pronuclear and Early Embryonic Development. *J Regen Med* 2; 25-31, 2001.
- CONNOR S. Now We Have the Technology That Can Make a Cloned Child. *The Independent* 14-IV-2008.

COWAN CH, ATIENZA J, MELTON D, *et al.* Nuclear Reprogramming of Somatic Cells After Fusion with Human Embryonic Stem Cells. *Science* 309; 1.369-1.373, 2005.

CURRENT Stem Cell Treatments: Adults v. embryonic. The Coalition of Americans for Research Ethics. October 2004, Updated 4/11/2007. www.stemcellresearch.org

DARABI R, GEHLBACH K, BACHOO R M, *et al.* Functional Skeletal Muscle Regeneration from Differentiating Embryonic Stem Cells. *Nat Med* 14; 134-143, 2008.

EGLITIS M AND MEZEY E. Hematopoietic Cells Differentiate into both Microglia and Macroglia in the Brains of Adult Mice. *PNAS* 94; 4.080-4.085, 1997.

ENSERINK M. Selling the Stem Cell Dream. *Science* 313; 160-163, 2006.

FACKLER M. Risk Taking Is in His Genes. *The New York Times* 11 Diciembre 2007.

FLEMING H. Stem Cell Select. *Cell* 132; 505-509, 2008.

FRENCH A, ADAMS C, ANDERSON L, *et al.* Development of Human Cloned Blastocysts Following Somatic Cell Nuclear Transfer with Adult Fibroblasts. *Stem Cells* 26; 485-493, 2008.

GALLI CI, LAGUTINA I, CROTTI G, *et al.* Pregnancy: A cloned horse born to its dam twin. *Nature* 424; 635, 2003.

GUAN K, NAYERIA K, MAIER L, *et al.* Pluripotency of Spermatogonial Stem Cells from Adult Mouse Testis. *Nature* 440; 1.199-1.203, 2006.

GUANGXIN L. Process Inheritance and Instance Modification. *Chin Sci Bul* 229-238, 2003.

HANNA J, WERNIG M, MARKOULAKI S, *et al.* Treatment of Sickle Cell Anemia Mouse Model with iPS Cells Generated from Autologous Skin. *Science* 318; 1.920-1.923, 2007.

HIGHFIELD R. Dolly Creator Prof Ian Wilmut Shuns Cloning. *The Daily Telegraph*, 18-XI-2007.

HULBURT W (a). Altered Nuclear Transfer as a Morally Acceptable Means for the Procurement of Human Embryonic Stem Cells. *Perspec Biol Med* 48; 211, 218, 2005.

HULBURT W (b). More on war. *First Things* 115; 12-13, 2005.

HWANG W, RYU Y, PARK J, *et al.* Evidence of a Pluripotent Human Embryonic Stem Cell Line Derived from a Cloned Blastocyst. *Science* 303; 1.669-1.674, 2004.

HWANG W S, ROH S I, LEE B C, *et al.* Patient-specific Embryonic Stem Cells derived from Human SCNT Blastocysts. *Science* 308; 1.777-1.783, 2005.

JAENISCH R AND YOUNG RICHARD. Stem Cells, the Molecular Circuitry of Pluripotency and Nuclear Reprogramming. *Cell* 132; 567-582, 2008.

KIM K, JANG G, JU H, *et al.* (a). Endangered Wolves Cloned from Adult Somatic Cells. *Clon Stem Cells* 9; 130-137, 2007.

KIM K, LEROU P, YABUUCH A, *et al.* (b). Histocompatible Embryonic Stem Cells by Parthenogenesis . *Science* 315; 482-486, 2007.

KOLATA G. Man who Helped Start Stem Cell War May End It. *The New York Times*, Noviembre 22, 2007.

KUEHN B. Stem Cells Created from Somatic Cells. *JAMA* 294; 1.475-1.476, 2005.

LAFLAMME M, CHEN K, NAUMOVA A, *et al.* Cardiomyocytes Derived from Human Embryonic Stem Cells in Pro-survival Factors Enhance Function of Infarcted Rat Hearts. *Nat Biotech* 25; 1.015-1.024, 2007.

LEE B C, KIM M K, JANG G, *et al.* Dogs cloned from adult somatic cells. *Nature* 436, 641, 2005.

LIN H, LEI J, WININGER D, *et al.* Multilineage Potential of Homozygous Stem Cells Derived from Metaphase II Oocytes. *Stem Cells* 21; 152-161, 2003.

LOWRY W E, RICHTER L, YACHECHKO R, *et al.* Generation of Human Induced Pluripotent Stem Cells from Dermal Fibroblasts. *PNAS* 105; 2.883-2.888, 2008.

- MAHERALI N, SRIDHARAN R, XIE W, *et al.* Directly Reprogrammed Fibroblasts Show Global Epigenetic Remodeling and Widespread Tissue Contribution. *Cell Stem Cell* 1; 55-70, 2007.
- MARTIN J. Collaboration in cardiovascular stem-cell research. *The Lancet* 365; 2.070-2.071, 2005.
- MEISSNER A AND JAENISCH R. Generation of Nuclear Transfer-derived Pluripotent ES Cells from Cloned Cdx2-deficient Blastocysts. *Nature* 439; 212-215, 2006.
- MELTON D A, DALEY G Q AND JENNINGS C G. Altered Nuclear Transfer in Stem Cell Research – A Flawed Proposal. *N Engl J Med* 351; 2.791-2.792, 2004.
- NAKAGAWA M, KOYANAGI M, TANABE K, *et al.* Generation on Induced Pluripotent Stem Cells without Myc from Mouse and Human Fibroblasts. *Nat Biotech* 26; 101-106, 2008.
- OKITA K, ICHISAKA T AND YAMANAKA S. Generation of Germline-Competent Induced Pluripotent Stem Cells. *Nature* 448; 313-317, 2007.
- OSAKADA F, IKEDA H, MANDAI M, *et al.* Toward the Generation of Rod and Cone Photoreceptors from Mouse, Monkey and Human Embryonic Stem Cells. *Nat Biotech* 26; 215-224, 2008.
- OTT H, MATTHIESEN T, GOH S K, *et al.* Perfusion-Decellularized Matrix: Using Nature's Platform to Engineer a Bioartificial Heart. *Nat Med* 14; 213-221, 2008.
- PARK I H, ZHAO R, WEST J, *et al.* Reprogramming of Human Somatic Cells to Pluripotency with Defined Factors. *Nature* 451; 141-146, 2008.
- PERA M F. A New Year and a New Era. *Nature* 451; 135-136, 2008.
- PHIMISTER E G. A Tetraploid Twist on the Embryonic Stem Cell. *N Engl J Med* 353; 1.646-1.647, 2005.
- PRENTICE D A. Treating Diseases with Adult Stem Cells. *Science* 315; 328, 2007.
- QUAINI F, URBANEK K, BELTRAMI A P, *et al.* Chimerism of the Transplanted Heart. *N Engl J Med* 346; 5, 2002.
- REYES M, LUND T, LENVIK T, *et al.* Purification and Ex Vivo Expansion of Postnatal Human Marrow Mesodermal Progenitor Cells. *Blood* 98; 2.615-2.625, 2001.
- RYKOVA E S, TURMIS N A, KOCHKOVA O D, *et al.* Patient-Specific Stem Cell Lines Derived from Human Parthenogenetic Blastocysts. *Clon Stem Cells* 9; 432-450, 2007
- REYNOLDS B A AND WEISS S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 255; 1.707-1.710, 1992.
- ROSSANT J. The Magic Brew. *Nature* 448; 260-262, 2007.
- SEANDEL M, JAMES D, SHMELKOV S, *et al.* Generation of Functional Multipotent Adult Stem Cells from GPR125+ Germline Progenitors. *Nature* 449; 346-350, 2007.
- SEGERS V AND LEE R. Stem-Cell Therapy for Cardiac Disease. *Nature* 451; 937-942, 2008
- SHIN T, KRAEMER D, PRYOR J, *et al.* A cat cloned by nuclear transplantation. *Nature* 415; 859, 2002
- SIMERLY C, DOMINKO T, NAVARA C, *et al.* Molecular Correlates of Primate Nuclear Transfer Failures. *Science* 300; 297, 2003.
- SOLTER D. Politically Correct Human Embryonic Stem Cells? *N England J Med* 353; 2.321-2.323, 2005.
- STAESSEN C AND VAN STEIRTEGHEM A C. The Chromosomal Constitution of Embryos Developing from Abnormally Fertilized Oocytes after Intracytoplasmic Sperm Injection and Conventional in-Vitro Fertilization. *Hum. Reprod.* 12; 321-327, 1997.
- STOJKOVIC M, STOJKOVIC P, LEARY C, *et al.* Derivation of a Human Blastocyst after Heterologous Nuclear Transfer to Donated Oocytes. *Reprod Biomed Online* 11; 226-231, 2005.

- STRELCHENKO N, VERLINSKY O, KUKHARENKO V, *et al.* Morula-Derived Human Embryonic Stem Cells. *Reprod Biomed Online* 9; 623-629, 2004.
- STRELCHENKO N, KUKHARENKO V, SHKUMATOV A, *et al.* Reprogramming of Human Somatic Cells by Embryonic Stem Cell Cytoplasm. *Reproductive Biomedicine Online* 12; 107-111, 2006.
- SULTAN K M, MUNNÉ S, PALERMO G D, *et al.* Chromosomal Status of Uni-Pronuclear Human Zygotes Following in-Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection. *Hum Reprod* 10; 132-136, 1995.
- SURANI M A. Nuclear Reprogramming by Human Embryonic Stem Cells. *Cell* 122; 653-654, 2005.
- SUSS-TOBY E, GERECHT-NIR S, AMIT N, *et al.* Derivation of a Diploid Human Embryonic Stem Cell Line from a Mononuclear Zygote. *Hum Reprod* 19; 670-675, 2004.
- STRUMPF D, MAO C A, YAMANAKA Y, *et al.* Cdx2 is Required for Correct Cell Fate Specification and Differentiation of Trophectoderm in the Mouse Blastocyst. *Development* 132; 2.093-2.102, 2005.
- TADA M, TAKAHAMA Y, ABE K, *et al.* Nuclear Reprogramming of Somatic Cells by in Vitro Hybridization with ES Cells. *Curr Biol* 11; 1.553-1.558, 2001.
- TAKAHASHI K AND YAMANAKA S. Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* 126; 663-676, 2006.
- TAKAHASHI K, TANABE K, OHNUKI M, *et al.* Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell* 131; 861-872, 2007.
- THOMSON J A, ITS KOVITZ-ELDOR J, SHAPIRO S S, *et al.* Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. *Science* 282; 1.145-1.147, 1998.
- WADMAN M. Cloning Special: Dolly: a Decade on. *Nature* 445; 800-802, 2007.
- WEISSMAN I L. Stem Cells – Scientific, Medical and Political Issues. *N Engl J Med* 346; 1.576-1.583, 2002.
- WERNIG M, MEISSNER A, FOREMAN R, *et al.* In Vitro reprogramming of Fibroblasts into a Pluripotent ES-Cell-Like State. *Nature* 448; 318-324, 2007.
- WERNIG M, ZHAO J-P, PRUSZAK J, *et al.* Neurons Derived from Reprogrammed Fibroblasts Functionally Integrate into the Fetal Brain and Improve Symptoms of Rats with Parkinson's Disease. *PNAS* 105; 5.856-5.861, 2008.
- WOODS G L, WHITE K L, VANDERWALL D K, *et al.* A Mule Cloned from Fetal Cells by Nuclear Transfer. *Science* 301; 1.063, 2003.
- YANG X, SMITH S, TIAN X C, *et al.* Nuclear Reprogramming of Cloned Embryos and its Implications for Therapeutic Cloning. *Nat Genet* 39; 295-302, 2007.
- YU J, VODYANIK M, SMUGA-OTTO K, *et al.* Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells. *Science* 318; 1.917-1.920, 2007.
- ZAVOS P M AND ILLMENSEE K. Possible Therapy of Male Infertility by Reproductive Cloning: One Cloned Human 4-Cell Embryo. *Arch of Androl* 52; 243-254, 2006.
- ZHOU Q, RENARD J P, LE FRIEC G, *et al.* Generation of Fertile Cloned Rats by Regulating Oocyte Activation. *Science* 302; 1.179, 2003.

## DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

Ilmo. Sr D. José Viña Ribes

ME CABE HOY EL HONOR de contestar en nombre de esta Real Academia al discurso de ingreso del nuevo académico Dr. D. Justo Aznar. De su trayectoria profesional que glosaré brevemente y del discurso que acabamos de oír convendrán conmigo que se desprende que Justo Aznar es un hombre brillante. Y como buen brillante, tiene muchas facetas. Hablaremos de su faceta como especialista en ética médica, de su faceta social y finalmente, y muy importante, de su faceta como hombre de familia.

El Justo Aznar médico ha llevado a cabo una labor inapreciable en las últimas décadas en la medicina valenciana. Se doctoró en medicina con Premio Extraordinario en la Universidad de Navarra. Ya en Valencia, contribuyó de una manera decisiva a la creación del Dpto. de Biopatología Clínica siendo este Departamento el primero que con esta denominación y con esta categoría jerárquica se creó en España. Convendrán conmigo que esto es un gran paso adelante en la dignificación del estatus profesional de los médicos de laboratorio en este país. Esta Real Academia reconoce ese hecho y crea el sillón dedicado a la Biopatología Médica, que hoy ocupa el Dr. Justo Aznar. Además, e incluyo esto en la faceta del Justo Aznar médico, organiza el Dpto. de Investigación del Hospital Universitario La Fe, siendo éste el primer departamento específicamente dedicado a la investigación que se crea en todo el sistema nacional de salud. Es fácil hoy visualizar la importancia de los departamentos de investigación en los hospitales, pero muchos de nosotros que empezamos a investigar en los años 70 recordamos la penuria que había entonces, lo distinta que era aquella España de la actual y el mérito de los pioneros que, como Justo Aznar, tuvieron la visión de ser médicos y ser investigadores. Los jóvenes que nos oyen deben darse cuenta que la bonanza que tienen en estos momentos en cuanto a medios de investigación, y especialmente de investigación médica, se debe a que se apoyan en el hombro de sus predecesores, en muchos casos en el hombro de titanes del nivel del Justo Aznar que hoy tan gratamente recibimos en esta Real Academia.

Y la creación por parte del médico Justo Aznar del Servicio de Investigación del Hospital La Fe, me lleva directamente a glosar la faceta de Justo como investigador. Les confieso a ustedes que hace ya unos años revisé una de las ayudas que solicitó Justo Aznar y tuve la oportunidad entonces ya de estudiar su currículum. Quedé impresionado por la extraordinaria calidad de la investigación de Justo. Ahora, que me complazco en glosar su figura como investigador, les formo a ustedes que tiene un currículum impresionante. Sin duda ustedes sabrán lo cruelmente difícil que resulta publicar un trabajo en el *New England Journal of Medicine*, o en *Nature*, o en *Nature Genetics*, o en el *Journal of Clinical Investigation*. El pasado mes de mayo, en una editorial del *New England of Journal of Medicine*, reconocían que aceptan uno de cada veinte trabajos que les envían. Y además, tengan en cuenta que existe una preselección natural: los investigadores profesionales no mandan más que sus mejores trabajos a este tipo de revistas. Y aun así, sólo uno de cada veinte recibe finalmente el visto bueno para ser publicado. Pues bien, Justo es uno de los excepcionales profesionales en nuestro país que ha logrado publicar en estas revistas del mayor prestigio del mundo. Hoy, y desde el trabajo de Eugene Garfield en el Institute for Scientific Information, cuantificamos el impacto de las revistas y el impacto de los trabajos de cada investigador en las revistas. Una medida de la excelencia de las revistas en las cuales ha publicado Justo es que el promedio del índice del impacto de sus quince mejores trabajos es superior a quince. Además, y ya centrándonos en la calidad específica de los trabajos que ha publicado, Justo ha recibido más de cuatro mil citas, teniendo un índice h (que valora las citas de los trabajos de un autor) superior a treinta y tres, esto es uno de los mejores de la Comunidad Valenciana. Y yo, como fisiólogo, con un tinte apasionado por la investigación, les puedo decir que estos logros son realmente brillantes. Justo ha marcado un camino que sin duda ilumina y facilita la labor de los que vienen detrás y esto, querido Justo, es sin duda una fuente de enorme satisfacción cuando uno lleva ya muchos años en el campo de trabajo.

Justo ha tenido muchos discípulos y esto se ve, por ejemplo, en que ha dirigido más de veinte tesis doctorales. Pero, gracias a Dios, la investigación en este país ha dejado de ser un trabajo ingratamente reconocido. Muchas entidades públicas y privadas han valorado el trabajo del

Justo Aznar investigador y así se le han concedido premios como por ejemplo, el Premio a la Mejor Labor de Investigación en 1988 en el campo de la salud, o el Premio Alberto Sols que se entrega bianualmente a la mejor trayectoria investigadora de aquellos científicos que están relacionados de alguna manera con la Comunidad valenciana. Me honro en compartir con Justo la satisfacción de haber recibido el Premio Alberto Sols y le puedo decir a ustedes que es una enorme alegría el que la comunidad científica se acuerde de uno, especialmente valorando su trayectoria a lo largo de los años en el campo de la investigación. Justo es uno de aquellos que, más que beneficiarse de un premio, da lustre al mismo y lo prestigia y así los que después recibimos el Premio Alberto Sols nos preciamos en decir: “¡Ah! Este premio ya lo recibió Justo Aznar”. El Colegio de Médicos de Valencia en 1998 y con motivo de su primer centenario, le concedió el Premio a Santiago Grisolia a la mejor investigación. Igualmente recibió Justo Aznar el Premio Salud y Sociedad en su primera convocatoria en el cual se valora la mejor “trayectoria profesional” de la Comunidad Valenciana. Este Premio fue otorgado por la Consellería de Sanidad de la Generalitat Valenciana. Finalmente, señalemos a Aparicio Garrido, en su primera edición en 2007, que fue concedido por la Asociación Española de Biopatología Médica en reconocimiento a los méritos científicos y profesionales de Justo. No creo que haga falta abundar más en sus méritos para que quede claro que estamos ante un investigador médico de la mayor magnitud a nivel valenciano, nacional e internacional.

Pero si nos quedásemos aquí, daríamos una descripción de la actividad intelectual del Dr. Justo Aznar muy superficial. Además de ser un biopatólogo clínico, y como tal, le recibimos en esta Real Academia, Justo es un hombre que se ha interesado de una manera absolutamente profesional por un aspecto tan clave en nuestra vida como la bioética médica. Y aquí de nuevo surge el hombre de muchas facetas, el hombre del Renacimiento. El Dr. Aznar es Profesor de Bioética del Instituto Pontificio para la Familia Juan Pablo II, es Director del Instituto de ciencias de la Vida de la Universidad Católica de Valencia, Director del Observatorio de Bioética y del Máster Oficial de Bioética de la misma Universidad desde el 1 de enero de 2005. Pertenece a la Asociación Española de Bioética y le han sido concedidos varios premios en esta área de conocimiento de tanta trascendencia para entender al médico y al enfermo en su dimensión humana. Entre sus méritos destaca el Diploma al Mérito Universitario, concedido por la Universidad Católica de Valencia y el Premio III Milenio 2007, concedido por la Academia de Ciencias, Tecnología, Educación y Humanidades en el área de Bioética. Pocas veces se reúne en un solo cerebro la visión del científico experimental y la visión humanista del científico que nos tiene que guiar en nuestros pasos para conseguir centrar nuestra actividad en su dimensión más humana. No creo faltar a la verdad si digo que en ese sentido el nuevo académico es un hombre excepcional y una aportación única al acervo de conocimientos de esta Institución.

Pero sin duda, no es Justo Aznar un hombre que acumule saberes y no los sepa transmitir hacia las actitudes. La faceta del Justo Aznar como hombre implicado en la vida social de su época es extraordinariamente rica. De hecho, es miembro de la Subcomisión de Familia y Vida de la Conferencia Episcopal Española. Es miembro de la Pontificia Academia de la Vida. Presidente de la Asociación Valenciana para la Defensa de la vida desde su fundación y hasta el día de hoy. Además, fue Presidente de la Federación Española de Asociaciones Provida y Fundación de los grupos de Estudio de Actualidad.

Lejos de quedarse en este campo, fue también fundador de una agencia de noticias, de la agencia Europe Today y Director de la revista *Dimensión de Vida*. Es editor del Servicio de Prensa Provida Press que actualmente se distribuye a 15.000 receptores. Escribió un libro *La procreación Humana y su Regulación: Cien Preguntas y Respuestas*, que ha sido traducido a varios idiomas. Su actividad social se ha visto premiada en varias oportunidades y deseo resaltar solamente el Premio Familia Futuro de la Humanidad y el Matilde Pérez.

Y llego a la última faceta de nuestro hombre del Renacimiento, la más importante, la faceta familiar de Justo Aznar. Está casado con Vicen Ramón Alonso y tiene diez hijos. No voy a qué a glosar el aspecto más importante de la vida de nuestro nuevo académico con mis palabras, sino con las suyas. Cuando le pedí que me escribiera unas notas para poder elaborar este discurso, me mandó una amable carta que terminaba con estas palabras: “de esta ya larga, por la edad,

trayectoria profesional y humana, lo que sin duda más me complace en este momento casi final de mi labor profesional es tener la conciencia de que, con independencia de los pequeños logros que haya podido alcanzar dentro del área de la investigación, creo que nunca he antepuesto ésta a mi familia, que siempre ha sido el objetivo fundamente de mi vida, y siempre mi trabajo y mi familia han estado supeditados a Dios". Creo que estas líneas reflejan mejor que ninguna la personalidad, la valía, la calidad humana del Dr. Justo Aznar.

Recibimos hoy al médico, al investigador, al hombre interesado en los problemas de la sociedad, al hombre bueno, por todo ello, querido Justo, nos sentimos muy honrados de tenerte entre nosotros.

Sé bienvenido.

He dicho.