

Ramon Gomis

sense *f*ronteres

# La fi de la diabetis?

Cèl·lules mare, l'esperança de la biomedicina



El cos humà està format per diferents teixits i cadascun d'aquests teixits està format per un conjunt d'unitats individuals, les quals anomenem cèl·lules. Aquestes cèl·lules –quan són vives– tenen la capacitat de multiplicar-se, amb la qual cosa els teixits creixen, ens fem grans i en alguns casos –quan ja som grans– alguns tenen la capacitat de regenerar-se. Per entendre-ho només cal pensar en la capacitat que tenen les cèl·lules de la pell de regenerar nova pell després de patir una ferida o una cremada.

Però comencem pel principi. I entretenim-nos a descriure alguns elements que participen en el desenvolupament de l'home i els animals superiors.

Quan un ou es fecunda, posem per cas el mateix òvul humà, aquest ou acabat de fecundar és el punt de partida d'un nou ésser, amb totes les seves especialitats. Per això aquesta primera cèl·lula fertilitzada diem que és totipotent. Que ho pugui ésser no vol dir que ho sigui. Caldrà que aquesta primera cèl·lula es multipliqui i alhora les noves cèl·lules que apareguin després d'aquesta multiplicació s'especialitzin. Un procés que és molt complex i del qual encara no coneixem bé tots els elements que el regulen.

Imaginem que aquest òvul fecundat troba les condicions adequades per tal de multiplicar-se. A mesura que ho faci, el nombre i tipus de cèl·lules que es formaran seran més diferenciades i la possibilitat de generar teixits singulars més limitada, i no dic que es perdi del tot. Aquestes cèl·lules amb capacitat d'esdevenir diferents teixits, però ja amb limitacions, s'anomenen pluripotents. I, finalment, quan les cèl·lules ja només tenen la capacitat de convertir-se en un sol tipus de cèl·lules, per exemple productores d'insulina, encara que no ho siguin, les anomenem multipotents.

Què té a veure tot això amb les cèl·lules mare? Molt més del que pot semblar a primera vista. Les cèl·lules pluripotents es troben en els embrions i també en les persones adultes. Un exemple d'això és el moll de l'os. Com ja és ben conegut, tots nosaltres tenim la capacitat de regenerar —de tant en tant— la quantitat de cèl·lules sanguínies que circulen pels nostres vasos. Gràcies a aquest procés, quan perdem poca sang o ens decidim a fer una donació, no prenem cap mesura especial. Tots sabem que aquesta quantitat la podem recuperar en pocs dies, com també sabem que quan patim una infecció el nostre moll de l'os es posa a fabricar aquelles cèl·lules especialitzades que ens ajudaran a vèncer-la.

L'estudi de les cèl·lules embrionàries durant el desenvolupament dels organismes ens ha permès conèixer

quins senyals i en quines condicions participen en l'especialització de cadascuna de les cèl·lules i en la formació d'òrgans tan diversos com el cor, la pell o els nervis.

La pregunta que ens fem és molt senzilla. Quan es prenen aquestes decisions i com? La resposta és primordial per a conèixer millor de quina manera es poden obtenir cèl·lules diferenciades a partir de les cèl·lules mare. A més, és molt probable que un mateix sistema de senyals que condueixi a la formació d'aquests òrgans, en l'etapa embrionària pugui ésser similar a aquell que estimula –en un moment donat– que les cèl·lules pluripotents dels adults puguin regenerar teixits danyats.

Les persones ens assemblem a les cèl·lules. No ens hauria de sonar gaire estrany, som un conjunt de cèl·lules. Si ens hi fixem bé, veurem que la nostra capacitat de repetir una determinada acció, de tornar a fer el mateix de la mateixa manera, les vegades que calgui, resulta contrari a la nostra capacitat per fer una cosa nova, per especialitzar-nos. Amb les cèl·lules, si fa o no fa, succeeix una cosa semblant. Com més s'especialitzen més perden la capacitat de replicació i a l'inrevés. Però per a exercir una nova activitat, aquella que surti de la rutina, necessitem prendre una determinació i instruir-nos en aquesta futura especialització, sense que això vulgui dir que immediatament la puguem

fer. També és el que fan les cèl·lules quan s'instrueixen per produir una funció futura –posem per exemple fabricar insulina–; adquirir les habilitats i, encara que en aquell moment no en fabriquin, tenir, i potser aquí hi la diferència, tant elles com la seva descendència, la capacitat de produir-ne.

Si fins aquí acceptem que les cèl·lules instruïdes saben fabricar insulina, però encara no ho han demostrat, qualsevol de nosaltres es deu preguntar quan prenen aquesta decisió. En termes científics, alguns biòlegs cel·lulars assenyalen aquesta decisió com el moment del compromís. Imagino que es devien inspirar també en algunes decisions dels humans, en aquelles capacitats que tots tenim però que no es demostren fins quan ens comprometem. En qualsevol cas el compromís de la cèl·lula és per sempre; decidida a expressar uns gens selectius que la faran ésser ja d'una manera determinada, diferent de totes les altres cèl·lules. En el cas de la insulina, la cèl·lula  $\beta$  serà una cèl·lula capaç de fabricar i emmagatzemar insulina. I no sols això, sinó que, a més a més de fabricar-la, ha de lliurar-la a la sang quan toca, quan rep determinats senyals que li vénen d'altres territoris que exigeixen aquesta insulina. I fer-ho en les dosis precises, ni una mica més ni una mica menys, ja que si ho fessin en defecte ens trobaríem un sucre a la sang alt, seríem diabètics, i si ho fessin en excés, amb una baixada excessiva de sucre

que ens donaria també un bon grapat de trastorns, l'anomenada hipoglucèmia.

A la cèl·lula, arribar a diferenciar-se, no li surt de franc. En aquest compromís perd algunes habilitats, la més cridanera de totes, una disminució o pèrdua de la seva capacitat de reproduir-se. En alguns casos, aquest deure per fer la seva feina l'obliga tant, és tan bèstia, que prescindeix del propi nucli cel·lular; renuncia a una de les parts més nobles de la seva estructura. És el cas dels glòbuls vermells o eritròcits. Compromesos a transportar, com més oxigen millor, a totes les cèl·lules de l'organisme, decideixen prescindir del nucli per tal de disposar de més espai per a acumular hemoglobina, que és la proteïna capaç de carregar i descarregar oxigen.

Tots aquests processos són complexos i ni els estudiosos de l'embriologia encara no saben com explicar-nos aquesta complexitat. Si de cas, direm que els recents treballs sobre el que anomenem factors de transcripció –que són senyals crítics en el procés de diferenciació– ens han ajudat i ens ajuden molt a entendre millor aquest aparent embolic. I dic embolic no perquè sí, sense causa, sinó perquè estic convençut que els senyals que donen els factors de transcripció són senyals que es localitzen en un gran embull, els uns propers als altres, fent nusos molt semblants a com es localitzen els senyals que utilitzem a la xarxa d'Internet.

Tot senyal genera una resposta i aquesta resposta en genera d'altres, i l'entrellat que s'estableix és complex i, alhora, d'una rapidesa enorme. Aquesta complexitat biològica ens meravella, però també ha de meravellar-nos la resposta dels científics per a enfrontar-s'hi. I arribats en aquest punt ens permetrem dos comentaris marginals.

En el primer només vull recordar al lector que, els darrers anys, els científics han fet un pas de gegant per tal de saber, amb detall, quina és la geografia dels nostres gens. Ara tenim la biblioteca on hi ha aquesta informació, el genoma. I aquesta biblioteca també ens serà de gran utilitat per a conèixer millor tot el que abans hem comentat; quins són els senyals que fan que una cèl·lula compleixi o deixi de complir la feina que esperem que faci. Cert, tenim la biblioteca però la tenim en fascicles desordenats i, fins i tot, d'algun full no en sabem encara el fascicle on ha d'anar. Ens falta ordenar tots aquests fascicles i fulls solts, i aleshores relligar els llibres, per després ordenar aquesta biblioteca. Quan això ho haguem fet, no nosaltres, sinó els que s'hi dediquen, podran ampliar els nostres coneixements respecte als processos de replicació i diferenciació cel·lular, i el salt que es produirà, en aquesta branca dels coneixements, serà enorme.

El segon comentari és més de mètode: em refereixo a la genòmica, transcriptòmica i proteòmica. Són

un conjunt d'instruments que, amb l'ajut de potents eines informàtiques, ens permeten i ens han de permetre identificar amb molta eficiència les xarxes de senyals que participen en la diferenciació cel·lular. Genòmica, transcriptòmica i proteòmica; noms difícils per al lector no avesat a la terminologia científica, però que assenyalen sistemes actuals d'anàlisi, no sols dels gens de cada individu sinó d'aquells expressats en un determinat teixit en forma de missatger o proteïna. Aquestes plataformes donen una informació ràpida i abundant, que seria impossible de llegir si abans –des de la primèria del segle passat– no haguéssim avançat, i molt, en el saber de les ciències físiques que ens permeten, a través de la bioinformàtica, analitzar aquests processos amb una aparent facilitat.

Però tornem a agafar el fil. Des que naixem podem dir que ja disposem de tots els teixits i òrgans necessaris. És a dir, obrim els ulls amb tota la diversitat d'estructures que necessitarem al llarg de la nostra vida. El que fem a partir del naixement és créixer, la qual cosa vol dir que els nostres teixits només es fan grans sense que en la seva morfologia se succeeixin massa canvis. En alguns sí, hi ha excepcions, algunes importants; com la construcció de les extenses connexions que es produeixen en les cèl·lules nervioses que anomenem neurones. No obstant això, no tot és créixer. Hi ha algunes cèl·lules que han de funcionar en les persones



grans com ho feien quan encara érem un projecte, un embrió. És a dir, amb capacitat de replicar-se de pressa i alhora diferenciar-se. Pensem en la sang, la pell, l'epiteli que recobreix les mucoses. Moltes d'aquestes cèl·lules tenen una vida curta, poden només durar dos dies, han de substituir-se a una gran velocitat. En aquest cas podem dir que els humans adults també tenim en aquests teixits cèl·lules de potencial embrionari, que anomenem *cèl·lules mare adultes*.

Les cèl·lules mare recloses en aquests teixits adults poden créixer, és a dir, cadascuna es pot dividir en dues cèl·lules mare idèntiques, o bé en pot fer una d'específica de la pell, de la sang o de la mucosa —si seguim l'exemple— i una altra que es mantindrà amb la capacitat de cèl·lula mare. El que sí que és important és que la població d'aquestes cèl·lules mare adultes es mantingui, perquè d'aquesta manera garantim la capacitat del nostre organisme de restaurar la pèrdua de cèl·lules de la pell, necessària per a la cicatrització d'una ferida o d'una cremada, i la població necessària de cèl·lules vermelles (eritròcits) o de cèl·lules blanques (leucòcits) base per a l'oxigenació i la defensa davant d'una infecció. En aquest sentit, és molt important el control sobre aquesta població; més que important, vital.

També hi ha diferències entre les cèl·lules mare adultes. Les cèl·lules mare de la pell són unipotents, la

qual cosa significa que només poden diferenciar-se en cèl·lules de l'epidermis, de la pell. En canvi les cèl·lules del moll de l'os, aquelles que poden regenerar les cèl·lules que circulen per la nostra sang, són pluripotents ja que són capaces de diferenciar-se en diferents tipus cel·lulars, limfòcits, eritròcits, neutròfils, plaquetes i d'altres. El que les cèl·lules mare en formin un tipus o un altre, dependrà dels estímuls que arribin al moll de l'os. Per exemple una proteïna que s'anomena eritropoetina estimula el moll de l'os de manera que les cèl·lules mare que s'hi troben es posen a fabricar cèl·lules vermelles, amb capacitat de transportar oxigen als teixits. Això ho saben bé els esportistes quan s'injecten aquesta proteïna per tal d'augmentar per damunt del normal el nombre d'aquests eritròcits i d'això n'esperen una millor oxigenació dels teixits i un millor rendiment físic. Les conseqüències d'aquesta administració desordenada d'eritropoetina són nefastes, poden crear greus problemes físics, per això és una pràctica qualificada com a desafortunada quan s'utilitza amb aquesta finalitat, però no quan l'eritropoetina s'utilitza en el tractament d'algunes anèmies. Perquè, de fet, la fabricació d'eritropoetina és un senyal fisiològic per tal de fabricar eritròcits quan aquesta població disminueix, per exemple després d'una hemorràgia.

A més de l'eritropoetina que actua sobre els eritròcits, s'han identificat altres proteïnes —factors de

creixement o determinades estimulines— que desencadenen la proliferació i diferenciació d'altres tipus cel·lulars, com els granulòcits i limfòcits T. La interacció d'aquests factors proteics amb l'entorn local tenen un paper clau en la diferenciació de les cèl·lules mare. Aquesta observació és de molta utilitat per a diferenciar cèl·lules mare als experiments de laboratori.

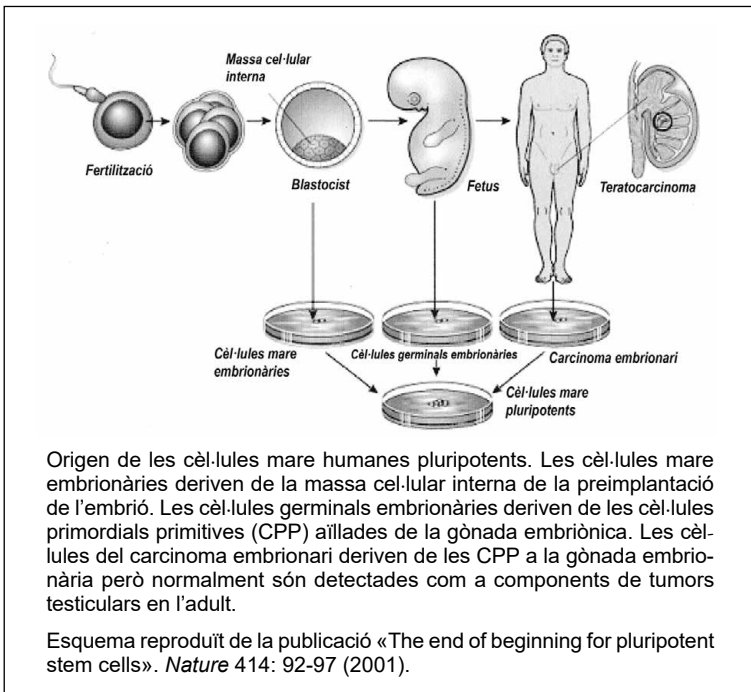
Arribats en aquest punt, la pregunta és necessària. De què parlem quan parlem de cèl·lules mare? Sens dubte de cèl·lules que posseeixen la propietat de dividir-se amb rapidesa, i generar, alhora, cèl·lules idèntiques a les seves progenitores (noves cèl·lules mare), i cèl·lules del tot diferenciades amb la missió de complir determinades funcions específiques com, per exemple, transportar oxigen o produir insulina. Les cèl·lules mare es troben tant als embrions com als organismes adults. La novetat del tema és que avui som capaços de cultivar aquestes cèl·lules mare als laboratoris, i per tant, d'aconseguir que es divideixin i es diferenciïn en teixits diversos, en aquells que ens poden convenir, amb la intenció de reparar els que s'han fet malbé en el curs d'alguna malaltia, per exemple la diabetis, la malaltia d'Alzheimer, o les cèl·lules lesionades per un infart de miocardi.

No totes aquestes cèl·lules mare tenen la mateixa potència, és a dir, idèntica capacitat de generar tipus cel·lulars diferents. Per això ja hem parlat de cèl·lules

mare totipotents, pluripotents i multipotents. Només als moments més inicials del desenvolupament podem trobar cèl·lules mare totipotents, amb la capacitat de generar un organisme complet. Pel que fa als humans, sabem que només són totipotents aquelles cèl·lules que formen el primer grumoll cel·lular (mòrula) a partir de l'ou i que no arriba a estar format per més de setze cèl·lules. Més endavant, a mesura que avança el desenvolupament de les cèl·lules mare només són pluripotents, és a dir, poden generar qualsevol teixit però no un organisme sencer. Aquestes cèl·lules les podem trobar als embrions humans fins al dia catorzè després de la fertilització. A partir d'aquesta data, els embrions es diferencien en tres capes cel·lulars cadascuna de les quals està programada per a generar teixits i òrgans concrets, per la qual cosa perden part de la pluripotència que posseïen. I finalment, ja hem assenyalat l'existència de cèl·lules mare, diferents territoris dels organismes ja adults, amb capacitat de regenerar determinats teixits, cèl·lules menys pluripotents que les cèl·lules dels embrions.

Molts lectors deuen estar ja d'acord amb mi que la recerca amb cèl·lules mare embrionàries pot ésser –a primer cop d'ull– més prometedora que la que es pugui desenvolupar amb cèl·lules mare adultes. Hi ha diferents fonts on podem trobar cèl·lules embrionàries. En parlem.

Una són els carcinomes de cèl·lules embrionàries, que si bé no es pot dir que siguin, exactament, cèl·lules embrionàries, presenten característiques molt similars a les cèl·lules dels embrions. Es tracta de tumors que creixen als testicles i que estan formats per cèl·lules de característiques molt similars a les que trobem a les capes cel·lulars que formen els embrions. Això fa que, aïllades al laboratori i cultivades en determinades condicions, poden donar lloc a diferents teixits. Són importants per a entendre bé alguns processos de diferenciació, però sembla molt difícil que un dia es puguin poder usar per a tractaments reparadors.



La segona font d'obtenció de cèl·lules embrionàries són els mateixos embrions generats per la fecundació d'un òvul amb un espermatozoide. Estic parlant de l'etapa més inicial de la formació de l'ou fecundat, els primers dies, quan just s'ha format l'anomenat blastòmer, no més d'unes quantes cèl·lules. Les cèl·lules mare s'obtenen de la capa interna cel·lular d'aquest blastòmer abans d'empeltar-lo. Els experiments que s'han fet, tant amb ratolins com en humans, mostren que les cèl·lules mare obtingudes per aquest procediment tenen la capacitat de replicar i mantenir-se en cultiu de laboratori per llarg temps. Després amb els estímuls adequats aquestes cèl·lules es diferencien cap aquells teixits que en teoria hem programat. Aquestes cèl·lules també es poden obtenir en fases més avançades del desenvolupament de l'embrió, a partir de fetus procedents d'avortaments. En aquest cas, se seleccionen a partir de les denominades cèl·lules germinals embrionàries.

Hi ha una última estratègia més sofisticada. Em refereixo al clonatge. Consisteix a eliminar el nucli de la cèl·lula femenina, l'òvul. La raó per a eliminar-lo és que al nucli es guarda una part molt important de la informació genètica, és a dir: la biblioteca personal que correspon a l'animal femella que en aquest cas ha facilitat l'òvul. Aquest òvul sense nucli es fecunda i, a continuació, se li transfereix un nucli en condicions

(diploide) que pot provenir d'una cèl·lula adulta o embrionària, per exemple d'aquell animal al qual després li volguéssim trasplantar les cèl·lules mare. En aquest cas, les cèl·lules mare que es formaran tindran la informació, la biblioteca, del nucli que li haguem injectat. Si aquest òvul fecundat i amb la informació genètica modificada l'empeltem a un úter d'un animal que estigui en condicions de rebre aquest empelt, aquest òvul fecundat donarà lloc a un animal complet amb les característiques genètiques semblants a les de l'animal d'on procedien les cèl·lules de les quals hem extret el nucli.

Aquesta última estratègia té un gran interès en recerca biomèdica si bé planteja importants interrogants. Anem a pams. El primer gran avantatge és permetre que a un òvul d'un animal se li pugui treure el nucli i, en el seu lloc, posar-n'hi un d'humà, per exemple el d'una cèl·lula d'aquella persona a la qual voldríem fer un trasplantament. En teoria, la idea és possible. Tindrem cèl·lules mare que podem fer dividir, que tindran la informació, la biblioteca d'aquella persona que té la malaltia. No obstant això, els mitocondris serien els de l'animal i, com que aquests mitocondris també posseeixen DNA, part de la informació genètica —la que transmeten els mitocondris— no seria humana, amb la qual cosa tampoc sabem quina viabilitat tindria tot plegat. A desgrat d'això, aquesta línia de recerca té

un potencial de futur enorme. I també, en paral·lel, planteja alguns problemes ètics que cal avaluar en la seva justa mesura.

Tenir cèl·lules amb capacitat de reproduir-se per a anys no és suficient. Cal aconseguir que aquestes cèl·lules es diferenciïn, és a dir, que es converteixin en cèl·lules específiques del cor, dels pulmons, del pàncrees, per exemple. I alhora que, en el moment de diferenciar-se, aturin, en part, el seu creixement continuat. Per això cal estimular-les. I això s'aconsegueix cultivant aquestes cèl·lules mare en medis que disposin dels factors necessaris per a facilitar-ne la diferenciació.

Amb els procediments actuals, a partir de cèl·lules mare embrionàries, s'aconsegueix aquest segon pas, diferenciar les cèl·lules en un ventall ben divers. Hi ha experiències que demostren que es poden obtenir cèl·lules del teixit nerviós, del cor –cardiomiòcits– que a més bateguen, i cèl·lules del pàncrees, productores d'insulina. La pel·lícula sembla atractiva. Amb unes dosis d'imaginació podem visualitzar alguns dels paisatges que aquests mètodes ens poden oferir.

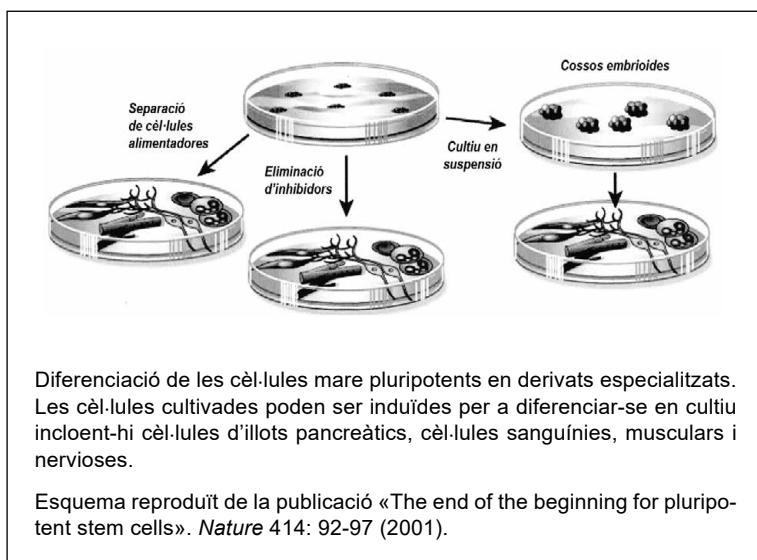
Un es pot preguntar, vist el potencial de les cèl·lules mare embrionàries, si val o no val la pena entretenir-se a investigar sobre cèl·lules mare adultes. De vegades però, el camí que ens porta a un indret volgut no és



aquell airejat i amb magnífiques vistes. Ans al contrari, després de molt caminar ens adonem que no porta enlloc. L'encertat era aquell que corria pel fons de la vall, sense cap mena de panoràmica. A la recerca li succeeix cinc cèntims del mateix. El camí més evident no és sempre el bo. I mai una determinada opció no n'invalida una altra d'alternativa.

Les cèl·lules mare procedents d'animals adults també mantenen el ventall de diferenciació, és a dir, la qualitat d'esdevenir qualsevol tipus de teixit. Ja hem posat l'exemple clàssic de les cèl·lules mare sanguínies del moll de l'os, que tenen aquesta capacitat de regenerar les cèl·lules de la sang. N'hi ha d'altres. A l'intestí, a la pell i fins al pàncrees i al fetge. Totes poden formar teixit adult amb idèntiques característiques que aquell que substitueixen. I ho fan quan reben l'estímul necessari.

Fins aquí, podria resultar pobre la capacitat de les cèl·lules mare procedents d'animals adults. Nogensmenys, aquestes cèl·lules mantenen la capacitat de revertir en un estadi anterior o de convertir-se en un llinatge diferent, amb la qual cosa, en teoria, és possible el clonatge –tal com ja hem assenyalat per a les cèl·lules embrionàries– o que cèl·lules mare del moll de l'os que en el seu ambient –el seu niu– estan programades per a formar sang, en un altre de diferent, formin cardiomiòcits, és a dir, cèl·lules del cor.



Un dels aspectes de més interès en l'estudi de les cèl·lules mare procedents de l'adult és l'estudi dels condicionants d'aquest niu o territori on estan instal·lades. Aquest niu genera un ambient que és favorable al destí últim de les cèl·lules mare. Es tracta d'un microambient, d'un indret on es produeixen senyals locals que modulen tant el creixement com la diferenciació. Reproduir aquests nius en condicions experimentals resulta crític a l'hora d'aconseguir poblacions de cèl·lules mare que puguin ésser útils per a reparar teixits concrets.

Els principals problemes que presenten les cèl·lules mare procedents de l'adult són dos. D'una banda, el nombre de cèl·lules mare de què es disposa a partir de teixits adults és molt escassa i de l'altre la

dificultat que ens trobem de clonar aquestes cèl·lules en diferents tipus cel·lulars. Només per posar-ne un exemple fàcil direm que, al moll de l'os, només una de cada deu mil cèl·lules pot ésser considerada com a cèl·lula mare. Imagineu la dificultat no sols d'identificar-les sinó també d'aïllar-les i purificar-les. Cert que la proporció no és igual a tots els teixits. Alguns treballs han demostrat que existeix una proporció molt més elevada de cèl·lules mare a les criptes de les parets de l'intestí prim. A aquesta limitació cal afegir-ne una altra: la capacitat limitada de dividir-se durant temps en cultiu de laboratori o, en qualsevol cas, molt menor que l'observada quan es cultiven cèl·lules mare d'origen embrionari. Tot això és un entrebanc que limita la seva futura aplicació terapèutica. I dic limita perquè en aquest camp de la recerca només estem a les beceroles i ens queda molt camí per recórrer.

I no avançarem gaire, en l'aplicació d'aquest procediment a la reparació de teixits, si no aconseguim que les cèl·lules mare diferenciades siguin idèntiques —almenys pel que fa a la seva funció— a aquelles que pretenem substituir. En el cas de les cèl·lules  $\beta$  pancreàtiques hauríem d'aconseguir que les que obtenim a partir de cèl·lules mare adultes mantinguessin totes les qualitats que els són pròpies, com per exemple segregar insulina en resposta a canvis en la concentració

de sucres. Fins ara aquesta idèntica plasticitat funcional, a partir de cèl·lules adultes, no s'ha aconseguit, si bé hi ha evidències indirectes que es podrà aconseguir. Sense anar més lluny, hi ha experiències pròpies i alienes en què s'ha demostrat que les poblacions de cèl·lules mare dels conductes pancreàtics són capaces de regenerar les cèl·lules  $\beta$  en l'animal experimental diabètic quan aquest és tractat amb substàncies que estimulen la diferenciació.

Jo diria que ja ens podem començar a entendre. Sabem del que parlem quan parlem de cèl·lules mare. I crec que tenim ben entès que la recerca amb cèl·lules mare és alhora prometedora, però també que el camí d'aquesta recerca no és fàcil. I no em refereixo aquí a limitacions ètiques i econòmiques, massa lligades a les prioritats polítiques del govern de torn més que a l'anàlisi objectiva. Parlo de dificultats científiques. És a dir: els envitricolls que trobarem si volem reparar els teixits malmesos a partir de les cèl·lules mare, tant d'origen adult com embrionari.

En el millor dels casos, si podem arribar a aconseguir cèl·lules de tots tipus a partir de cèl·lules mare no haurem fet el cim. Encara ens quedaran molts dubtes per resoldre: la possibilitat d'una proliferació descontrolada, i com a pas següent la formació de tumors, la possibilitat que aquestes cèl·lules siguin rebutjades, o que, pel fet d'ésser més similars a les pròpies i no

ésser rebutjades, siguin destruïdes molt de pressa pel mecanisme que va provocar la destrucció de les que ara substituïm, l'envelliment més prematur d'aquestes cèl·lules, i altres problemes que sorgeixen en el transcurs de qualsevol tipus de recerca.

El panorama és ampli i divers, gens fàcil però molt atractiu.