

## **CLONACION REPRODUCTIVA Y TERAPEUTICA** **—Células madre—** **Presente y Futuro\***

FÉLIX PÉREZ Y PÉREZ

### **RESUMEN**

Las células madre son células pluripotentes que se pueden diferenciar en los distintos tipos de células, dependiendo del ambiente fisiológico en el que se encuentren. Se pueden cultivar *in vitro* a partir de blastómeros o se pueden obtener del cordón umbilical y, en menor medida, de la placenta. Otra fuente de células madre es el tejido diferenciado, donde estas células pueden permanecer en una fase quiescente esperando ser activadas para sustituir células que han sufrido apoptosis.

Pese a la gran repercusión que tendría el uso de células madre en el campo de la medicina, ya que permitiría el diseño de nuevas estrategias para el tratamiento de enfermedades degenerativas, su aplicación en la especie humana está sujeta a controversia por motivos éticos. Este estudio analiza los problemas éticos que han surgido como consecuencia de la utilización de las células madre humanas.

### **ABSTRACT**

Stem cells are non-differentiated cells that can be differentiated into any type of cell depending upon the physiological signals they receive. Stem cells can have different origins. They can be harvested from *in vitro* cultured cells in a blastocyst stage, or collected either from the umbilical cord or, to a lesser extent, from the placenta. Another source for stem cells can be differentiated tissue, where they remain in a quiescent phase waiting to be activated for replacing apoptotic cells.

Despite of the great impact that the use of stem cells would have on medicine, by allowing new therapeutic approaches to treat degenerative diseases, their medical applications on the human species is a controversial due to ethical reasons. This review discusses the ethical issues that have arisen as the consequence of the use of human stem cells.

---

\* Conferencia pronunciada en la Real Academia de Doctores el 23 de enero de 2002.

## INTRODUCCION

El **Siglo XIX** ha pasado a la historia como el «*Siglo de las luces*» y, al mismo tiempo, por la ansiedad del hombre por encontrar una «*conciencia de lo definitivo y el conocimiento soberano de las cosas*» tras someter los hechos a un análisis profundo —experimentación— para transformar **las Tesis en Doctrinas**. A pesar de estos intentos, hemos llegado al siglo XX sin conseguir el referido objetivo y, por el contrario, con una enorme preocupación en lo ético, moral, social, religioso y político; circunstancias que han condicionado al ser humano creando grandes zozobras principalmente en la juventud.

Al **siglo XX**, se le ha denominado «*siglo de la Ciencia*, en el transcurso del mismo han tenido lugar episodios realmente llamativos que han servido de base a un desarrollo extraordinario —progresos en cadena, ampliados por el poder de las nuevas tecnologías—. El siglo XX ha sido definido como el «**siglo del avance científico**», en este sentido el Presidente Bush, así como el Congreso y Senado Norteamericanos, aprobaron el 12 del X del 1999 una Resolución de apoyo a la Ciencia, designándola como el gran acontecimiento que definirá a nuestro momento histórico como «**década del conocimiento**», caracterizada fundamentalmente por los avances en el conocimiento de la Fisiología cerebral y del Genoma —sintetizando en definitiva los referidos avances en el átomo, el big y el gen—.

A grandes rasgos, los episodios más importantes del Siglo XX se han referido fundamentalmente en la primera mitad del mismo al desarrollo de la Física, las Matemáticas, que han dado como resultado nuevas tecnologías de aplicación práctica tales como: el procesamiento de datos, los ordenadores, computadoras, en definitiva la cibernética, etc., que han revolucionado la tecnología del conocimiento y como consecuencia de este desarrollo se han producido grandes avances en el conocimiento del Espacio. De tal manera que al hacer un balance del desarrollo científico del año 1999, se ponen de manifiesto tres ideas fundamentales. **Ya el año 1997 termina con una serie de acontecimientos que marcan el pasado y perfilan el futuro** en el quehacer científico de la Humanidad. Los científicos antropólogos de Atapuerca propusieron una especie nueva de Homínido «*el Homo antecesor*», que, además de ser el primer habitante de Europa, sería el último eslabón entre los humanos modernos y el hombre de Neanderthal —desaparecido por sí mismo—; investigaciones que constituyen un referente paleoantropológico mundial.

El desarrollo de las biotecnologías: inseminación artificial, trasplante de embriones, fecundación in vitro, obtención de transgénicos, clonación, desarrollo de células madres —en este momento en plena actualidad— han significado acontecimientos destacables. Los referidos planteamientos corresponden al campo de la Biotecnología, entendiéndolo por **Biotecnología el conjunto de acciones que el hombre ejerce de manera programada** sobre los seres vivos, alterando las funciones —especialmente las de reproducción— a fin de conseguir resultados amplificados de interés económico (producción de alimentos), salud pública, etc. En el año 1972, la Doctora Norman Ende y su hermano Milton, de la Universidad de Nueva Jersey, publicaron los primeros resultados del tratamiento de leucemia (jóven de 16 años) tratado en base a transfusiones de sangre procedentes de cordón umbilical (células madre), observando que la supervivencia de las células trasplantadas al cabo de varios años.

Pero quizá la noticia más revolucionaria que ha preocupado a la comunidad científica y social ha sido el anuncio de la obtención de células clonadas procedentes del ser humano por el Profesor Michael West (25-11-2001) en la Universidad de Madison (Wisconsin). Este descubrimiento —para algunos investigadores— es quizás el resultado más espectacular y trascendente en los avances de la Biotecnología del siglo XX.

No hay que olvidar que el 26 de Junio de 1976 en Manchester nace la denominada «niña probeta», descendiente del matrimonio Lesley-Braun, que se sometieron a la FIV-T como con motivo del problema de esterilidad que padecía la esposa. Estos resultados fueron conseguidos en base al trabajo del Equipo técnico del hospital, integrado por un médico y un fisiólogo. El nacimiento de la niña probeta —que hoy tendrá aproximadamente 26 años— creó un verdadero conflicto desde el punto de vista ético, moral y religioso que fue motivo fundamental de la promulgación de la Instrucción sobre Bioética publicada por el Vaticano en 1983, de la que luego hablaremos.

## CLONACION

El 27 de Febrero de 1997, los medios de comunicación anunciaban que en el Roslin Institute de Edimburgo se habían obtenido resultados tras los programas de investigación planteados por el Doctor Ian Wilmut que culminaron con la obtención de una oveja clónica partiendo de células adultas del donante.

El ambicioso programa se completa con la incorporación de algún gen en el ovocito fecundado a fin de conseguir una **descendencia capaz de producir sustancias o productos de gran interés terapéutico**, entre los cuales se consideró en aquel momento «estrella» para el tratamiento de la mucovisciriosis, factor alfa-1 antitripsina (AAT), así como la proteína IX (factor de coagulación de enorme eficacia para el tratamiento de los hemofílicos), así como productos eficaces para la terapia del enfisema pulmonar, de la enfermedad de Parkinson (producción de dopamina), etc. Desde el punto de vista económico estos planteamientos según los economistas pueden alcanzar una magnitud económica superior a los 18 mil millones de dólares en un futuro muy próximo. La obtención de la oveja Dolly (primer mamífero transgénico) fue un episodio realmente sensacional que dio entrada a nuevas consideraciones respecto a la clonación.

### **Analizaremos tres tipos de clonación: la reproductiva, la terapéutica y la conductual**

**Se entiende por clon**, al grupo de organismos de idéntica constitución genética que en definitiva proceden de un mismo individuo mediante multiplicación asexual de lo mismo, siendo exactamente iguales a él desde el punto de vista estructural y morfológico; es una técnica que se caracteriza porque la reproducción es sencillamente una transmisión del material primitivo sin incorporación genética de ningún tipo con lo cual los individuos descendientes son idénticos y además carecen de la fuerza immanente de la heterosis, es decir de la incorporación del material genético procedente del otro sexo.

Consituído el óvulo —ovocito fecundado— y el cigoto sucesivamente, la vida ya está en marcha y no se interrumpirá más que a través de un proceso anormal, agresivo, que interrumpe la gestación y que hay denominarlo aborto por muy precoz que sea.

El concepto de preembrión es una denominación púramente artificial (consoladora, falsa) a efectos permisivos, puesto que el preembrión para algunos investigadores sería la situación en que se encuentra el complejo celular del ovocito fecundado antes del día 14 —en él no existiría la vida, se trataría simplemente de un conjunto de células viables, pero no vida—.

Para algunos ha habido otras interpretaciones percibidas en el Reino Unido desde el punto de vista jurídico, en el sentido de que para el Alto Tribunal del Reino Unido (Supremo) no es vida realmente aquella que se consigue cuando se mezcla un núcleo de una célula con el complejo celular de un ovocito. Esta interpretación realmente peligrosa no es en primer lugar exacta puesto que el complejo así formado tiene capacidad de convertirse en vida terminal (si se le coloca en condiciones adecuadas —trasplante a un útero preparado biológicamente—).

En términos generales existen tres mecanismos para conseguir la clonación: **biseción** o separación de los blastómeros (rompiendo la mórula) en los primeros estadios del desarrollo cuando aquellas células son todavía totipotentes, circunstancia que ocurre aproximadamente antes de los seis días cuando se trata de gestaciones de nueve meses (ganado vacuno, etc.); mediante **transferencia de núcleos diploides** a ovocitos previamente enucleados, mediante el trasplante de células diferenciadas del donante, es decir procedentes de animales adultos de los que al conocer su calidad genética, rendimiento, etc., plantean líneas de gran interés desde el punto de vista comercial, genético, zootécnico, etc. Este es el punto de partida del experimento de Wilmut para la obtención de la oveja Dolly. Otro tipo de clonación es aquel que se obtiene **partiendo del núcleo de células embrionarias**, cuyo desarrollo es mucho más fácil ya que presentan circunstancias muy diferentes a cuando se trata de núcleos procedentes de células del adulto, así como la activación artificial del genoma (partenogénesis, etc.).

La tecnología moderna de clonación ha tenido que resolver temas muy importantes: en primer lugar la **fecundación del ovocito** para conseguir el óvulo fecundado; en segundo lugar **la obtención de las células procedentes del individuo adulto** y de un tejido lo más favorable posible —para el ulterior desarrollo— al trasplante (células procedentes del tejido epitelial, especialmente fibroblastos, o procedentes de glándulas en desarrollo como consecuencia de situaciones gestacionales —tal como ocurrió con la oveja Dolly cuyas células procedían de la glándula mamaria—). En todo caso los fracasos fueron inicialmente alarmantes, el gran descubrimiento de I. Wilmut fue el descubrir que para que el desarrollo ulterior se produzca tras el trasplante del núcleo al óvulo fecundado pero enucleado era la desprogramación de las células adultas a fin de retrasar su **reloj biológico** para volverlas a cero, desintonizando de esta manera con los impulsos del desarrollo del ovocito al que iban a ser trasplantadas. Esto se consigue mediante el tratamiento de las referidas células a base de reducir el aporte energético de las mismas a un 0,5 % sometiéndolas a una especie de hibernación durante cinco días a través de lo cual se abordan las potencias determinantes (programación) quedando en la fase G0, en consecuencia su cronología biológica pasaría de la fase G2 a la fase G0 y de este modo aquéllas sintonizan con mucha más facilidad los estímulos de crecimiento que van a recibir del nuevo alojamiento en el ovocito enucleado.

En el humano a partir de las 24 horas del desarrollo positivo se obtienen 6 blastómeros, llegando a los 8 aproximadamente a las 48 horas y a partir de este momento

comienza a formarse el blastocisto. Solamente a partir de la formación del blastocisto es cuando se pueden obtener las llamadas «**células madres**» —de gran interés puesto que a través de su cultivo podemos generar tejidos de gran importancia para el trasplante y sustitución de células muertas o situación patológica como consecuencia de determinadas dolencias—. Este fenómeno constituye una verdadera preocupación en el momento actual ya que los últimos planteamientos respecto al clonaje humano no han conseguido en todo caso llegar a este punto, sino más bien a un crecimiento anterior que no ha permitido obtener células madres cultivables a tal efecto.

La clonación en anfibios por transferencia de núcleos se inició en la década de los 50 en base a planteamientos experimentales de Briccs y King que trabajaron principalmente con la rana *Pipens* en base a células tomadas de mórulas con diferente número de blastómeros (grado de madurez), llegando a la conclusión de que cuanto más precoces eran los blastómeros que se transplantaban mayores eran los éxitos; posteriormente trabajaron con renacuajos con resultados bastante alentadores, si bien hay que tener en cuenta que el renacuajo no es un animal adulto sino más bien en proceso de desarrollo. Los experimentos fueron completados por los investigadores Gurdon (1960-1962), continuando posteriormente (1966) por Gurdon y Uehlingr, partiendo de células de renacuajo tomadas del epitelio intestinal (células viscerales) activadas por la luz ultravioleta. Los resultados, más o menos satisfactorios (en general no muy exitosos) condujeron a planteamientos experimentales en mamíferos mediante transferencia de núcleos, tomando como modelo experimental el ratón y, posteriormente, la oveja —tal como ocurre en las investigaciones de I. Wilmut— y posteriormente en la vaca.

Una modificación técnica muy importante (1983) de Mc Grath y Solter fue el trasplante del contenido total de la célula, es decir de lo que se llamó «**masa celular interna**» (MCI), simplificando notablemente el proceso. En todo caso, se llegó a la conclusión de que para poner en marcha el proceso divisional una vez hecho el trasplante nuclear al ovocito (enucleado) era muy importante el empleo de activadores; en este sentido se pusieron en práctica diferentes tecnologías tales como la aplicación del virus Sendai inactivado que favorecería la fusión de estos elementos, así como la utilización del Arginato sódico, la Promoza, el Polietilenglicón, luz ultravioleta, estímulos eléctricos y finalmente la Telomerasa (fermento protector de los telómeros que ponen en marcha la actividad de los cromosomas en función a su estado de desarrollo e integridad). En todo caso, existía un gran pesimismo en orden a las posibilidades de la clonación en mamíferos superiores, de tal manera que en el año 1984 Mc Grath y Solter llegaron a manifestar «*la clonación en mamíferos superiores es imposible, puesto que se necesita la «impronta genética» que tiene lugar cuando funciona un genoma de origen materno y paterno*».

No obstante hubo equipos de investigación que mantuvieron la fe en la clonación y siguieron con numerosas investigaciones, así no sólo se consiguió la oveja Dolly (1997) por el equipo del Instituto Roslin de Edimburgo, sino un ternero en el Laboratorio de Virginia procedente de células adultas que recibió el nombre de «Mister Jefferson» en honor al importante ocupante de la Casa Blanca y, en Julio de 1998, el equipo japonés del Instituto de Investigación Animal de la Prefectura de Ishikawa, así como el de la Universidad de Kinki, dirigidos por el Profesor Poyokazu Morita, anunciaban el importante episodio del nacimiento de dos terneros gemelos generados por la misma tecnología que la oveja Dolly.

Como es sabido, el anuncio del nacimiento de la oveja Dolly se produce seis meses después de ocurrido aquél —tiempo que se dedicó al establecimiento jurídico de las patentes que se deducían del mismo y, no sólo de este hecho, sino de las perspectivas de obtención de medicamentos a través de animales clónicos obtenidos posteriormente por clonación—. En este episodio participó fundamentalmente la empresa GERON que es la que en la actualidad posee mayor número de patentes al respecto, así como la empresa PPL Therapeutics y la Red Neuron, entre otras; empresas sometidas a grandes presiones capitalistas empeñadas en participar en las perspectivas económicas de futuro que pueden deducirse y que se han cifrado en varios miles de millones a partir del año 2002. Los responsables de grandes laboratorios de investigación como Richard Seed (EEUU), Avelino Antinori (Italia), Setsum (Japón), representan las intenciones más activas en orden a conseguir la clonación en la especie humana. Con razón el rotativo Financial Times (1998) anunciaba: «*la medicina entra en la ciencia-ficción, con perspectivas económicas impensables a través de la clonación terapéutica y el uso de las células madre (embrionarias stem cells)*».

**Las ventajas de la clonación reproductiva** en los animales domésticos se pueden reducir a las siguientes:

- **Conseguir animales morfológicamente idénticos** que constituyen punto de partida -muy interesante para planteamientos experimentales puesto que partimos de una homologación de individuos con la respuesta correspondiente, que es la que tendrá que evaluar el planteamiento experimental planteado.
- **Cuando se trata de animales de compañía (afectivos)**, la clonación permite conseguir individuos idénticos con las mismas características morfológicas, si bien hay que hacer notar que estos individuos no responden fisiológicamente ni conductualmente a las características del donante, de tal manera que nos podemos encontrar con cachorros exactamente iguales a las madres, etc., pero que su conducta puede ser totalmente distinta.
- **Por lo que respecta al ganado vacuno lechero**, la clonación reproductiva genera igualmente fenotipos perfectos, iguales, etc., con las mismas características, si bien el rendimiento lácteo depende de otras variantes como es el equilibrio neuroendocrino, la sensibilidad de la glándula mamaria (receptores de la misma) a los impulsos endocrinos, comportamiento nutricional, capacidad asimilativa, metabólica, etc., por lo cual la morfología es un punto de partida importante pero no significa una respuesta productiva idéntica a la que podría esperarse del animal clonado.
- **Por lo que se refiere a especies productoras de carne**, en la que el valor fundamental de las mismas depende de su morfología (desarrollo muscular), etc., o determinados órganos de interés (aprovechamiento por el hombre), etc; en este caso la clonación representa un punto de partida muy interesante ya que solamente la respuesta dependerá de la capacidad asimilativa y nutritiva pero menos directamente del equilibrio neuroendocrino, tal como sucede en la producción de leche.

A primeros de Noviembre (2001) la Empresa Immerge Biotherapeutics (Universidad de Missouri) **anunció la obtención de cinco cerditos clonados, con modificación en**

el genoma, consistente en suprimir (desactivar) un gen; precisamente el responsable del rechazo, que desde el punto de vista bioquímico es el determinante desde la superficie celular (molécula galaetosil transferasa -A-1,31), azúcar que el sistema inmunológico del receptor reconoce como extraño, generando el rechazo.

Este descubrimiento abre perspectivas a la utilización de órganos de animales (cerdo, monos, etc.) en la terapia clínica humana, si bien quedan temas importantes que resolver como la reactivación de virus en el receptor, desfase en el metabolismo entre los órganos intercambiados, etc., que determinan el rechazo.

**Hasta aquí podríamos considerar las ventajas de la clonación reproductiva** en los animales, si bien las investigaciones principalmente por parte de la Emprera PPL Therapeutics se han llevado a cabo en el sentido de introducir genes determinantes de la producción de ciertas sustancias: hormonas de crecimiento, factor IX estimulante de la coagulación de la sangre para el tratamiento de la diabetes, así como otras sustancias de interés terapéutico. En estas condiciones los animales así tratados se convierten en bioreactores y su respuesta da lugar a un concepto nuevo «**animales biofarmacia**», capaces de producir medicamentos.

Se apunta un percance en el primer animal clonado, la oveja Dolly. El Instituto Roslin de Edimburgo anunciaba hace unos días que la famosa oveja Dolly padece artritis. Episodio que hay que analizar con cautela antes de responsabilizar del mismo a la deficiente tecnología de la clonación. Al respecto, hay que tener en cuenta lo siguiente: la oveja Dolly no es un clon puro, más bien una quimera, lleva material genético del ovocito receptor (mitocondrias, etc.). Quizás la sincronización biológica entre el núcleo (donante) y el ovocito (receptor) no fuera absolutamente perfecta. De otra parte, no es infrecuente la artritis en óvidos de más de 4-5 años: agentes infecciosos, vida demasiado sedentaria para el nomadismo normal de la especie, alimentación demasiado elevada en los balances energía/proteínas, irregular régimen ambulatorio y funcional (manejo).

El acortamiento de los telómeros que padece no es tan alarmante. El conjunto núcleo donante y ovocito receptor demuestra singular concentración en telomerasa —factor de protección de los telómeros—, circunstancia que justifica el envejecimiento lento —a tenor de la edad de la oveja— 5-6 años desde la clonación. Ciertamente la edad —desde antes y después de la clonación— (11-12 años) significa que por su comportamiento biológico que nació después de —y con la clonación—. En todo caso, la hipótesis más posible sugiere que los problemas surgen de la tecnología de la clonación —la reproducción podría resultar imperfecta, incompleta, etc.—. Tampoco es fiable la técnica, como señala Harry Griffin, utilizada para seleccionar embriones, blastómeros (células totipotentes). Otro aspecto importante a tener en cuenta es que la observación de animales clónicos (48 vacas), es que su ciclo vital no termina con la muerte por senectud, sino con el sacrificio cuando dejan de ser útiles a efectos económicos.

El acortamiento de los telómeros en la oveja Dolly, anunciado por I. Wilmut en 1999, es normal, pero lo interesante es que este fenómeno se ha estabilizado —circunstancia que nos hace sospechar en ciertos mecanismos de conservación o regeneración de telomerasa en el ambiente cromosómico—. La oveja Dolly lleva material genético de la donante de raza Finn Dorsett y el ovocito de la receptora —Black face— (cabeza negra).

En términos generales la clonación reproductiva —de gran interés en la especie animal y preocupante por su posible aplicación al hombre— ha resultado exitosa a base de resolver los siguientes problemas:

- Estimulación hormonal de determinadas hembras (de normal capacidad procreativa) para la producción de ovocitos maduros mediante hormonas gonadotropas, etc.
- Recolección de los ovocitos conseguidos, bien por vía natural, lavado, ecográfica, quirúrgica, etc., representa en este momento una realidad económicamente planteable.
- Recolección de los núcleos de la hembra donante (objeto de clonación) o bien de tejidos glandulares (glándula mamaria, como ocurrió en el caso de la oveja Dolly) o de tejido epitelial (fibroblastos) que es la técnica más generalizada. En estas circunstancias por lo que respecta a la oveja Dolly se tuvo la duda de que tal vez las células obtenidas para la extracción del núcleo pudieran ser, no adultas, sino células embrionarias del desarrollo mamario, puesto que la hembra donante en aquel momento se encontraba en gestación. Investigaciones —observaciones posteriores— han demostrado que ello no fue así. Fue un clon casi puro —quimera—.
- Desprogramación de estas células adultas. En realidad la clonación por células adultas es ciertamente la más importante puesto que permite partir de animales o de seres cuya conducta ya se conoce. En esta circunstancia la mayor aportación de las investigaciones de I. Wilmut consistieron en demostrar que la desprogramación genética de estas células era condición muy importante para el éxito final. Tal desprogramación se consigue mediante el sometimiento de las mismas a ciertos tratamientos metabólicos anteriormente anunciados y en tal caso tales células pasan de la fase G2 a la fase G0, sincronizando de esta manera su situación con la del ovocito al cual se le extrae el núcleo.
- Empleo de estímulos para la puesta en marcha del proceso de desarrollo del núcleo incorporado al óvulo (enucleado): luz ultravioleta, estímulos eléctricos, virus desactivado Sendai, Arginato sódico, La Promoza, el Polietilenglicol y la Telomerasa que constituye el estimulante —hasta el momento— más activo. De otra parte, se llegó a demostrar que no es preciso transplantar exactamente el núcleo sino también la masa celular interna de la célula adulta (MIC). Sin embargo está todavía por demostrar el papel de las mitocondrias del óvulo receptor que en algunos casos se eliminan y en otros no, pudiendo de esta manera colaborar a una determinada genética por parte de la receptora que pudiera interferir la calidad (clonación pura) del núcleo trasplantado.

## CLONACION TERAPEUTICA

La clonación terapéutica es sencillamente aquella clonación cuyos resultados son la obtención de células totipotentes, pluripotentes o unipotentes —según los casos—, circunstancias que desde el punto de vista de biología molecular corresponden al grado de metilación, al punto que se entiende que las células totipotentes están totalmente metiladas y por tanto no reciben ninguna orden de división ni de diferenciación; a medida que pierden esta condición, probablemente a consecuencia del enzima transmetilasa, se convierten en células pluripotentes obteniendo algunas facultades de po-



tencia y perdiendo parte de las que poseían anteriormente y en procesos ulteriores la nueva pérdida de grupos metilicos haría que estas células pluripotentes se conviertan en células unipotentes y por tanto específicas del desarrollo de un determinado tejido. Este descubrimiento representa algo realmente fundamental desde el punto de vista médico y en especial para el tratamiento de enfermedades degenerativas.

La clonación reproductiva la hemos tratado con anterioridad en la especie animal y si bien esta tecnología lo mismo que las anteriores llegaron a inquietar seriamente a la moral, a la ética y especialmente a la religión, el verdadero planteamiento —en serio— tiene lugar cuando se anunció el nacimiento de la oveja Dolly por clonación de una célula adulta, ya que como es sabido la clonación puede conseguirse de varias maneras: de una parte, por la rotura de la mórula y la obtención de blastómeros pluripotentes o totipotentes que cuando se cultivan in vitro dan lugar a un organismo completo o cuando se transplantan a un medio adecuado (útero receptivo); otro método es el basado en el trasplante de núcleos de células en desarrollo a ovocitos enucleados, estos núcleos pueden proceder de material en desarrollo de carácter embrionario de tal manera que cuanto más jóvenes sean estos blastómeros a trasplantar el éxito responde con mayor garantía; o por el contrario mediante el trasplante de núcleos de células adultas que es la última tecnología —de gran interés— que resulta exitosa bajo diferentes condicionantes y el cultivo de células madres tomadas de diferentes tejidos del ser vivo (sangre umbilical, placenta, hígado, páncreas, etc.)

La clonación conductual es aquella que logra por modificación del genoma, cambiar la conducta —supuesta— habitual del organismo para generar sustancias de interés terapéutico (hormonas, etc.) para el hombre por el momento.

## **Células madres**

Se denominan células madres, también denominadas troncales —aunque esta denominación no tiene una verdadera significación biológica—, aquellas que son capaces por su pluripotencia o totipotencia de generar células adultas que pueden incorporarse a determinados tejidos a fin de sustituir células envejecidas, destruidas (muerte por apoptosis) y de esta manera resolver un problema fisiológico, de carencia e insuficiencia, de células normales.

Las células madres se obtienen generalmente del blastocisto, es decir del óvulo fecundado a partir de cierto número de divisiones (8 días en las especies de nueve meses de gestación) en que el conjunto morular se convierte en blastocisto tras la aparición de la laguna líquida que permite el desplazamiento de los blastómeros y en cierto modo la separación de los mismos; de tal manera que mientras los periféricos asumen funciones trofoblásticas, es decir de incorporación de material nutritivo hacia el interior (energía para el desarrollo del complejo celular), el resto de las células se agrupan en el denominado «**botón embrionario**» en el cual ya se van diferenciando: unas, ectodérmicas para el desarrollo del ectodermo propiamente dicho, otras mesodérmicas y finalmente las endodérmicas; de tal manera que las tres líneas fundamentales del origen tisular vendrían representadas por estas células. Para obtener las células madres desde el origen señalado es necesario por tanto un determinado desarrollo del complejo blastocitario que como mínimo ha de alcanzar los ocho días, es decir generalmente unas cien células, si ésto no ocurre la obtención de las células madre es difícil.

Otro origen de las células madre es el referente a la sangre del cordón umbilical donde se encuentran dichas células a disposición como excedente —podríamos decir— del desarrollo embrionario, placenta, así como en órganos adultos, donde esperan ponerse en marcha para sustituir a las células normales muertas por apoptosis o otro proceso patológico. El descubrimiento de estas células madre procedentes del cordón umbilical ocurre en el año 1974, si bien ya con anterioridad se había sospechado de la presencia de las mismas. Se encuentran fundamentalmente en el líquido sanguíneo y son capaces de restituir los tres principales elementos hemáticos: hematíes, leucocitos y plaquetas, así como la de generar microglia y portar en el antígeno capaz de resolver no sólo la leucemia —objeto fundamental para la trasfusión de estas células a personas que padecen dicha enfermedad—, sino también anticuerpos capaces de resolver la inmunodeficiencia congénita. En este momento se establece una cuestión muy importante respecto al interés de estas células sobre los trasplantes de médula. La investigación actual se inclina por el uso de células madre procedentes de la sangre del cordón umbilical que presentan mucha mayor eficacia, simplifican la técnica de compatibilidad y se consideran más eficaces, si bien hay que tener en cuenta que este tema —eficacia— depende de la cantidad de células madre trasferidas; de aquí que exista una relación entre el volumen de sangre transfusible y el desarrollo del individuo receptor.

Finalmente un tercer origen —muy importante— son las células madre que quedan en los tejidos, sencillamente esperando órdenes para ponerse en desarrollo cuando alguna de las células de los mismos muere (apóptosis) y recibe entonces la orden de desarrollarse convirtiéndose entonces en células mitóticas en desarrollo. De tal manera que hay que entender que la apoptosis es una «muerte celular programada», es una muerte que podríamos llamar atraumática, anecrótica, muy diferente por tanto a la necrosis y a la inflamación; y, por el contrario, la mitosis es la reacción contraria, es decir la puesta en marcha de la actividad procreativa (divisional) de células que están expectantes, latentes, a la espera de estímulos de desarrollo para conseguir el equilibrio tisular del tejido correspondiente.

**El 25 de Noviembre del año 2001 la información científica nos sorprende con la clonación humana obtenida a partir de células madre**, de tal manera que la Empresa de investigación Advanced Cell Technology (ACT) anuncia a través del Director y a su vez Investigador responsable del Programa de la referida Empresa, Doctor Michael West, la obtención de células madre conseguidas por clonación basada en la misma tecnología empleada por I. Wilmut para la obtención de la oveja Dolly, es decir trasplante de núcleos de células —en este caso epiteliales, fibroblastos— al ovocito receptor correspondiente tras haber eliminado el núcleo propio. A partir de este momento se establece un tremendo revuelo en los ámbitos científicos, sociales, éticos y morales.

La primera respuesta del **Doctor Michael West** fue que lo que se ha obtenido no es vida humana sino un conjunto de células (una bolita celular) que se han obtenido con el simple objetivo e importante objetivo de utilizar las mismas tras su cultivo para inyectarlas en tejidos degenerados y de este manera conseguir la regeneración, mediante incorporación de estas células jóvenes, de los propios tejidos, naciendo de esta manera una clonación terapéutica de extraordinario interés.

Las argumentaciones señaladas no sirven para contestar a la pregunta **¿Si a esta célula así obtenida por transferencia nuclear se incorpora a un útero receptivo**

<i>Compañía</i>	<i>Localización</i>	<i>Personal</i>	<i>Especialidad</i>
<b>Aastrom Biosciences</b>	Ann Arbor (EEUU)	33	Células madre hematopoyéticas
<b>Geron Corp.</b>	Menlo Park (EEUU)	100	Células madre de embriones y fetos
<b>Layton BioScience</b>	Atherton (EEUU)	25	Células madre neuronales de fetos
<b>NeuralSTEM</b>			
<b>Biopharmaceuticals</b>	Bethesda (EEUU)	14	Células madre neuronales de fetos
<b>Neuronyx Inc.</b>	Malvern (EEUU)	10	Células madre neuronales
<b>Nexell</b>			
<b>Therapeutics Inc.</b>	Irvine (EEUU)	120	Células madre hematopoyéticas
<b>Osiris Therapeutics</b>	Baltimore (EEUU)	75	Células madre de médula
<b>ReNeuron</b>	Londres (G. Bretaña)	17	Células madre neuronales
<b>Stem Cell Sciences</b>	Melbourne (Australia)	—	Células madre de embriones
<b>StemCells Inc.</b>	Sunnyvale (EEUU)	16	Células madre neuronales adultas

*La batalla comercial de las células madre*

**(preparado), será posible el nacimiento de un ser vivo?** La respuesta es positiva, por lo cual no se trata ya de un conjunto de células sino sencillamente de una vida nueva que generará un individuo a través del proceso gestacional. La interrupción de este proceso es ni más ni menos un aborto, con lo cual no cabe la menor duda desde el punto de vista biológico que el proceso es realmente grave y de que de lo que se trata es de crear una vida para salvar otras vidas. En este sentido hay que tener en cuenta que la vida es vida en sí misma y es tan importante la vida de estos embriones incipientes como la de los sujetos que recibirán las células después del sacrificio de aquélla para reparar su organismo, con la duda —todavía sin resolver— de si estas células pueden prender con absoluta eficacia en el organismo receptor o por el contrario no se adaptarán al mismo. La Santa Sede ha respondido a estas preguntas de una manera clara: el Papa en fecha reciente se pronuncia diciendo: *«de lo que se trata es de mantener un absoluto respeto a la vida, desde que nace hasta que el ser humano muere e incluso después»*.

En realidad el anuncio, en la Revista Journal of Regenerative medicine, de José Cibelli, Robert Lanza y Michael West, investigadores de la Agencia Advanced Cell Technologie (ACT), lo que nos comunican **es haber dado los primeros pasos** —siguiendo la tecnología de I. Wilmut en relación con la oveja Dolly— para conseguir el clonaje humano, si bien un clonaje terapéutico pero al fin y al cabo clonaje en la especie humana. Es posible que se hubieran hecho muchos intentos anteriores —sin duda alguna—, lo único que sabemos al respecto es que el programa se inició hacia varios meses partiendo de un reclutamiento de doce mujeres de 24 a 32 años con historial procreativo normal (algún hijo biológico) que se prestan al experimento. Estas mujeres tras ser estimuladas con hormonas desde julio de este mismo año, dan como resultado 71 (ovocitos) a disposición de la investigación.

Otro origen muy interesante de las células madre podría ser aquellas obtenidas por **partenogénesis**, planteamiento experimental de la ACT, llevada a cabo por el Doctor Michael West, llegando a conseguir embriones a partir de ovocitos sin fecundar, activados mediante el estímulo divisional de los mismos por efectos muy diferentes y totalmente distintos a la incorporación del espermatozoide. Estas células así obtenidas serían células unilaterales, completamente desprovistas de material genético, sin programación genómica y por tanto nunca podrían constituir seres vivos, aunque una vez conseguidas se incorporasen al útero (incubación de los mismos). Sin embargo hasta

el momento este fenómeno es simplemente un planteamiento experimental que no ha conseguido mayor trascendencia y, por otra parte, se duda de si estas células obtenidas por división partenogenética podrían de algún modo sustituir a las células madres responsables de reemplazar células de tejidos alteradas (acción terapéutica).

En todo caso, las células madre sirven exclusivamente para un tratamiento individualizado, es decir para las enfermedades que padece el propio individuo del cual se han obtenido las mismas y no generalizables. Por lo cual el interés práctico como acción terapéutica se refiere a un solo individuo que previamente ha sido clonado, que no sabemos si esas células se van a adaptar y por supuesto recuperar la actividad funcional que se requiere de su desarrollo.

**Es interesante la reflexión que a este respecto nos hace Kant: «la medicina ha utilizado venenos para curar y para matar —depende de las circunstancias—. Es difícil concebir la existencia de una sustancia (técnica) tan perversa que no sirva más que para matar»**

### **La clonación humana —está servida—**

El tema era previsible desde que en el año 1997 se anunciase el nacimiento de la oveja Dolly por clonación, si bien aunque la Empresa ACT asegure que se trata de una clonación puramente terapéutica, es decir cuya objetivo es la obtención de un conjunto de células y no de un ser vivo, la realidad es que este conjunto de células si se trasplantan —como señalábamos anteriormente— a un útero preparado tiene lugar el nacimiento de un individuo —con lo cual se trata no sólo de células vivas, se trata por tanto de una gestación, de una vida creada—. ***La vida en condiciones naturales comienza desde el momento en que se establece un genoma integrado por materiales procedentes del macho y de la hembra respectivamente.*** Aunque la Agencia ACT indique que se trata simplemente de una clonación de tipo celular (conjunto de células vivas) y no de un ser humano, la realidad es que se abre el camino de una manera clara al clonaje humano con todas sus consecuencias y por tanto dan pie al planteamiento que se ha establecido en el ámbito científico, técnico, ético, moral y religioso. A primera vista da la impresión que se trata de un enfrenamiento entre los avances científicos y técnicos y por otra parte la Ética, Moral y Religión, cuando esto no debe ser así —no puede ser así—. Hay que tener en cuenta que la Ética y la Moral están por encima de todo esto y que las creencias religiosas no se refieren a conquistas materiales, sino más bien a la vida trascendente; por eso la Iglesia —en definitiva, aunque tuvo sus titubeos en principio— no se opone al avance científico y técnico, simplemente hace las correspondientes anotaciones —tal como señalábamos anteriormente— en orden al peligro que ello significa como atentado de la dignidad humana.

Ante los acontecimientos ocurridos —ciertamente perturbadores para el colectivo científico y social— hasta el año 1983, el Cardenal Ratzinger con la autorización del Papa hizo pública la **Instrucción sobre Bioética** (22-II-1983) que el Obispo Valenzuela la comunicó a los españoles en Enero (día de San Pedro) del referido año.

La Instrucción no es «artículo de Fe», sino simplemente un informativo para poner en antecedentes a la sociedad de creyentes y no creyentes respecto a la trascendencia de los avances sensacionales en materia de reproducción (Biotecnología). De tal ma-

nera que el responsable de la Comisión Episcopal para la «Doctrina de la Fe», redactó el referido documento que ha sido ratificado por el actual responsable de la Comisión Episcopal para la «Doctrina de la Fe», Monseñor Martínez Camino, quien afirma: *«cualquier método de reproducción artificial que atente contra el modo natural de la reproducción -refiriéndose especialmente a la clonación y células madre —1999— es inadmisibile».*

El Cardenal Ratzinger señalaba claramente que *«no todo lo posible es viable», tenemos la bomba atómica —la hemos conseguido pero no puede utilizarse—; el hombre no es un «algo» es «alguien», tiene una vida trascendente y es antinatural que la vida humana se consiga en un laboratorio, tiene otras connotaciones muy diferentes al proceso material.* En tal caso, si la vida humana pudiera obtenerse en el laboratorio bajo una planificación habría que discutir a quién corresponde esa vida humana, es decir, al fabricante de la misma —ello enfrenta definitivamente a la Ética, la Moral y la trascendencia del ser humano—.

Cualquiera que fuera el concepto que tengamos de la vida, vida trascendente, origen en la Creación Divina, o, por el contrario entendida como, una condición que es propia de los seres vivos superiores, hay que tener en cuenta que en cualquier caso merece un respeto, una consideración, que refrenda el pronunciamiento del Papa en el sentido de pedir *un absoluto respeto a la vida humana, desde que nace —integración del genoma— hasta que el individuo muere* con todas las connotaciones que éste representa.

De otra parte, ha habido otros planteamientos desde el punto de vista oficial, tal como el del Reino Unido, en el que el Tribunal Supremo consideraba que las células obtenidas de esta manera (clonación) no eran seres vivos y que por lo tanto no merecían el tratamiento como tales; era un conjunto de células en desarrollo, un proyecto de vida sencillamente pero no una vida en si misma. Esta sentencia del Alto Tribunal, formulada por el Juez Crone se base en que «a su juicio» la unión entre componentes celulares no gaméticos no genera un ser nuevo (en este caso humano). Se trataría simplemente de un conjunto de células pero no de una nueva vida. La referida decisión judicial fue muy llamativa, creando lo que se llamó «paraíso para la clonación humana» al que se apresuraron a acudir los partidarios de la misma y en especial el ilustre ginecólogo italiano Severino Antinori. Esta Ley (1990) fue inmediatamente recurrida por el Gobierno que se puso en marcha para promulgar una Normativa anulatoria. Frente a los partidarios de la clonación humana representada incluso por personalidades relevantes (76 Premios Nobel), la Alianza Pro Vida estableció una interesante controversia; mientras que la AAAC (Asociación Americana para el Anace de las Ciencias de la Academia de Medicina de los Estados Unidos) se muestra partidaria de la utilización de células madre (clonación terapéutica) para el tratamiento de enfermedades degenerativas, etc., en la especie humana.

Desde otro punto de vista y antes de analizarse la polémica —ha debido tenerse muy en cuenta— **¿Qué es lo que en realidad se ha conseguido?** En realidad no se ha conseguido más que el inicio de la división del núcleo trasplantado durante unos tres días que representan entre 6 y 8 ocho células y en estas condiciones no es posible la obtención de células madre, con lo cual —la verdad— es que no se han obtenido todavía células madres procedentes del blastocisto puesto que el mismo no se ha conseguido. En este sentido, las investigaciones de James Thompson en 1998 lograron

la multiplicación in vitro de estas células pero sin llegar nunca al estado de blastocisto y por tanto la posibilidad de obtener por este procedimiento células madre; en definitiva, hasta el momento no hay razones fundadas para un alarmismo que quizá pueda llegar, pero por el momento no existe: **«lo importante no ha ocurrido»**, es decir, la división blastocitaria, la incorporación de este complejo a un útero preparado y, por tanto, la posibilidad de nacer un individuo clonado propio en la especie humana. Se trata simplemente de un experimento de laboratorio que no ha tenido continuidad ni por tanto el éxito esperado.

La Revista Nature Biotechnology publicó las investigaciones del Equipo de la Universidad de Wisconsin, en el sentido de haber obtenido células nerviosas cultivadas en laboratorio siguiendo las técnicas publicadas en 1998 por Hadassah (Israel), células procedentes de ratón cultivadas in vitro mediante estímulos generados al introducir en los medios de cultivo la hormona de crecimiento (GF). Los resultados, publicados por el Equipo de James Thompson y Benjamín Reubinoff han sido en este sentido concluyentes; estas células fueron posteriormente transplantadas al cerebro de ratones recién nacidos, demostrando que las neuronas se adaptan bien al medio, sin embargo está todavía por demostrar si estas células adaptadas al nuevo medio (neuronas) son capaces de alcanzar la madurez suficiente e incorporarse a las funciones propias del individuo receptor, puesto que en tal caso sería una solución de extraordinario interés para resolver enfermedades neurodegenerativas como: el mal de Huntington, Parkinson, Alzheimer, así como diferentes lesiones medulares que incluso podrían representar la recuperación de parálisis generadas por procesos degenerativos o traumáticos de la médula espinal. Al menos in vitro las células trasplantadas generan dopamina, fundamental para el tratamiento del Parkinson.

La aceptación de la clonación terapéutica sigue siendo tema controvertido cualquiera que sea el concepto que tengamos de la vida: planteamiento religioso o confesional, fenómeno natural de todo ser vivo, etc. Todo depende de la concepción que se defiende sobre la vida humana y sobre el origen y fundamento de la dignidad. En este sentido no pueden pensar lo mismo los abortistas, que entienden la vida como una propiedad inminente de ciertos seres autónomos que pueden disponer libremente de ella, o de quienes limitan la existencia de la persona a un cierto estado de madurez o reducen el deber moral al principio de no causar daño a un ser sensible o consciente. La opinión será distinta también para quienes postulan la existencia de deberes absolutos que limitan el deber a la producción del placer o a la evitación del dolor. La clonación terapéutica puede ser lícita en cuanto que los fines son laudables (aliviar, curar al hombre enfermo), pero de otra parte ello es inadmisibles si comporta la destrucción de una vida anterior que es la del blastocisto (ovocito fecundado convertido en óvulo y por tanto en una vida incipiente que comienza a desarrollarse). En este sentido, el Papa ha calificado la clonación como una amenaza contra la vida y en este sentido ha difundido la idea fundamental de que no se puede crear una vida para destruirla en beneficio —en todo caso improbable— de salvar un enfermo (Alocución del 29-XI-2001, a los niños católicos de Oriente Medio). Antepone ante toda tentativa técnica y científica —por muy beneficiosa que sea— el respeto absoluto de la vida, desde que esta comienza hasta que la vida muere, es decir el Ser desaparece.

A partir del anuncio de la ACT, clonación de células adultas procedentes de la especie humana, la polémica está siendo muy acentuada. No se trata de poner «en coto» a los avances científicos y al desarrollo de la Biomedicina, pero una cosa es

el impulso de la investigación y otra distinta la utilización de técnicas que destruyen la vida y reducen los seres humanos a la condición de «**mera mercancía**». En este sentido, como diría Mostesquieu, «*no se puede ir más allá de la ley si queremos vivir en paz*» y la Ley señala lo siguiente: casi todos los gobiernos se han mostrado contrarios a la clonación y a la experimentación con embriones humanos aunque se realice con fines terapéuticos; de tal manera que la Carta de Derechos Humanos Fundamentales de la U.E., así como el Protocolo del Consejo Europeo, contienen artículos que rechazan de plano este tipo de técnica reproductiva. El procedimiento empleado por la referida Empresa, aunque en principio se limite a crear un conjunto de células que para ellos no representan vida humana, lo cierto es que estas células tienen el porvenir humano y que, de otra parte, se ha constituido un individuo nuevo desde el principio al activarse un genoma que es una vida, aunque sea una vida incipiente.

El Ejecutivo del Reino Unido (Tony Blair) adopta una decisión peligrosa, en el sentido de discutir lo que significa el preembrión o también si el conjunto de esas células obtenidas por clonación —células adultas humanas— es una vida o por el contrario un proyecto de vida; ante la situación planteada se ha precipitado a la declaración de una Normativa legal que prohíba todo intento de clonación en la especie humana a pesar de la sentencia favorable a la misma emitida por el Tribunal Supremo del referido país. España, desde el punto de vista jurídico, tiene clara la situación que se plantea a tenor de lo dispuesto en la Ley de Reproducción Asistida de 1988 y posteriormente en el Convenio Internacional de Oviedo como un tratado internacional que establece de manera explícita que «**se prohíbe la constitución de embriones humanos con fines de experimentación**». Esta limitación es hoy reconocida por el Informe de la Comisión Nacional de Reproducción Asistida igualmente. La puesta marcha de estos embriones —activación—, debe producirse según la ley antes de los 5 años de su conservación —fecha en la que se considera que han perdido toda su viabilidad—. Sin embargo, para tomar esta actitud sería necesario —tal como marca nuestra normativa— que los progenitores de los referidos embriones den autorización para tal episodio, trasladando a los padres la responsabilidad ética de decidir el destino de los embriones sobrantes.

La empresa británica ReNeuron es la única empresa europea que ha trabajado con células troncales procedentes de fetos humanos, ha anunciado, sin embargo, con fecha 3-12-2001, que suprime estos planteamientos (proyectos de investigación) semejantes a los llevados a cabo en la Universidad de Wisconsin por considerar poco exitosos estos experimentos y excesivamente caros, deducidos de la dificultad técnica de extraer las células madre de blastocistos entre 5 y 7 días de desarrollo (con 100 células producidas) y, por otra parte, teniendo en cuenta el precio de las referidas células en caso de ser importadas —que en el momento actual en la Universidad de Wisconsin se cifra en un millón de pesetas por vial—.

El planteamiento de trabajos experimentales con embriones residuales —al menos en nuestro país— necesitaría modificar la Ley de Reproducción Asistida, ya que la normativa vigente las posibilidades de investigación a embriones no viables y excluye cualquier otra clase de investigación que no tenga carácter diagnóstico y terapéutico con embriones viables. La referida modificación, desde el punto de vista jurídico, plantea aclarar el concepto de **viabilidad biológica**, objeto de muchas interpretaciones que afectan incluso al Tribunal Constitucional.

En todo caso, la responsabilidad de la puesta en marcha de los embriones congelados existentes en este momento dependería de las correspondientes Autonomías puesto que tal competencia la tienen transferida y, en este caso, será el Comité de Ética —pendiente de constituirse en algunos casos— quien decida sobre este problema.

El problema es tan llamativo que en el Congreso de los Estados Unidos el propio **Presidente George Bush, se ha pronunciado totalmente en contra** de experimentos conducentes a la clonación en la especie humana —reproductiva y terapéutica—; del mismo modo el **pronunciamiento del Papa ha sido total y absoluto en contra** a la referida tecnología. Sin embargo algunos científicos de Empresas privadas tales como la «**Advanced Cell Technologies (ACT)**» insiste en su investigación afirmando que dentro de poco la clonación del ser humano será un hecho, puesto que podrá ser limitado a la obtención de conjuntos de células clonadas tomando todo tipo de medidas para que este proceso no continúe y, termine sencillamente, en la obtención de células —materia prima— para el tratamiento de determinadas enfermedades del hombre.

La clonación humana es previsible ya que se tardará más o menos tiempo en producirse pero al fin vendrá. Esta afirmación se deduce que —sería la primera vez que el hombre renuncia a un adelanto científico—, como dijo el Profesor Severo Ochoa «cuando un científico consigue un logro, sigue con él hasta el final imparablemente». El hombre no renunció a la creación de artefactos mortíferos como pueden ser la bomba atómica, la bomba de hidrógeno, la de neutrones, etc., a pesar de los males; sin embargo ante esto hay que responder que no todo lo que es posible es factible, aquello que se puede hacer no debe siempre hacerse ya que hay que tener unos límites marcados por la Ética y la Moral. Este concepto lo debe tener muy en cuenta el hombre que, además de tener derecho a vivir sobre el Planeta Tierra, realizarse (ut operatur terram), tiene además la percepción del «eppur».

Es importante destacar que el experimento llevado a cabo bajo la dirección de Michael West y anunciado por la Agencia ACT, no ha sido más que un aviso pero representa en definitiva una alarma absolutamente fundada, ya que hay que tener en cuenta que de los 71 ovocitos —a los cuales se les trasplantó el núcleo de las células adultas objeto de clonación— sólo se pudieron obtener —de acuerdo con las publicaciones de la revista *Journal of Regenerative Medicine*— unos cuantos —entre 3 y 5— embriones aptos para el trasplante o también para el desarrollo ulterior a fin de obtener las células madre. Los detalles de este proyecto fueron publicados así mismo por la *Revista Scientific American*, así como la *Revista US News and World Report*. Son un testimonio de un intento relativamente exitoso, pero en absoluto del todo, puesto que ninguno de los embriones creados por clonación sobrevivió más de 5 días —tiempo insuficiente para la obtención de las células madre—, todos murieron antes de alcanzar la fase de desarrollo blastocitario —cuando es posible dentro de ellos aislar los blastómeros que representan las células madres.

En todo caso, hay que tener en cuenta que si es cierto que con la tecnología de la ACT se han conseguido estas células, también es importante señalar que pudo alcanzarse la reprogramación de las mismas, lo cual hacía muy viable la continuación de la técnica para conseguir una clonación auténtica. Por lo que respecta a la partenogénesis tiene sus grandes limitaciones, ya que se trataría de un material homólogo para un individuo y que sólo podría ser utilizado para la donante; es decir, en el caso de la especie humana en las mujeres.



En resumen, la situación actual en cuanto la legitimación de las técnicas de clonación reproductiva y terapéutica quedan expresadas en el siguiente cuadro, cuya fuente es la Fundación Europea de la Ciencia.

País	Clonación reproductiva prohibida por Ley nacional		Investigaciones autorizadas por ley nacional	
		Células madre	Embriones humanos	Fetos abortados
Austria	Si	Sin legislar	Sin legislar	Sin legislar
Bélgica	No	Sin legislar	Sin legislar	Sin legislar
Rep. Checa	No	Sin legislar	Sin legislar	Sin legislar
Dinamarca	Si	Si	Si	Si
Finlandia	Si	Si	Si	Si
Francia	Si	Si	No	Si
Alemania	Si	Sin legislar	No	Si
Grecia	No	Sin legislar	Sin legislar	Sin legislar
Hungría	En preparación	No	Si	No
Irlanda	No	Sin legislar	Sin legislar	Sin legislar
Italia	Si	Si	No	Si
Holanda	En preparación	En preparación	En preparación	En preparación
Noruega	Si	Sin legislar	No	En preparación
Polonia	No	Sin legislar	Sin legislar	Sin legislar
Portugal	En preparación	En preparación	En preparación	En preparación
Eslovenia	Si	Sin legislar	Sin legislar	Sin legislar
España	Si	Si	Si	Si
Suecia	Si	No	Si (14 días)*	Si
Suiza	Si	Sin legislar	Sin legislar	Sin legislar
Turquía	No	Sin legislar	Sin legislar	Sin legislar
R. Unido	Si	Si	Si (14 días)*	Si

\* Investigación permitida en embriones humanos hasta los 14 días de edad

Fuente: Fundación Europea de la Ciencia.

#### *Regulación en Europa de las investigaciones con células humanas embrionarias.*

El referido cuadro expresa la situación legal correspondiente a cada uno de los países, pero a partir de la misma podemos significar que una vez conocidas las investigaciones positivas de la Empresa ACT hubo un gran revuelo político en todos los países. En el nuestro todos los partidos políticos, tanto el PP como el PSOE e IU, reaccionaron en el sentido de admitir como necesario **una reforma** —clara definición— haciendo, por tanto, una distinción entre los límites éticos para evitar que este tipo de experimentos sirva para la reproducción de seres humanos genéticamente idénticos. De tal manera, que el Portavoz del Partido Popular en la Comisión de Sanidad del Congreso valoró la posibilidad de elaborar en un futuro próximo una Reglamentación que respalde jurídicamente los experimentos llevados a cabo en los Estados Unidos, etc., respetando el valor de la Ley de Reproducción Asistida, así como los acuerdos tomados por la Comisión Internacional de Bioética de Oviedo, para la defensa del hombre en relación con la clonación.

La situación jurídica difiere de un país a otro dentro de la Unión Europea, desde Irlanda donde la propia Constitución prohíbe cualquier práctica que lleve a la clonación humana, hasta la permisibilidad del Reino Unido —aunque en este país se ha

vuelto a reconsiderar el tema de una forma precipitada al emitir una Ley que prohíbe tales planteamientos experimentales. Mucho se espera de la Comisión Organizadora de la discusión del tema los días 18 y 19 de Diciembre respecto a las células madre con fines terapéuticos; en todo caso la Asamblea Nacional Francesa debatirá un Proyecto de Ley sobre Bioética que prohíbe la clonación con fines terapéuticos. En el mismo sentido se define Alemania e Italia que calificó el experimento de ACT de «**inaceptable**», en cuyo concepto coinciden Grecia, Portugal, España, etc. Voces tan autorizadas como la de los Estados Unidos a través de su Presidente Bush se pronunciaron con la siguiente afirmación: «*no se debe crear vida para destruirla y eso es lo que exactamente está ocurriendo, por lo que considero que el Proyecto es moralmente equivocado*». Su Santidad el Papa se ha pronunciado drásticamente: «*es necesario un respeto absoluto a la vida humana, desde que el individuo nace (activación del genoma del nuevo ser) hasta que muere e incluso respeto a la vida antes y después de la propia vida*». En este sentido el Journal of Regenerative Medicine muestra, en todo su dramatismo, la gravedad del acto realizado ya que confirma que la vida humana comienza con la concepción, estando de acuerdo con la Santa Sede al pensar que las intenciones humanitarias de quienes prometen curaciones espectaculares a través de la clonación, necesitan una valoración tranquila, firme, serena y especialmente con vistas al presente y futuro de la Humanidad.

Las investigaciones sobre clonación humana de la ACT han sido realmente impresionantes, especialmente en los Estados Unidos, de tal manera que el 25-XI-2001 — día en que se celebra en el referido país la festividad nacional y familia por antonomasia (Día de Acción de Gracias)— el País es sacudido por esta noticia y cuyo alcance está todavía por determinar. Mientras que los tremendos incidentes del 11 de Septiembre provocados por el terrorismo, y sin olvidarse de los mismos, se superpone esta tremenda noticia que conmueve desde el punto de vista ético y moral a los Estados Unidos. Tema que al mismo tiempo planteaba un porvenir económico impresionante en cuanto a la posibilidad de crear líneas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades —terribles— que afectan a la Humanidad. A pesar de todo la Casa Blanca mostró ese mismo día su oposición a las investigaciones de la ACT, a través de su Presidente de Gobierno, significando que el avance anunciado representa un reto a la legislación Estadounidense respecto al uso de la tecnología y destacando que existe un vacío legal en la legislación Norteamericana que debería —a pesar de la situación de máxima preocupación actual— tener una definición rápida por parte de los órganos legislativos. La preocupación no solamente está en el anuncio en sí sino en el éxito de algunas operaciones previas —fundamentales para la clonación humana— como es el haber demostrado la efectividad de las técnicas de reprogramación de las células adultas antes de su incorporación (núcleo) al ovocito. De esta manera podía afirmar el investigador Robert Lanza —Vicepresidente de la ACT— que, si bien es cierto que se han conseguido fases importantes en el desarrollo tecnológico, la finalidad última no se ha llegado a conseguir del todo ya que clonar significa copiar; copiar, en este caso, podría ser **fácilmente sustituido por crear o re-crear** ya que la Legislación de algunos países europeos veta expresamente la clonación humana y las Leyes Federales Estadounidenses prohíben abiertamente la financiación (uso de dinero público) para estos experimentos —**pero el peligro está latente**—. El resultado no es una improvisación sino que ya hace varios meses la Revista Scientific American así lo anunciaba —en todo caso, hay que reconocer que la ACT siempre ha asegurado que nunca tuvo como objetivo la clonación humana sino más bien la obtención de células madre con fines exclusivamente terapéuticos, resultados que para ellos no son en absoluto un

intento de clonación humana sino el tratamiento de enfermedades degenerativas del sistema nervioso como el Parkinson, el Alzheimer y otras muchas—.

Las investigaciones de la ACT, con Laboratorios centrales en Worcester (Massachusetts), consiguieron hasta el momento células madre embrionarias. En este sentido, hay que señalar que existen 62 líneas de células embrionarias repartidas en 11 centros de investigación y empresas de varios países, la mayoría de los Estados Unidos, Suecia, Israel y Australia. Estos cultivos fueron obtenidos mediante el trasplante nuclear.

Como señalábamos anteriormente, para conseguir estos resultados la ACT ha utilizado 72 ovocitos que fueron donados por siete mujeres entre 24 y 32 años que presentaban una historia sexual aceptable y con descendencias como mínimo de un hijo biológico. Los óvulos fueron conseguidos tras un fenómeno de reprogramación, estímulo de crecimiento, como señalábamos anteriormente en relación con las técnicas ya clásicas de la clonación empleada con la oveja Dolly, partiendo de células adultas tomadas de fibroblastos cutáneos que fueron aislados tras realizar biopsias de piel de 3 mm a varios voluntarios. Los óvulos obtenidos (17) fueron utilizados para la técnica de transferencia nuclear que dio como resultado 10 embriones clónicos, de los cuales 3 lograron desarrollarse hasta tener 6 células pero no más. A partir de este momento está el verdadero peligro, que tal desarrollo continúe si este complejo embrionario fuera incorporado a un útero receptivo dando lugar al nacimiento de un nuevo ser. En este sentido la Agencia ACT se pronunció de una manera tajante en relación a que tomó todo tipo de precauciones para que tal proceso no pudiera ocurrir. Sin embargo el peligro está aquí.

Existen líneas de investigación preparadas para iniciar lo antes posible la clonación humana, a pesar de los peligros que encierra. Entre los expertos más decididos al efecto está el Profesor Antinori, en cuyos planes están implicados Rudolph Jenisch del Instituto de Tecnología de Massachusetts, pidiendo la colaboración de Ian Wilmut del Instituto Roslin de Escocia —Padre de la oveja Dolly—. Los puntos de vista han sido totalmente contradictorios. Existe un temor real de que los individuos clonados presenten alteraciones considerables, anomalías que se reflejen en la conducta, en la longevidad, en la propensión a determinadas enfermedades dimanantes —para algunos investigadores— de la tecnología inoportuna. A este respecto el Profesor (Ginecólogo italiano) Severino Antinori, ha señalado que su procedimiento es capaz de superar estas alteraciones y por tanto conseguir resultados definitivos y por consiguiente fetos absolutamente normales; es decir, evitando periodos de vida más cortos, daños en los cromosomas de las células, problemas de alteraciones pulmonares, cardiovasculares. En todo caso el «padre» de la oveja Dolly, gran conocedor e investigador del tema llega a pronunciarse en el sentido de que no está de acuerdo, en absoluto con los planes del Doctor Antinori, que considera irresponsables y criminales, al tiempo que señala que no existe ninguna publicación científica sobre desregulación de los genes en la clonación humana —aunque de esto se ha hablado afirmativamente—.

Si es cierto que al Profesor Antinori no le sería fácil conseguir un equipo colaborador para tan macabro propósito, es necesario —afirma el Doctor Harris (máxima autoridad en ginecología humana del Reino Unido)— **tomar medidas al respecto**, señalando que el Ministerio no debe dejarse llevar por el pánico y que antes de introducir una Ley hecha de prisa y corriendo, lo más sensato sería ver si prospera el

recurso del Alto Tribunal que en este caso estaría formado por tres Jueces. Cuanso se conozca esta segunda sentencia sería el momento adecuado para introducir una nueva Ley —que no antes—. No obstante, ante el recurso presentado y la falta por el momento —señala el referido Profesor— de decisión al respecto, sería conveniente un replanteamiento legal puesto que la Ley de 1990 —enmendada varias veces— pretendía prohibir la clonación reproductiva, la creación humana mediante clonación, pero permite el experimento con técnicas de clonación para producir embriones y posteriormente aislar células madre con la posibilidad seguidamente de tratamiento, es decir clonación terapéutica. En definitiva, el Gobierno del Reino Unido se afana en promulgar una Ley que prohíba terminantemente la clonación en la especie humana, tanto desde el punto de vista reproductivo como terapéutico; todo esto como consecuencia de la decisión tomada por el Juez Mr. Justice Crone, declarando que *un organismo creado mediante reemplazamiento del núcleo (clonación) no es propiamente un embrión* y por lo tanto no cae en el ámbito de la Ley de Fertilización Humana y Embriológica de 1990. En este sentido podrían realizarse clonaciones humanas sin que las autoridades tengan instrumentos legales para combatirlo en el Reino Unido, circunstancia que aprovechan los protagonistas de programas orientados a la clonación humana; decisión que provocó el enfrentamiento con la Asociación «Alianza-pro-Vida», opuesta a cualquier tipo de clonación.

**Como conclusiones referentes al avance de las biotecnologías y a la preocupación social que esto significa en orden al porvenir, dignidad humana, planteamientos éticos y morales, podemos expresar lo siguiente:**

- Está justificada la reacción de la Iglesia «**Instrucción Vaticana sobre Problemas de Bioética**», elaborado por Joseph Ratzinger y aprobado por Juan Pablo II el 22-II-1983 con un:
  - **No**, a la fecundación de la mujer con esperma de un donante distinto al marido (inseminación heteróloga).
  - **No**, a las madres de alquiler
  - **No**, a los experimentos de congelación de embriones sin una dedicación especial a resolver problemas de esterilidad.
  - **Si**, con muchas condiciones, a la fecundación con semen del propio marido
  - **Si**, al diagnóstico prenatal siempre que no dañe al feto
  - **Si**, a las investigaciones para resolver y remediar las causas de esterilidad
- Se trata de defender al hombre contra los excesos del propio poder.
- No es un «no» a la Ciencia, sino un «si» a la dignidad humana.
- No todas las posibilidades de la Ciencia deben ser aplicadas.
- El hombre cuenta con títulos de nobleza, dignidad y trascendencia suficientes como para evitar que la tecnología tenga en sus manos su propio destino. No es

el laboratorio el lugar adecuado para dar origen al ser humano. El hombre no es nunca «algo» sino «alguien» y jamás debe ser producido sino engendrado, en el ámbito del amor conyugal y en el seno de una familia como demanda su dignidad sobre el resto de las especies vivas.

- La manipulación genética en sus últimas posibilidades puede generar individuos sustancialmente diferentes a los actuales.
- Hay que señalar que se oyen voces de protesta y preocupación por la defensa, el bienestar y el derecho de los animales afectados —objeto de manipulación— y que la palabra «explotación animal» en beneficio del hombre suena cada vez peor, identificándose como cruel e inadmisible en el mundo culto y sensible al que aspiramos.
- El esfuerzo del Homo sapiens «que ha alcanzado el merecimiento de tres veces sapiens» ha de orientarse a reducir la presión consumista y deteriorante sobre el entorno en el que le ha tocado vivir y las especies animales y vegetales que le acompañan en su ciclo vital, marcando así su porvenir más luminoso para el Planeta Azul, frágil, limitado e irreversible.
- El hombre en su incontenible afán por imitar al Creador, podría mediante el progreso científico y técnico —en un rasgo de generosidad— reducir y preservar el espacio que le ha sido dado en la Tierra para su realización (ut operaretum terram) en beneficio de las generaciones venideras y del Planeta mismo.
- «*Hay mucho en juego en un mundo hambriento*» —ha dicho el Profesor Bette-ridge—.
- «*Una mala utilización de la biotecnología y la incorrecta información sobre sus objetivos en orden a la medicina, biología básica y producción animal, podrían dar lugar al rechazo; entonces nuestro esfuerzo no habría cumplido sus nobles objetivos, nosotros seríamos los responsables*» (Discurso de Ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina del Profesor Félix Pérez y Pérez, Junio 1990).

#### **A estas conclusiones podemos añadir:**

- En orden al resultado de las investigaciones realizadas hasta el momento en orden a la clonación humana:
  - **No**, a la clonación humana en ninguno de los aspectos reproductivos o terapéuticos.
  - **No**, a la obtención de células madre procedentes del blastocisto, que significa la destrucción de una vida para salvar otra, es decir tratamiento de enfermedades degenerativas, en caso de que aquellas células tengan posibilidad de adaptación y recuperación de la función esperada.
  - **Si**, al estudio de células madre no derivadas del blastocisto sino de otros tejidos tales como sangre umbilical, tejidos embrionarios o adultos en los que se encuentran dichas células madre.

- **Si**, considerar que las células madre existentes en los tejidos tienen la misión de ponerse en marcha (actividad reproductiva por mitosis) para sustituir a las células adultas muertas por degeneración, etc., mediante un fenómeno hoy perfectamente conocido cual es la apoptosis. Estudiar el juego apoptosis-mitosis.
- **Si**, a la puesta en marcha de estas células embrionarias (latentes) que esperan la activación mediante distintos tratamientos capaces de motivar en ellas la mitosis.
- **Si**, al estímulo de la mitosis de células embrionarias para resolver problemas de tejidos degenerados e incluso para el trasplante de las mismas a órganos enfermos respectivos.
- **Si**, al estudio profundo de la relación apoptosis (muerte celular programada) y la mitosis (activación de células embrionarias latentes para sustituir a las mismas)
- **No**, al enfrentamiento de la Ciencia y la Tecnología con la Ética y la Moral, así como la religión, puesto que se trata de actividades completamente diferentes que no hay que mezclar.
- **Si**, a una Reglamentación que asegure la utilización prudente de las células madre y evite toda posibilidad de que el blastocisto obtenido (vida en marcha) pueda ser, colocado en un ambiente biológico adecuado, y desarrollar un individuo total y completo que finalmente correspondería a un origen por clonación.
- **En tema tan delicado —el HOMBRE— debe actuar con amor** «*las buenas obras* (S. Ramón y Cajal) *surgen después del AMOR*».

## BIBLIOGRAFIA

A disposición de los interesados.

# El primer mono transgénico acelerará el diseño de nuevas terapias humanas

Los científicos necesitaron manipular 244 óvulos para lograr el experimento

## ANDi, el primer mono manipulado genéticamente



1 Los científicos inyectaron, en la superficie de óvulos, partículas de un virus inocuo, que contenían copias de un gen que produce una proteína de color verde fluorescente. Al penetrar en el interior, las partículas liberaron este gen que se incorporó al genoma del óvulo.



2 Los óvulos manipulados fueron luego fecundados con espermia de mono.

3

A partir de 244 óvulos, se lograron 40 embriones que se implantaron a 20 hembras. Hubo cinco gestaciones, de las cuales prosperaron tres.



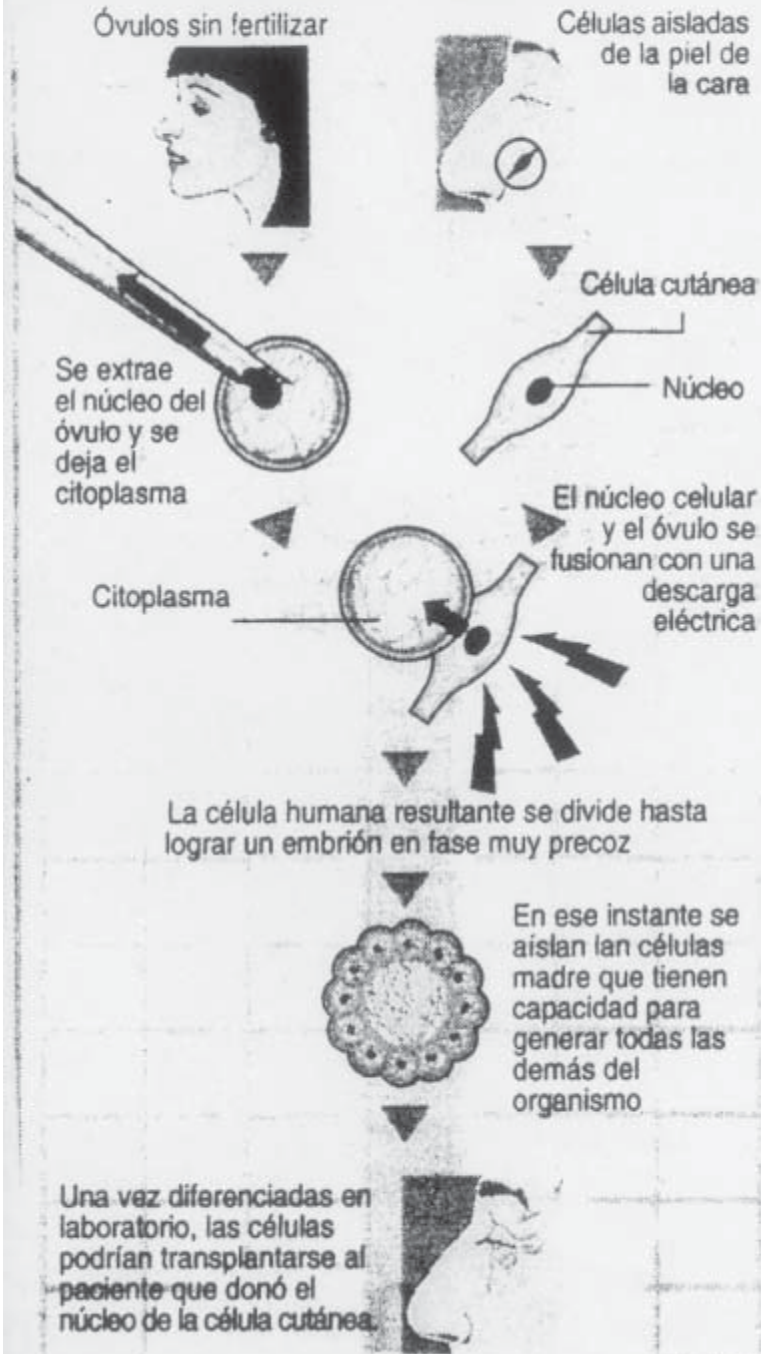
C.G.SIMÓN/ABC



Sólo uno de los monos nacidos, ANDi, tenía en sus células el gen extra.

Científicos estadounidenses han logrado el nacimiento del primer mono manipulado genéticamente, en un avance que acelerará la investigación de nuevas terapias contra muchas enfermedades humanas, desde el mal de Alzheimer al sida. «ANDi» es el nombre de este mono transgénico, logrado mediante la manipulación de óvulos antes de su fecundación.

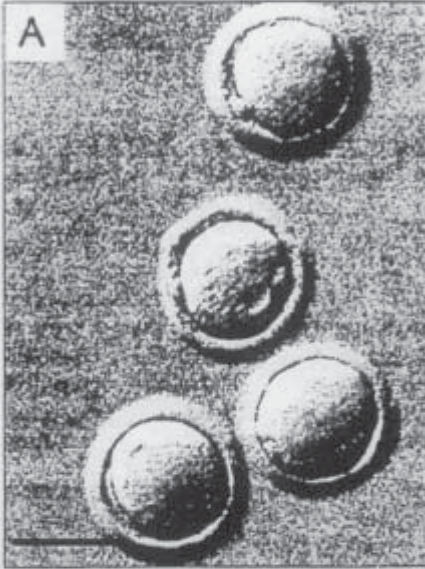
# Clonación terapéutica



C.A./ABC.



# Una nueva materia prima



THE JOURNAL OF REGENERATIVE MEDICINE

## Células madre en la terapia de la cardiomioplastia celular



Carlos Aguilera