

NUEVO AVANCE HACIA LA CLONACIÓN TERAPÉUTICA HUMANA: SE REAVIVA LA POLÉMICA

*Horacio Merchant Larios
merchant@biomedicas.unam.mx
Investigador Emérito
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM*

NUEVO AVANCE HACIA LA CLONACIÓN TERAPÉUTICA HUMANA: SE REAVIVA LA POLÉMICA

RESUMEN

La clonación terapéutica como una opción para el tratamiento de pacientes con padecimientos genéticos recibió un nuevo impulso. Un equipo de la Universidad Nacional de Seúl, Corea del Sur, generó por primera vez una línea de células troncales derivadas de la masa celular interna de un blastocisto humano. El blastocisto fue desarrollado *in vitro* a partir de un cigoto "reconstruido" por la fusión de una célula somática del ovario con un ovocito enucleado. De manera que las células del blastocisto desarrollado poseen copias del genoma de la célula somática. Como las células troncales obtenidas son genéticamente idénticas a la célula somática, se asume que pudieran ser usadas para transplantarse ya que el rechazo inmunológico sería nulo o muy leve. Si además de células ováricas usadas por el equipo coreano, se derivan células troncales clonadas a partir de otras células de individuos adultos, el camino hacia una clonación terapéutica confiable estará abierto. Sin embargo, el manejo de ovocitos humanos "reconstruidos" para generar blastocistos plantea cuestiones éticas porque de ser implantados en el útero de una mujer, podrían desarrollarse como individuos clonados. Sin embargo, hay una importante diferencia entre las clonaciones terapéutica y reproductiva en términos de "intencionalidad". Mientras la primera intenta clonar células para aliviar a un paciente, en la segunda se busca clonar a un individuo. Como en ambos tipos de clonación se requiere del ovocito humano, la discusión puede centrarse en la potencialidad única de esa célula para desarrollar a un ser humano. En el presente artículo expongo una opinión al respecto de acuerdo con el actual contexto biológico.

Palabras clave: células troncales, clonación reproductiva, clonación terapéutica, ética

NEW ADVANCE TOWARDS HUMAN THE THERAPEUTIC CLONING: THE CONTROVERSY IS REVIVED

ABSTRACT

Therapeutic cloning as an alternative clinical method to treat genetic illness has received a new impulse. In South Korea, a team working in the National University of Seoul has established for the first time a line of stem cells derived from the inner cell mass of a cloned human blastocyst. The blastocyst developed from a "reconstructed" egg made by fusing an enucleated oocyte with a somatic ovarian cell. Thus, the cells of the developed blastocyst contained copies of the somatic cell genome. Since the derived stem cells are genetically identical to the somatic cell, it is assumed that they can be used for transplantation because the immunological rejection may be null or highly reduced. If besides ovarian somatic cells used by the Korean team, stem cells can also be derived from other adult somatic cells, the way for a reliable therapeutic cloning in humans will be open. However, handling human oocytes "reconstructed" poses ethical concerns since they may develop as a cloned baby if transferred to a woman womb. Thus, distinction between therapeutic and reproductive cloning is in terms of "intentionality". While the former intends to clone cells of a patient, the latter seeks to clone individuals. Since for both, therapeutic and reproductive cloning human oocytes are required, discussion is centered on the potential of these cells to develop as human beings. In this article a personal opinion is given considering the actual biological context.

Keywords: stem cells, reproductive cloning, therapeutic cloning, ethics

INTRODUCCIÓN

El reciente reporte en la revista *Scienceexpress* (Woo Suk Hwang et al. febrero 12, 2004) de un equipo coreano trabajando en la Universidad Nacional de Seúl, reactivó la polémica sobre la clonación de embriones humanos. A diferencia del grupo denominado "Raeliano" quienes reportaron varios embarazos con fetos clonados e incluso el nacimiento de un bebé, el equipo coreano publicó sus logros con seriedad y rigor científico. Como ha venido ocurriendo con varios avances biotecnológicos, los avances obtenidos en Seúl eran de esperarse y es muy probable que su principal mérito sea el de haber ganado la carrera a otros grupos involucrados en la misma línea de trabajo.

ANTECEDENTES

Con el nacimiento de la oveja Dolly en Edimburgo en 1996 (Wilmut et al. 1997) y la obtención de células troncales embrionarias (ES: *embryonary stem cells*) a partir de blastocistos humanos fertilizados *in vitro* en 1998 (Thompson et al. 1998), se abrió una innovadora corriente de investigación encaminada a optimizar la denominada "clonación terapéutica". Básicamente se trata de tomar el núcleo de una célula de algún tejido adulto y transferirlo al interior de un ovocito enucleado (sin su propio núcleo). Si este procedimiento de "reconstrucción" del cigoto tiene éxito, se inicia el desarrollo hasta la etapa de blastocisto en el laboratorio pero se detendrá, a menos que sea transplantado al útero receptivo de una hembra. Es precisamente en este punto en el que se puede hacer la distinción entre los dos tipos de clonación. En la clonación terapéutica, se pretende obtener células pluripotenciales de la masa celular interna del blastocisto que puedan multiplicarse indefinidamente en el laboratorio. En cambio, en la clonación reproductiva, el blastocisto implantado en el útero desarrollará un embrión íntegro que al nacer contendrá la réplica del genoma del individuo donador del núcleo transferido. Cabe aclarar que la identidad es menor a la de los gemelos univitelinos o idénticos, quienes, además comparten el citoplasma del mismo ovocito.

APLICABILIDAD DE LA CLONACIÓN TERAPÉUTICA

Asumiendo que la identidad genética entre las células troncales clonadas del blastocisto y el individuo donador del núcleo minimiza el riesgo del rechazo inmunológico, la clonación con fines terapéuticos es teóricamente posible. Empleando técnicas de ingeniería genética en células troncales derivadas de blastocistos clonados, pueden corregirse mutaciones en genes identificados como responsables de padecimientos en pacientes con alteraciones genéticas. Al menos en ratones, este procedimiento ha sido realizado con relativo éxito al aliviar un tipo de anemia causado por la mutación del gene Rag2 (Rideaout et al., 2002). Como suele suceder en la investigación científica, además de los resultados teóricamente esperados, en este trabajo se obtuvieron otros resultados que abren nuevas incógnitas sobre la complejidad de los procesos de diferenciación celular.

La introducción de genes manipulados en el laboratorio al núcleo celular para su posible incorporación al genoma es azarosa y requiere de un número considerable de células para aumentar su eficiencia. De manera que es necesario contar con líneas celulares de blastocistos clonados que además de ser pluripotentes, mantengan una alta capacidad para multiplicarse en el laboratorio. La pluripotencia se refiere a la capacidad de una célula para dividirse y dar origen a diversas estirpes celulares (linajes). En el desarrollo normal, sólo el ovocito es "totipotente" porque en la primera etapa del desarrollo, origina tanto células del trofoblasto (que formarán la placenta) como células de la masa celular interna (que formarán al embrión). Estas últimas son separadas para la obtención de células troncales consideradas como "pluripotentes" porque aunque pueden diferenciarse en diversos linajes celulares del embrión propiamente, no pueden hacerlo como células trofoblásticas.

Además del ratón, en bovinos también se han logrado establecer líneas de células troncales embrionarias clonadas. Sin embargo, hasta ahora los esfuerzos para obtenerlas en monos y humanos habían sido infructuosos (Simerly et al. Science 300: 297, 2003). Es en este marco que se ubica el éxito reciente del equipo coreano.

LOS LOGROS DEL EQUIPO COREANO

Brevemente, el protocolo del equipo de la Universidad Nacional de Seúl consistió en la obtención de 242 ovocitos de los ovarios de 16 mujeres voluntarias bien informadas de los objetivos de la investigación. Una vez extraídos los ovocitos, se cultivaron en un medio que les permitió su maduración. Del grupo original de ovocitos, fueron seleccionados 176 que lograron madurar *in vitro*. El criterio fue la eliminación del primer glóbulo polar y su detención en la Metafase II después de la primera división meiótica. (Es en esta etapa de maduración que el ovocito es expelido del folículo ovárico por el proceso de "ovulación" y junto con las células foliculares del "cumulus" es depositado en la región proximal del oviducto, donde normalmente espera ser fertilizado por un espermatozoide). A los 176 ovocitos maduros se les hizo la transferencia nuclear previa extracción de sus cromosomas detenidos en la Metafase II. La primera innovación de la técnica coreana fue el extraer los cromosomas por "extrusión" a través de una pequeña perforación de la membrana y comprimiendo suavemente al ovocito. En reportes anteriores, la extracción de los cromosomas se había hecho por succión con una micropipeta. Hay que hacer notar que tanto al aparato cromosómico extraído del ovocito, como al núcleo transferido son referidos erróneamente como el "ADN" por la mayoría de los medios de divulgación científica. Lo que en realidad se ha hecho hasta hora con las técnicas de clonación es manipular un complejo molecular altamente estructurado (la cromatina) que incluye además del ADN, diversas proteínas y otros factores del núcleo celular cuya función todavía no conocemos.

La transferencia nuclear hecha por el equipo coreano se realizó por fusión eléctrica del ovocito con la célula somática donadora siguiendo un protocolo similar al de otros grupos. Probablemente aquí está un punto débil del reporte del grupo de Seúl ya que como donadoras nucleares emplearon células foliculares del cumulus que acompañan al ovocito en el momento de la ovulación. Aunque los autores muestran evidencias que sugieren el origen somático de los núcleos clonados, la posibilidad de que se trate de líneas celulares procedentes de blastocistos partenogenéticos no puede descartarse por completo. No obstante, los autores aportan datos relevantes con su estudio, mejorando considerablemente el protocolo para la transferencia nuclear a ovocitos humanos. Establecen un tiempo óptimo para reprogramar el genoma del núcleo transplantado, un nuevo método para activar al cigoto reconstruido y un medio de cultivo para optimiza su desarrollo hasta blastocisto.

Sin duda, el logro obtenido por el equipo coreano va aunado al hecho de contar con recursos humanos y materiales adecuados. El proyecto fué realizado por 14 investigadores coreanos calificados y bien coordinados en la Universidad pública de un país hasta hace pocos años ubicado en el mundo subdesarrollado. Las críticas al trabajo publicado al menos tienen dos vertientes, las de la comunidad académica y las del público en general. Para la primera, el reporte representa sólo un avance ya esperado en base a los resultados previos obtenidos por otros grupos en varias especies de mamíferos. Además, la necesidad de optimizar un protocolo particular para cada especie es bien conocida y el éxito además de una buena organización y capacidad del equipo, dependía de contar con un número adecuado de ovocitos humanos para que los resultados sean estadísticamente significativos. Se comenta que el haber conseguido 16 mujeres voluntarias para iniciar el estudio con 242 ovocitos fue la principal ventaja que tuvo el equipo de la Universidad de Seúl sobre grupos de investigación competidores trabajando en países con más restricciones legales y/o culturales (Cibelli et al. 2001).

EL PROBLEMA ÉTICO

El público en general, como siempre, está confundido por las declaraciones hechas por líderes religiosos y políticos que de buena o mala fe aprovechan la difusión del trabajo coreano por los medios masivos de comunicación. En mi concepto, la polémica trasciende la posibilidad de una discusión científica, situándose en el plano de las creencias desarrolladas por las diversas idiosincrasias. En México, con una mayoría de católicos, resultó políticamente ventajoso para muchos diputados, votar por la prohibición de cualquier forma de investigación en clonación humana. Se argumenta que la vida humana es sagrada y que su dignidad como tal, se inicia en el momento de la fecundación.

Es obvio que la transferencia nuclear a un ovocito enucleado en el laboratorio está lejos de ser una fecundación en su sentido original. Sin embargo, se dice que si el cigoto artificialmente reconstruido tiene "potencialidad" para desarrollarse como ser humano, la defensa de su derecho a nacer, no debe distinguirse de la defensa que se hace por cualquier individuo que se desarrolla normalmente. Aunque planteado así el argumento parece válido, lo que en realidad se está defendiendo es la "potencialidad" del ovocito para desarrollarse como ser humano.

Desde el punto de vista biológico, el ovocito expelido normalmente del ovario humano cada 28 días es "potencialmente" un ser humano. Si voluntariamente se evita su fecundación empleando métodos de abstinencia, ritmo biológico, dispositivos mecánicos o fármacos, se estará interfiriendo conscientemente con la "potencialidad" del ovocito para desarrollarse como ser humano. De alrededor de 400 ovocitos ovulados por una mujer durante su vida reproductiva, sólo algunos cumplen con su potencialidad para desarrollarse como seres humanos. Para lograrlo, los ovocitos requieren pasar por una compleja selección natural (factores biológicos) y en el caso de la especie humana, también por una selección cultural (factores psicológicos, culturales, sociales, económicos, etc.).

El concepto de "potencialidad" del ovocito para desarrollarse como un individuo adulto en términos biológicos es esencialmente probabilístico. En cambio, si se maneja el mismo concepto en términos éticos, tal vez sea posible, distinguir la diferencia en la "intencionalidad" entre la clonación reproductiva y la terapéutica. En la primera se busca reproducir a un individuo con una réplica del genoma del donante del núcleo transferido. Al respecto, los resultados hasta hora obtenidos con animales unifican a la mayoría de la comunidad científica a no recomendar todavía este tipo de clonación en seres humanos.

En la clonación terapéutica en cambio, la intención es obtener células clonadas de un paciente donador, capaces de reemplazar tejidos dañados por factores genéticos o traumáticos. Es indudable que los avances de la investigación en esta área van a continuar con o sin la aprobación de los grupos actualmente opositores. Aunque costosa, mi impresión es que a mediano plazo, la tecnología de clonación terapéutica se establecerá como una alternativa médica de rutina y las leyes prohibitivas actualmente vigentes en varios países, incluido el nuestro, tendrán que ser revisadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Woo Suk Hwang et al. Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. *Scienceexpress/www.scienceexpress.org/February 2004/10.1126/Science.1094515*.
- Wilmut, I., Schnieke A.E., McWhir J., Kind A.J., and Campbell K.H. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 385: 810-813, (1997).
- Simerly C., Dominko T., Navara C., et al. Molecular correlates of primate nuclear transfer failures. *Science* 300:297, (2003).
- Thompson J.A., Iskovitz-Eldor J., Shapiro S.S., et al. Embryonic stem cells line derived from human blastocysts. *Science* 282: 1145-1147, (1998).
- Rideaout W.M., Hochedlinger K, Kyba M, Daley G.Q. and Jaenich R. Correction of a genetic defect by nuclear transplantation and combined cell and gene therapy. *Cell* 109: 17-27, 2002.
- Cibelli J.B., Kiessling A.A., Cunnif K. et al. Somatic cell nuclear transfer in humans: Pronuclear and early embryonic development. *J. Regenerative Med.* 2: 25-31, (2001).