

## iSCNTs y cíbridos

Por el **Dr. Gonzalo Herranz** (Prof. Honorario de Ética Médica, catedrático de Anatomía Patológica, Univ. De Navarra).

El Prof. Daniel Turbón me envió un artículo (Beyhan Z, Iager AE, Cibelli JB. Interspecies Nuclear Transfer: Implications for Embryonic Stem Cell Biology. *Cell Stem Cell* 2007;1:502-512), indicándome que, a su juicio, bien merecía un comentario.

Han transcurrido casi dos años y medio desde que se publicó este trabajo de revisión: podría parecer mucho tiempo, dado el ritmo apresurado de la investigación sobre células troncales embrionarias (ESCs). Pero no es ese el caso, a mi parecer. No estamos ante un artículo obsoleto. Curiosamente, el paso del tiempo, que ayuda a ver las cosas con más perspectiva, le ha dado una interesante dimensión ética.

### Lo que Beyhan, Iager y Cibelli nos cuentan

Los autores nos dicen que la investigación sobre transferencia nuclear con material exclusivamente humano está constreñida por la escasez de ovocitos de mujer disponibles para experimentación. No es fácil obtener de ovocitos humanos de alta calidad en número suficiente. Además, son muy caros. Esa escasez frena lamentablemente la marcha de los trabajos para producir ESCs humanas y saber hasta dónde llegan sus promesas terapéuticas.

Para superar el escollo de la penuria de ovocitos humanos, se ha recurrido a la transferencia nuclear entre especies (iSCNT). Se trata, en general, de fusionar un ooplasto receptor (el ovocito enucleado de una especie) con el núcleo donante tomado de una célula somática de otra especie distinta, taxonómicamente más o menos próxima. El procedimiento se ha llamado también clonación entre especies. Si, en lugar de la transferencia de sólo el núcleo, se usara la fusión del ooplasma con una célula somática, tendríamos los denominados híbridos citoplasmáticos, también llamados cíbridos: a diferencia de lo que ocurre con la iSCNT, en el cíbrido hay mitocondrias, y mtDNA, de las dos especies, pero sólo DNA genómico de la especie donante.

Estas técnicas se han diseñado para dos aplicaciones básicas: de un lado, generar embriones que sirvieran para derivar ESCs, evitando así los inconvenientes de la estimulación ovárica de mujeres jóvenes donantes; y, de otro, usar los embriones en reproducción asistida animal y producir así crías de valor especial (conservación de especies en riesgo de extinción, por ejemplo).

A fines de 2007, el inventario de logros del primer decenio de la iSCNT era, según Beyhan, Iager y Cibelli, si no espectacular, prometedor: se había aplicado a muchas especies, registraba la obtención frecuente de embriones que se desarrollaban in vitro hasta fase de blastocisto, e incluía la producción, raras veces, de crías de animales de especies próximas de bóvidos, óvidos y félicos. Además, se había comprobado que los ovocitos de vaca, coneja y cerda eran los que mejor se prestaban, en iSCNT, para ser usados como ooplasmas receptores.

Pero lo que la investigación reveló de modo palmario era que, al lado de esos éxitos, había problemas biológicos significativos. Se vio claramente que la regulación cronológica de los eventos del desarrollo – la marcha del ciclo celular, la activación del genoma embrionario, la formación del blastocisto, o la implantación – difería mucho de unas especies a otras, incluso entre especies taxonómicamente muy cercanas. Eso condicionaba que las tasas de eficiencia fueran muy variables de unos experimentos a otros.

Cómo es lógico, los objetivos de la investigación sobre iSCNT y cíbridos en esos primeros años han sido de alcance relativamente corto: con la vista puesta en la producción

de ESCs, se han centrado primariamente los aspectos morfológicos y pragmáticos del desarrollo preimplantatorio (elección de los ooplasmas más adecuados, técnicas de transferencia y fusión), pero no se han propuesto aspectos funcionales básicos, tales como el estudio de la compatibilidad entre núcleos y citoplasmas de especies diversas, la evolución de las poblaciones mitocondriales coexistentes en los cíbridos, la transición en el cigoto resultante de la iSCNT de la fase de regulación materna a la de activación del genoma embrionario.

Los autores refieren con detalle el único trabajo, realizado en Shangai, que había comunicado la producción de ESCs a partir de blastocistos resultantes de combinar ovocitos de coneja con núcleos procedentes de fibroblastos humanos de cuatro individuos de 5 a 60 años (Y. Chen et al., 2003). Los autores chinos derivaron ESCs de 14 de los 158 blastocistos que obtuvieron, y pudieron expandir los cultivos de 4 de esas líneas de ESCs por más de 25 resiembras. Esos resultados fueron considerados muy prometedores, pero, al parecer, no han podido ser reproducidos por ningún otro grupo en los años siguientes {ISSCR Commitee Forum. Ethics Report on Interspecies Somatic Cell Nuclear Transfer Research. Cell Stem Cell 2009;5:27-30}.

Beyhan, Iager y Cibelli, a la espera de que tales resultados sean confirmados, se cuestionan si la transferencia nuclear es el único camino para obtener ESCs de individuos adultos. La pregunta estaba justificada, pues acababan de aparecer los primeros trabajos que relataban la obtención y propiedades de las células troncales pluripotentes inducidas (las ahora ya famosas IPCs). Como es habitual, llegan a la conclusión de que no debe abandonarse la investigación sobre iSCNT, subrayando la necesidad, tantas veces reiterada, de seguir todas las vías abiertas para la generación de células troncales. Todo se justifica por las necesidades de estudiar la patofisiología de muchas enfermedades y, en especial, de desarrollar el potencial terapéutico que encierra la iSCNT.

No omiten los autores la referencia a los datos disponibles sobre el complejo problema de la compatibilidad núcleo-mitocondrial; sobre las dificultades relativas a la adecuada activación del genoma embrionario dentro de un ooplasma extraño; y a los requisitos mínimos que han de reunir los futuros estudios sobre iSCNT. Especulan, finalmente, sobre la necesidad de identificar los genes particulares que causan el aislamiento reproductivo postzigótico de las especies, pues en ese conjunto de genes podrían estar algunos candidatos moleculares clave para el desarrollo de los embriones obtenidos por iSCNT.

### **La ética de la iSCNT según Bayhan, Iager y Cibelli**

La revisión de Beyhan, Iager y Cibelli no entra en un análisis profundo de las implicaciones éticas de la iSCNT. Dejan bien claro, en más de una ocasión, que sería inaceptable producir descendencia humana a partir de cíbridos. Ponen de relieve que la motivación última de la técnica es conforme a la ética, pues busca una alternativa a la escasez de ovocitos humanos para usos de investigación. Ya que nunca se podrá disponer de ovocitos humanos en número y calidad suficientes para investigar las posibilidades de la ESCs derivadas de cigotos humanos, es necesario que la sociedad responda apoyando la investigación sobre la iSCNT. En consecuencia, la iSCNT y la creación de cíbridos se justifican éticamente en razón de su incalculable potencial benéfico como fuente alternativa de ooplasma. Estas nuevas técnicas resuelven, de paso, el cargoso problema ético de solicitar ovocitos humanos para propósitos de investigación.

Queda para los autores un problema ético residual: la exclusión de ciertos riesgos biológicos que implicarían inconvenientes éticos. De un lado, existe la posibilidad de que el uso terapéutico de esas ESC pueda implicar riesgos de transmisión de enfermedades infecciosas; de otro, no se pueden excluir los efectos deletéreos fisiológicos o inmunológicos que, a largo plazo, pudiera tener la retención en esas células de mitocondrias no-humanas. Pero habrá que confiar en la capacidad de los investigadores, en conformidad con la ética de la experimentación biomédica, de prevenir o minimizar esos riesgos potenciales.

El contenido ético del artículo es mínimo. Proviene, evidentemente, de una actitud utilitarista, que parte de la necesidad de encontrar salida a la escasez de ovocitos para investigar.

### **Objeciones científicas a la iSCNT y cíbridos**

Conforme a los datos científicos más recientes, no parece arriesgado afirmar que la aventura de los cíbridos y de la iSCNT, en tanto alternativa a la producción de ESCs para uso clínico, se puede dar por fracasada. Es una más de las promesas de la medicina regenerativa que queda incumplida.

Esa conclusión se desprende de un trabajo que compara la reprogramación de los núcleos somáticos humanos cuando se transfieren a ovocitos, humanos y animales, enucleados, publicado en junio de 2009. {Chung Y, Bishop CE, Treff NR, Walker SJ, Sandler VM, Becker S, Klimanskaya I, Wun WS, Dunn R, Hall RM, Su J, Lu SJ, Maserati M, Choi YH, Scott R, Atala A, Dittman R, Lanza R. Reprogramming of Human Somatic Cells Using Human and Animal Oocytes. *Cloning and Stem Cells* 2009;11:213-223}. En este estudio se confronta la expresión génica de embriones en fase de mórula mediante análisis, en cada embrión, tanto de la amplificación del transcriptoma, como de la expresión génica global. Los autores observaron que, en general todos los diferentes clones producidos (humano-humano, humano-bovino, humano-conejo) ofrecían un aspecto morfológico semejante y se desarrollaron hasta la fase de mórula a prácticamente el mismo ritmo. Pero comprobaron que, por contraste, el patrón de reprogramación del genoma donante era espectacularmente distinto: mientras que en los blastómeros de los clones humano-humano se observó un fuerte incremento de la activación general y, específicamente, de Oct-4, Sox-2 y nanog, los genes de la reprogramación, de 22, 6 y 12 veces, respectivamente, los clones bovino-humano y coneja-humano no mostraban incremento alguno e, incluso, reducían o silenciaban la activación de esos genes tan críticamente importantes para la pluripotencialidad. En conclusión: ante la ausencia de reprogramación apropiada, los datos obtenidos hablaban elocuentemente de que es más que dudosa la pretendida utilidad de los ovocitos animales discordantes para generar células troncales específicas para uso humano

Alguien ha calificado el trabajo de Lanza como el tiro de gracia a las esperanzas puestas en los cíbridos y en la iSCNT. {Bob Shearin B. Brits Stop Funding for Cow-Human "Cybrids"; UK "Scientists" Howl Mar 27, 2009. <http://thestrategyplace.com/yourdrbob3/?p=25>} La expresión no es desacertada, pues desde tiempo atrás se venían acumulando datos que insinuaban la ineficiencia de los ovocitos extraños como recurso para la producción de ESCs de uso humano.

En efecto, desde 2004 se sabía {Beaujean N, Taylor JE, McGarry M et al. The effect of intraspecific oocytes on demethylation of sperm DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;101:7636} que la desmetilación del genoma depende de la cronología de la activación del genoma zigótico, y que, aunque las divisiones de la segmentación del embrión son regidas inicialmente por transcriptos de RNA y proteínas de origen materno, pasan a depender ya muy pronto de la activación oportuna, puntual, graduada del genoma embrionario. El momento del desarrollo de esa transición crucial materno/zigótica varía de unas especies a otras, lo que crea una decisiva falta de sincronización en los cíbridos y cigotos obtenidos por iSCNT. Y en 2006, T. Chen {Chen T, Zhang YL, Jiang X, et al. Interspecies nuclear transfer reveals that demethylation of specific repetitive sequences is determined by recipient ooplasm but not by donor intrinsic property in cloned embryos. *Mol Reprod Dev* 2006;73:313-317} mostró que los decisivos procesos de metilación/desmetilación del genoma donante siguen un patrón especie-específico y que el ooplasma receptor carece de la capacidad de desmetilar las secuencias repetitivas de otras especies.

### **Una bioética extraña**

Por lo dicho en los dos epígrafes precedentes, se deduce que el artículo de Beyhan, Iager y Cibelli no ofrece muchos conceptos éticos que evaluar, ni muchos contenidos

científicos que hayan superado la prueba del tiempo. Los autores no entran a considerar cuestiones éticas sustantivas, tales como cuál pueda ser el estatuto ético de la iSCNT y los híbridos humanos: si embriones humanos o embriones de criaturas intermedias; o el significado de traspasar las fronteras que separan las especies y mezclar material viviente humano y no-humano; o la validez de los argumentos basados en la apelación a la naturaleza, a la repugnancia moral o al riesgo de la pendiente resbaladiza, tachados sistemáticamente de viscerales, sin atender a su profunda racionalidad; o a la apelación al principio de justicia que exige una distribución limpia y equitativa de los recursos económicos: o, finalmente, cómo ha de plantearse la autorización ética de las aventuras científicas que invocan promesas desmedidas y que manipulan las emociones del público.

(Entre paréntesis: Para quien esté interesado en los aspectos éticos de la iSCNT pueden bastar dos referencias: a. El número de diciembre de 2008 del *American Journal of Bioethics* dedica a la ética de la iSCNT una amplia sección, compuesta por un artículo “diana” de Françoise Baylis y ocho variopintos comentarios que cubren cumplidamente la amplia zona de confusión moral que concita el uso de ovocitos no-humanos en la investigación de células troncales. Y b. La sección sobre Híbridos y Quimeras {<http://www.geneticsandsociety.org/section.php?id=112>} recopilada por el Center of Genetics and Society).

Voy a considerar aquí un aspecto extraño de la gestión bioética de los la iSCNT y los híbridos en las decisiones de legislación y política científica, pues se habla muy poco de ello. Creo que merece la pena dedicarle unos párrafos.

Es cosa clara que quienes votan leyes y deciden normas, lo mismo que quienes determinan las líneas prioritarias de la investigación y asignan los correspondientes recursos financieros, suelen estar a lo que les digan los científicos. A pesar de su asombroso poder, los políticos de hoy son cautivos de sus “expertos”: éstos les han robado el corazón y les han convencido de que, en la cosa científica, nada mejor pueden hacer que secundar sus recomendaciones. No es este un fenómeno de ahora.

En el siglo XVI, cuando la Teología era el coronamiento del saber universitario y los teólogos eran los “expertos”, un médico de Lovaina, Thomas Feyens, lo dijo con garbo: “Cada uno a su oficio. Los Padres no sabían nada de esto [biología de la reproducción humana]. Y, ahora, los teólogos, en estas materias no hacen otra cosa que seguir el parecer de los médicos”. Lo mismo en el siglo XXI: las cámaras legislativas, las multinacionales biotecnológicas, las sociedades científicas, las fundaciones, todos, tienen sus comisiones de expertos. Y éstos, cualquiera que sea la disciplina que cultivan, saben que caminan sobre seguro si votan con criterios consecuencialistas, si fomentan proyectos de vanguardia: dóciles a los poderosos, nadie les exigirá responsabilidades.

## **Pertinacia de los expertos**

Veamos un par de ejemplos recientes de esa docilidad.

### **a. El Committee Forum de la Sociedad Internacional de Investigación de Células Troncales.**

En julio de 2009 publicó un informe sobre la ética de la investigación sobre iSCNT (ISSCR Committee Forum. Ethics Report on Interspecies Somatic Cell Nuclear Transfer Research. *Cell Stem Cell* 2009;5:27-3). Se trata de un informe muy elaborado, documentado, que, desde el ángulo científico, reseña objetivamente cómo las esperanzas puestas en la técnica no se han cumplido, y refiere las graves y manifiestas dificultades que la divergencia biológica de las especies significa para conseguir la producción de nuevas líneas de ESCs para uso humano. Y, a pesar de eso, el documento insiste en que la técnica podría abrir campos de conocimiento básico en biología celular, embriología inicial y experimentación preclínica, y cumplir los requisitos administrativos exigidos por la ética formal de la experimentación. Ya en el terreno de lo imaginario, se da por supuesto que la investigación sobre iSCNT es social y humanitariamen-

te importante y que no se encuentran para ella alternativas razonables. Concluye el Forum de esas premisas de valor ético tan heterogéneo, que la creación de embriones humano-animales mediante iSCNT para fines de investigación no sólo es justificable, sino que debe figurar en la agenda de los organismos que regulan, supervisan o financian la investigación.

La razón última es la que dan los científicos: ellos están de acuerdo en que “la única manera de resolver el debate acerca de si los embriones obtenidos por iSCNT serán capaces de producir células troncales útiles es continuar la investigación”. Ese es el parecer de los científicos que no suele encontrar resistencia ética: la verdad es que nadie, hasta ahora, se ha preocupado de establecer la transición entre investigación razonablemente paciente y perseverante, e investigación pertinaz, ensañada. Esta ardua cuestión se resuelve en las comisiones de selección y financiación de proyectos, donde depende críticamente de tensiones de amistad-rivalidad o de abundancia/escasez de recursos. Sin duda, la crisis económica ejercerá un efecto importante en el futuro de esta investigación.

#### **b. La Human Fertility and Embryology Authority**

Más demostrativa de la docilidad de los miembros de las comisiones de ética al imperativo de los científicos es la reciente historia de los deslices y errores de la Human Fertility and Embryology Authority que condujeron a la reforma de 2008 de la ley británica sobre la materia. Los detalles y abundante información complementaria sobre este episodio se pueden encontrar en un artículo breve depositado en la página del Center for Genetics and Society. {Reynolds J. The rise and fall of hybrids in the UK. <http://www.biopoliticaltimes.org/article.php?id=4953>}.

Lo que conviene destacar en este punto es que los trabajos arriba citados de Beaujean y Chang, de 2004 y 2006, que significaron un jarro de agua fría sobre las expectativas depositadas en la iSCNT y los híbridos, obligaban a los organismos reguladores a tener una actitud cautelosa, por no decir que escéptica, ante la supuesta eficacia de esos métodos para producir ESCs con fines terapéuticos. La HFEA no sólo retractó su postura inicial de no autorizar esas investigaciones, sino que puso en marcha una consulta para conocer la adhesión del público a unas técnicas que muy pocos conocían y menos estaban en condiciones de valorar éticamente. Una vez obtenido el apoyo del pueblo, presionó al Parlamento para incluyera y aprobara la iSCNT en una nueva revisión de la Human Fertility and Embryology Act en trámite. El Parlamento, dócilmente, aprobó la recomendación y la Reina dio su real asentimiento en noviembre de 2008. La Ley, en lo que respecta a iSCNT y híbridos entró en vigor en octubre de 2009.

La inutilidad del proceso quedó demostrada cuando el Medical Research Council denegó la subvención a tres grupos de investigadores que habían presentado proyectos de investigación sobre la materia {Steve Connor. Embryo research driven out of Britain. The Independent October 5th, 2009. <http://www.geneticsandsociety.org/article.php?id=4940>}.

### **Una imagen brillante, pero patética**

No faltaron bioéticos que aplaudieron la gestión, apresurada y falta de racionalidad empírica, de la HFEA para derribar los obstáculos legales de la iSCNT. Para perpetua memoria quedan sus curiosos argumentos, emitidos desde una confianza acrítica en las propias elucubraciones filosóficas y en la pereza intelectual de ignorar los datos publicados sobre la materia.

Un ejemplo entre muchos. La falta de información y la fuerza de arrastre de los prejuicios cientifistas alcanzan a veces los límites de la comicidad. Unos científicos italianos, puestos a bioéticos, {Camporesi S, Boniolo G. Fearing a non-existing Minotaur? The ethical challenges of research on cytoplasmic hybrid embryos. J Med Ethics 2008;34:821-825} en un trabajo publicado a finales de 2008, prometen analizar los aspectos científicos de los híbridos y esbozar sus alternativas actuales. Pero es inevitable sospechar que su entusiasmo por los incalculables beneficios atribuidos a esas técnicas les ha llevado a seleccionar la bibliografía consultada y citada en su trabajo. Sólo así, con ese entusiasmo sesgado y una ignorancia selectiva de la bibliografía, se puede con-

cluir en 2008 lo siguiente: “Queremos hacer hincapié, para concluir, en que el conocimiento correcto de lo que están haciendo los científicos en investigación sobre embriología humana y células troncales es el único punto de partida correcto y necesario para un debate ético serio. Si no fuera así, corremos el riesgo de terminar en un laberinto de falsas creencias y espejos engañosos, quizás llenos de miedo ante un Minotauro inexistente.”

Con sesgo y entusiasmo se escribe mucha bioética hoy. ¿Será posible que, algún día, los editores de las revistas de bioética y los árbitros que evalúan los manuscritos para publicar puedan exigir a los autores que elaboren sus trabajos con mentes libres de prejuicios y con un conocimiento de la bibliografía científica pertinente que, aunque no sofisticado, posea la ponderación de quien, por dedicarse a la bioética, ha de conocer por igual la filosofía moral y la biología de la materia que estudia?

**Gonzalo Herranz, Profesor honorario**

Departamento de humanidades Biomédicas

Facultad de Medicina

Universidad de Navarra