

Los horrores de 'Un mundo feliz', de Huxley, aparecen en el imaginario colectivo cuando se habla de clonación. La creación de 'Dolly' acercó la posibilidad de clonar humanos (aunque sigue alejada) al tiempo que abrió el camino de una prometedora técnica médica: el trasplante celular. Todo esto lo explican los investigadores Izpisúa, Rasskin y Raya, del Instituto Salk (California), en este capítulo

4. LA CLONACIÓN

Entre el horror y la esperanza



JUAN CARLOS IZPISÚA BELMONTE / DIEGO RASSKIN / ÁNGEL RAYA

La clonación (conseguir copias idénticas de células u organismos) es una técnica fundamental de la revolución molecular experimentada por la biología. Desde hace más de 30 años se ha clonado bacterias para estudiar el ADN, células para investigar su funcionamiento y, más recientemente, incluso ovejas. La clonación de mamíferos es un hito que ha tenido un fuerte impacto en la sociedad, a la que a veces ha llegado el mensaje tergiversado de que la clonación de seres humanos estaba a la vuelta de la esquina.

Esto ha creado una alerta que puede provocar que se prohíba cualquier tipo de investigación relacionada con estas técnicas, lo que podría retrasar de forma significativa el progreso del trasplante nuclear, una estrategia que utiliza técnicas afines a la clonación destinada a paliar numerosas enfermedades.

El impacto de 'Dolly'

Hans Spemann llegó en 1938 a la conclusión de que debía de ser posible utilizar el núcleo de una célula de mamífero adulto para clonarlo. Pero tuvieron que pasar 58 años hasta que su sueño se hiciera realidad y naciera la oveja *Dolly*, gracias al trabajo de Ian Wilmut y su grupo del Instituto Roslin, en Escocia. En medios científicos supuso la ruptura de una teoría mantenida desde el siglo XIX: que la información genética disminuye irreversiblemente con la diferenciación de las células.

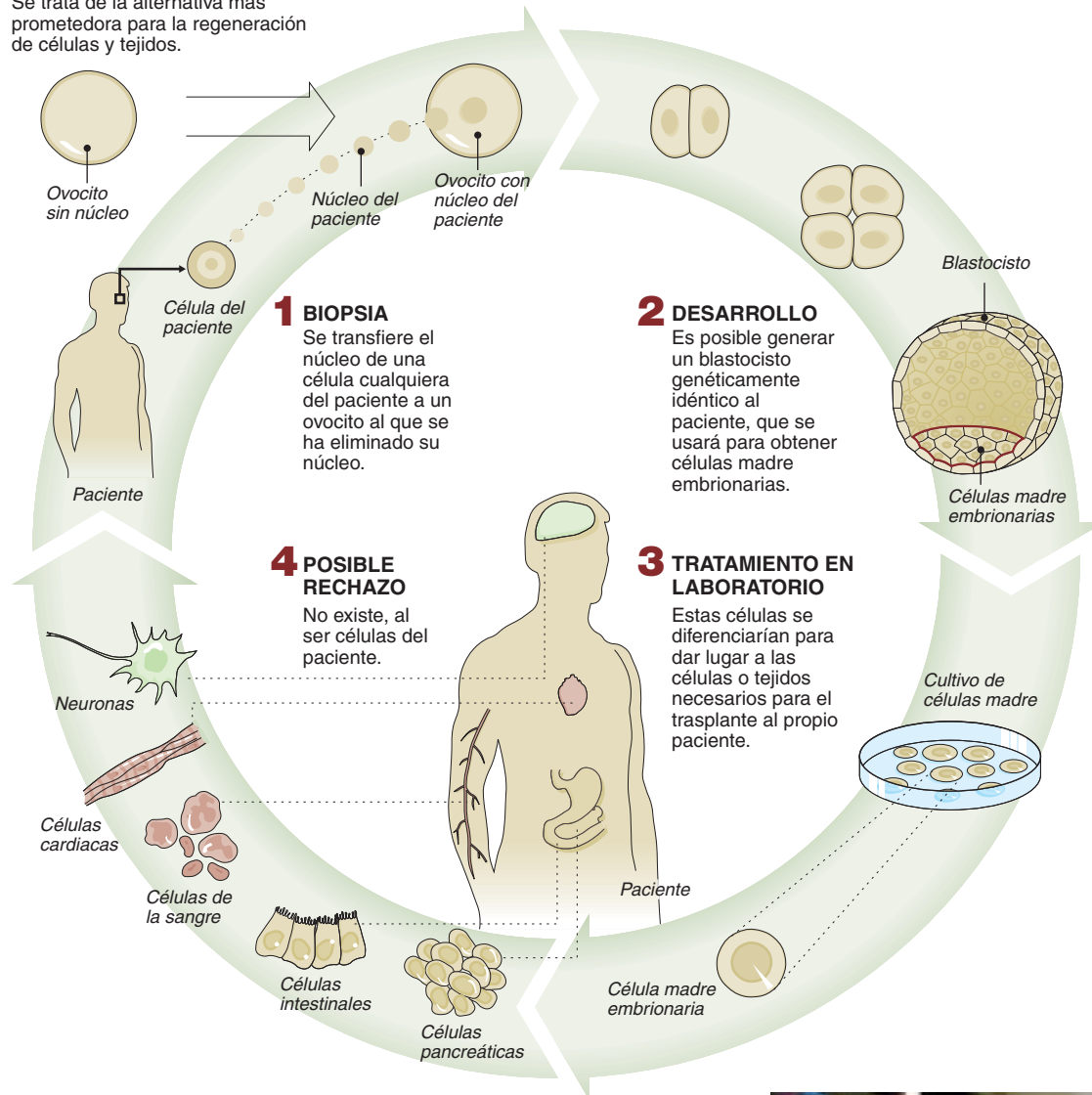
En 1997, otra vez Wilmut clonó la primera oveja transgénica, *Polly*, a la que añadió el gen humano para el factor IX, deficiente en algunos enfermos de hemofilia, que más tarde pudo recogerse en grandes cantidades en la leche del animal. La clonación para obtener copias de animales se utiliza en investigación para estudiar los mecanismos de la diferenciación celular, pero los intentos de explotar esta técnica en ganadería han tenido escaso éxito por la presencia de anomalías en las crías resultantes.

La técnica utilizada para clonar a *Dolly* es conocida como transferencia nuclear. Consiste en extraer el núcleo de una célula y transferirlo a un óvulo no fertilizado al que previamente se ha extraído su material genético. Una vez colocado el núcleo en el óvulo se debe esperar un tiempo para que éste vuelva atrás y se olvide de que era el núcleo de una

DOS TIPOS MUY DISTINTOS DE CLONACIÓN

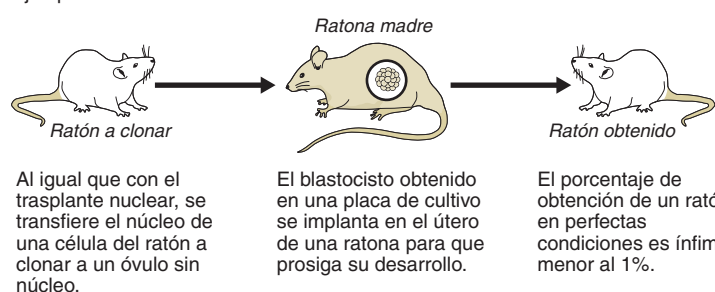
TRASPLANTE NUCLEAR

Se trata de la alternativa más prometedora para la regeneración de células y tejidos.



TRANSFERENCIA NUCLEAR

Ejemplo de clonación de un ratón.



Al igual que con el trasplante nuclear, se transfiere el núcleo de una célula del ratón a clonar a un óvulo sin núcleo.

El blastocisto obtenido en una placa de cultivo se implanta en el útero de una ratona para que prosiga su desarrollo.

El porcentaje de obtención de un ratón en perfectas condiciones es ínfimo, menor al 1%.



Ángel Raya muestra cómo se procede a la enucleación de un óvulo de ratón durante el transcurso de un experimento de clonación.

célula especializada. La influencia del óvulo sobre los genes del núcleo transferido se denomina reprogramación nuclear. Aunque la existencia de esta reprogramación es conocida desde hace tiempo, su mecanismo sigue siendo un misterio.

Una vez que el núcleo ha sido reprogramado, el investigador induce la formación de la primera división del futuro embrión. Los primeros días de este embrión se desarrollan en una placa de cultivo, hasta que llega a la fase de blastocisto. A partir de ese momento, el embrión debe implantarse en el útero de una madre portadora para que prosiga su desarrollo. De no hacerse así el embrión no podría sobrevivir, porque necesita el ambiente proporcionado por el útero materno para nutrirse y desarrollarse correctamente. En nuestros trabajos con ratones, utilizamos una hembra *pseudoembarazada*: apareada con un macho estéril para que sea receptiva al embarazo.

El porcentaje de éxito de este procedimiento es muy pequeño. Una gran parte de los embriones en ciernes no llega a la fase de blastocisto. Buena parte de los que sí lo hacen no consiguen implantarse en el útero. Muchos de

La inviabilidad de la clonación reproductiva humana contrasta con las grandes posibilidades de curación que abre la técnica del trasplante celular

los embriones que si logran implantarse no finalizan su desarrollo correctamente y son abortados. Y por si todo esto no fuera suficiente, un porcentaje elevado de los clones recién nacidos fallece en las primeras horas de vida debido a diversas complicaciones asociadas al procedimiento. Son por tanto evidentes las dificultades que plantea una técnica que produce un éxito de cada 100 a 500 intentos.

Más de 100 mujeres...

Haciendo un ejercicio de imaginación, podemos extrapolar estos números al caso humano. En primer lugar, se necesitaría que entre 40 y 60 mujeres fértiles actuaran como donantes para obtener entre 500 y 1.000 óvulos. Tras su cultivo en el laboratorio, los embriones que se hubieran desarrollado adecuadamente serían transferidos al útero de madres de alquiler. Serían necesarias entre 40 y 50 voluntarias, que recibirían cada una 4 o 5 embriones, con lo que se garantizarían unos 10 embarazos.

Sólo uno de estos embarazos cabe esperar que acabara con el nacimiento de un niño *normal* (hasta donde se ha podido comprobar la normalidad con animales de experimentación), mientras que el resto serían aborta-

¿Y si fuera viable obtener clones humanos?

CLONAR HOY a un ser humano es técnicamente una temeridad, lo que lleva a la mayor parte de los científicos a rechazar la idea. Pero, ¿y si fuera viable técnicamente? Eso abriría un debate distinto sobre el que aportamos algunos datos:
 ► Hay quien pide clonar a un ser querido desaparecido. Los familiares piensan que así podrán reemplazarlo, pero no es así. La dotación genética es importante en la formación de una persona, pero también lo son los factores ambientales (familiares, educativos, culturales, sociales).
 ► Desde un punto de vista estrictamente ético, un problema grave se-

ría generar un humano para utilizarlo con una finalidad concreta. Esto vulneraría un derecho fundamental de las personas, su autonomía. Toda vida humana es un fin en sí misma, y no puede tolerarse que se convierta en un medio. Pero el problema aquí no deriva del clonado como técnica reproductora en sí, sino de la forma en que se podría utilizar.
 ► La posibilidad de la clonación reproductiva ha sido especialmente bien acogida por los colectivos de homosexuales, que han visto en ella una posibilidad de tener hijos sin recurrir a material genético ajeno. Del mismo modo, parejas cuya infertili-

dad no se puede resolver con las técnicas actuales ven en la clonación una alternativa a la adopción.
 ► Otra razón aducida por partidarios de la clonación reproductiva es la búsqueda de la inmortalidad. Si obtengo un clon de mí mismo, seguiré viviendo tras la muerte. Esto es esencialmente erróneo. Un individuo con mis genes seguiría viviendo, pero en el seno de una persona distinta, de forma similar a un hijo concebido por métodos tradicionales.
 ► Las encuestas realizadas muestran que la población está mayoritariamente en contra de la clonación como método reproductivo.

dos espontáneamente o nacerían con malformaciones de distinto grado.

En resumen, haría falta el concurso de más de 100 mujeres para obtener un solo niño *normal*. Éste es un aspecto frecuentemente omitido en los medios de comunicación por quienes defienden la clonación humana reproductiva. Las personas que están considerando la clonación para tener hijos deberían tener esto muy presente.

El gran problema de la técnica no es sólo que se tenga que intentar 10 o 100 veces para que tenga éxito, sino que, además, por cada niño sano, nacerían cinco o diez niños con grandes malformaciones, que requerirían, además de cariño, atención hospitalaria continuada por lo poco (o mucho) de vida que les quedara. En estas condiciones, intentar siquiera utilizar la clonación como forma de reproducción en humanos sería "criminally irresponsable", en palabras de Ian Wilmut, el *padre* de *Dolly*.

Curar con las propias células

Otro tipo de aplicación que aparece vinculada a la clonación, pero que tiene objetivos radicalmente distintos, es lo que ahora se conoce como trasplante nuclear y durante un tiempo se ha denominado clonación terapéutica. Esta nueva denominación refleja el objetivo final de la técnica: el trasplante de células o tejidos para tratar enfermedades. Estos tejidos se obtendrán diferenciando células madre derivadas de blastocistos clonados. Pero el trasplante nuclear no persigue ser una forma alternativa de reproducción, sino una nueva manera de curar.

Mediante esta técnica, se podrá usar cualquier célula de un paciente para generar a partir de ella las células madre que se usarán para el autotrasplante, eliminándose así los problemas derivados del rechazo de células ajenas.

El núcleo de una célula cualquiera del paciente se transferirá a un óvulo preparado para que lo reprogramme y, de esta forma, se convierta en célula madre. Estas células se diferenciarán en el laboratorio para dar lugar a las células o tejidos necesarios para que sean trasplantados al propio paciente. Hasta aquí, todo bien. El problema moral que esta estrategia suscita es que se ha de crear un blastocisto humano con el fin de destruirlo para crear las células madres.

La excitación inicial producida por la aparición de estas nuevas posibilidades ha chocado con unas reglamentaciones obsoletas. En la mayoría de los países desarrollados se ha producido un gran alboroto político, con mayor o menor repercusión social, al plantearse si se debía fomentar o prohibir este tipo de investigaciones.

Estados Unidos optó por una solución intermedia, que ha demostrado ser perjudicial para el progreso científico, aunque muy beneficiosa para algunos. El Instituto Nacional de la Salud (organismo que dirige y financia la investigación biomédica pública en EE UU) optó por apoyar los trabajos que utilicen células madre embrionarias humanas existentes hasta la fecha de la decisión, pero no financiar proyectos que utilicen nuevas líneas celulares, por suponer eso la destrucción de más embriones.

El resultado de esa decisión es que los dos grupos que obtuvieron las primeras líneas de células madre humanas *pluripoten-*



Ian Wilmut, director del Departamento de Expresión Génica y Desarrollo del Instituto Roslin, Escocia.

ULY MARTÍN

IAN WILMUT CREADOR DE LA OVEJA 'DOLLY'

“Sólo entre el 2% y el 4% de los embriones clonados llega a nacer”

Ian Wilmut (Hampton, Inglaterra, 1944) es el director del Departamento de Expresión Génica y Desarrollo del Instituto Roslin, en Escocia. Aunque su fama llegó en 1996 con el nacimiento de la oveja clónica *Dolly*, Ian Wilmut ya había hecho contribuciones clave en el campo de la transferencia nuclear en mamíferos, la reprogramación nuclear y el desarrollo embrionario temprano. Sus trabajos han cambiado radicalmente nuestra forma de entender la diferenciación celular en mamíferos y han abierto nuevas posibilidades terapéuticas como el trasplante nuclear.

Pregunta. ¿Cómo se llegó a la clonación de *Dolly*?

Respuesta. Nuestras investigaciones empezaron en 1990, basándose en trabajos de otros laboratorios con anfibios, ratones y ovejas. Ha sido un proceso muy lento en

el que intentamos entender con paciencia lo que sucede al poner dos células juntas. En la transferencia nuclear se tiene un huevo al que se le quita el material genético y una célula que proporciona el suyo, que es el que va a decidir qué tipo de animal se produce. Las interacciones entre estas dos células son muy complejas y durante este periodo de 10-15 años hemos aprendido poco a poco cómo unir esas células de forma que en ocasiones se produzca un embrión más o menos normal, que se desarrolle y nazca.

Nosotros éramos parte de un grupo de gente repartido por todo el mundo que intentaba entender estas interacciones. Sucedió que fuimos los primeros en probar un método en el que hacíamos *hibernar* a la célula que donaba su material genético. Todavía no sabemos cómo funciona

esto, pero es obvio que facilita el que se desencadene un desarrollo normal cuando se juntan las dos células.

Aun así, el proceso sigue siendo muy poco eficiente y sólo entre el 2% y el 4% de los embriones que creamos llega a nacer. Aunque fuimos capaces de dar un paso muy importante, se necesitan pasos de similar magnitud para que este procedimiento pueda utilizarse de forma rutinaria.

P. ¿Qué tal está *Dolly*?

R. Bien. Tiene 5 años y es fértil. Ha tenido ya seis crías, creo, así que evidentemente es fértil. No sabemos cuánto tiempo vivirá, pero vamos a mantenerla, a cuidarla y a darle una oportunidad para que tenga una vida lo más normal posible a partir de ahora.

P. ¿Qué opina sobre el reciente anuncio de la clonación de un embrión humano?

R. Creo que es importante

destacar en primer lugar que los trabajos hechos hasta el momento con embriones humanos son muy preliminares y todavía queda mucha tarea por hacer. La razón por la que la mayoría de la gente trabaja con embriones humanos es porque, gracias a estas investigaciones, en un futuro será posible ofrecer tratamientos para enfermedades como el Parkinson, la diabetes, el infarto de miocardio, la leucemia o el sida.

Lo que esos grupos intentan es ofrecer células del tipo de las dañadas en el paciente para que se le puedan trasplantar. Sería una forma completamente nueva de tratar las enfermedades. Esa es la razón por la que este tipo de investigación es tan importante.

P. ¿Qué investigaciones llevan a cabo sobre células madre en el Instituto Roslin?

R. Hay varios grupos que investigan desde hace tiempo sobre células madre embrionarias de ratón y que empiezan ahora a investigar con células madre humanas importadas de EE UU. Tenemos mucha experiencia en manipulación genética de las células, así que uno de nuestros objetivos es encontrar formas de introducir cambios genéticos en las células madre embrionarias humanas, lo que sería muy importante a la hora de tratar enfermedades genéticas, o de limitar la vida de estas células.

Estos son los experimentos en marcha ahora. En el futuro esperamos obtener nuestras líneas de células madre embrionarias humanas y ser capaces de clonar embriones de los que obtener células de un genotipo particular. Algo que va a ser muy importante tanto para terapia como para investigación es ser capaces de producir células madre de un genotipo concreto, y creo que esa es la única forma en que va a ser posible.

P. ¿Qué resultados han obtenido hasta ahora?

R. El tipo de investigación que hemos hecho es tan nuevo que realmente no hay resultados. Creemos firmemente en publicar nuestros resultados en revistas científicas, y únicamente cuando tenemos la certeza plena. Todavía no estamos en esa fase.

tes se ven beneficiados, y con ellos la empresa Geron, que fue la que financió sus trabajos. Además de fomentar la búsqueda de fuentes privadas de financiación, decisiones así propician la aparición de comportamientos paralegales, como el del grupo australiano que ha obtenido las células madre en Singapur (donde es legal crear nuevas líneas) y realizado los estudios sobre ellas en su país. De esta forma se ponen en peligro las características fundamentales de la actividad científica (transparencia, comunicación pública de los resultados y distribución sin coste de los materiales obtenidos) y la generalización a toda la sociedad de los beneficios del progreso científico.

Debate estancado en España

Los países de nuestro entorno geográfico y cultural están to-

mando posición al respecto, comenzando por el Reino Unido, donde está permitida la creación de líneas de células madre embrionarias y las investigaciones sobre el trasplante nuclear. En España, el debate sobre este tema está estancado. El Gobierno debería tomar una postura oficial acerca de estos temas. Para ello es necesario informar objetivamente a la sociedad y a sus representantes de las ventajas e inconvenientes de esta nueva medicina, sin dejarse llevar por optimismos infundados ni por conceptos erróneos. Dada la excelente tradición científica en biología del desarrollo de varios grupos de investigación españoles, éste puede representar un momento histórico para subirse definitivamente al tren científico del siglo XXI.

En investigación biomédica sucede muy raramente que des-

La excitación inicial producida por las nuevas posibilidades de curar enfermedades se ha topado con unas reglamentaciones obsoletas

cubrimientos concretos supongan una posibilidad de curación real para un gran conjunto de enfermedades. El trasplante nuclear, junto con la terapia celular basada en células madre, son la estrategia más innovadora que se ha propuesto en los últimos tiempos.

Podemos imaginar, en un futuro no muy lejano, a un paciente diabético acercándose a su ambulatorio para que le tomen una muestra de células de la piel o de la mucosa de la boca. A partir de esa muestra se obtienen células madre y éstas se diferencian en células pancreáticas, que le son trasplantadas tres o cuatro semanas después, curándolo o, cuanto menos, mejorando significativamente su calidad de vida.

Es importante abordar rápidamente el debate ético sobre estas técnicas para que ese futuro imaginado se convierta en real.