



CIENCIA

LA CLONACIÓN EN SU CONTEXTO BIOMÉDICO Y ÉTICO

César Nombela, Catedrático de Microbiología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense.

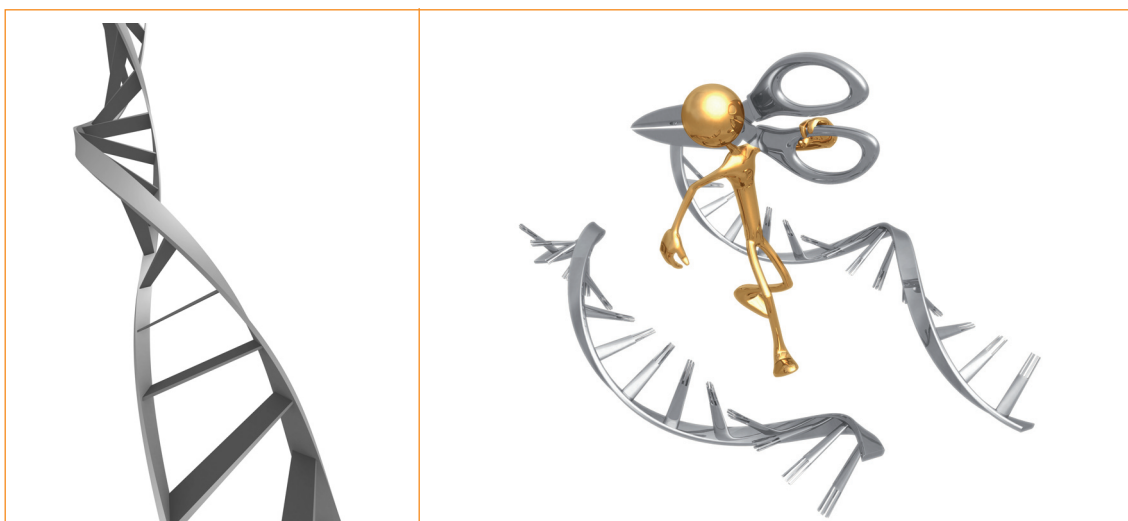


FOTO: BIGSTOCKPHOTO.COM

El término clonación se emplea ampliamente en Biología. Clonar significa crear u obtener copias de algún organismo. Como lo que define esencialmente a cada organismo es su dotación genética, un organismo clónico es una copia genética de otro del que deriva. También se utiliza para genes, fragmentos del ADN, es decir, del material genético o material hereditario de los vivientes. La clonación de genes por Ingeniería Genética implica la obtención de millones de copias del correspondiente gen o grupo de genes.

Nos referiremos a la clonación de mamíferos. Los mamíferos, especie humana incluida, se reproducen sexualmente. Los progenitores, padre y madre, aportan cada uno la mitad de la dotación genética del nuevo organismo. Por ello, su reproducción natural no da lugar a organismos clónicos, sino que genera descendencias con dotación genética mixta, la propia de cada uno de los dos progenitores en proporciones iguales. La reproducción sexual fomenta, por tanto, la diversificación, los nuevos organismos incorporan nuevas combinaciones de genes. La variación genética es algo inherente a la vida. ¿Por qué, entonces, interesa clonar mamíferos?

La oveja Dolly: primer mamífero clónico

En 1997 el equipo del investigador Ian Wilmut, en Escocia, logró clonar un mamífero por primera vez, la oveja Dolly. La publicación de este trabajo en la revista *Nature* constituyó uno de los acontecimientos científicos¹ de finales del

¹ Aparte del interés científico, la clonación de mamíferos alcanza notoriedad por las perspectivas que abre a la clonación humana.

siglo XX. La clonación de la famosa oveja partía de gametos femeninos, óvulos, extraídos quirúrgicamente de una oveja en edad fértil. De estos óvulos se extraía su propio núcleo por un procedimiento de microcirugía celular. El óvulo, así desnucleado, retiene su integridad como tal célula, envuelta en su membrana plasmática con todos los integrantes de su citoplasma, incluidas naturalmente la mitocondrias. La posterior transferencia a estos gametos del núcleo de otra célula de otro animal adulto permitía generar un auténtico cigoto que se comportaba como un embrión temprano (alcanzando *in vitro* el estadio llamado de blastocisto), el cual pudo ser gestado en el útero de una oveja nodriza. Tras la gestación de uno de estos embriones, un embrión clónico, nació Dolly.

Para la clonación de Dolly fue necesario el concurso de tres ovejas. Dolly es clónica de la oveja adulta de la que procede el núcleo transferido al óvulo desnucleado, porque la dotación genética de ambas es la misma, tienen los mismos cromosomas. De haber procedido de un carnero, habría nacido un macho. Otra oveja, la donante del óvulo, aportó la célula en la que el núcleo adulto fue activado. Finalmente, la oveja nodriza que gestó al animal puso el vientre capaz de permitir su desarrollo, pero no aportó gen alguno.

Incertidumbres en la clonación de mamíferos

A pesar de su aparente simplicidad, la técnica de clonación reproductiva con la que se generó la oveja Dolly tiene diversas limitaciones, como la de su baja eficiencia. Fue necesario obtener varios cientos de embriones somáticos², por transferencia nuclear, y se logró solamente la gestación completa de uno de ellos. La mayoría fueron inviables, o presentaban graves anomalías y malformaciones. Además, el feto resultó ser de un tamaño mayor del normal, lo que hizo necesario recurrir a una cesárea para que naciera Dolly.

Surgían interrogantes sobre el propio animal clonado. ¿Podía su material genético llevar algún cambio o alteración, por proceder de una célula adulta, que afectarían ahora a la totalidad de las células del animal clónico?, ¿su ciclo de vida sería el normal o manifestaría un envejecimiento prematuro?, ¿podría padecer enfermedades con una frecuencia mayor de la normal o alguna otra alteración?

Una oveja vive normalmente unos doce años, Dolly vivió sólo seis. Hubo de ser sacrificada por padecer tumoraciones de origen vírico, algo común en el ganado ovino. Su único padecimiento prematuro fue una artritis de las patas delanteras. Los extremos de sus cromosomas mostraban un tamaño más pequeño, propio de células más envejecidas que las de una oveja recién nacida. Pero no se puede concluir que un organismo clónico estará afectado, como tal, por derivar de una célula adulta y no de dos gametos, la forma natural de reproducción de mamíferos. En buena lógica, un animal clónico puede o no estar afectado por defectos

² El profesor Lacadena ha propuesto el término “embrión somático”, para el generado por transferencia del núcleo de una célula adulta (somática), a diferencia del “embrión gamético” originado mediante fecundación del óvulo por el espermatozoide.

o alteraciones del material genético de la célula de la que deriva. Dependerá del estado de la célula que se utilice, con lo que las predicciones son difíciles.

La clonación de Dolly tuvo un valor científico notable, al demostrar que se puede reprogramar el núcleo de una célula adulta, especializada, para que, comenzando de nuevo, origine un organismo completo. En ese organismo existen 200 tipos celulares distintos, derivados de la célula adulta utilizada para clonar. Las aplicaciones de esta técnica en mejora ganadera son obvias, pueden asegurar la obtención de animales con características deseables.

“Independientemente de su valoración moral, en teoría la clonación mediante transferencia nuclear también sería posible en la especie humana, pero la clonación debe ser examinada desde el punto de vista ético”

La clonación de otros mamíferos no se hizo esperar, se extendió a vaca, cabra, cerdo, conejo, ratón y rata, los dos últimos muy útiles para la investigación. Se amplió también al caballo, incluso a la mula, un animal estéril. En casi todos los casos, la eficiencia era muy baja, menor del 1%, con la excepción del ratón, que podía ser un poco más elevada empleando células adultas de su tejido uterino. Sacar adelante un embrión era más la excepción que la regla.

La dimensión especial de la clonación humana

Para muchos, lo único de verdad importante era acometer la transferencia nuclear en humanos por los mismos procedimientos. Obtener óvulos de mujeres donantes, para eliminar su propio núcleo e intentar la fusión con una célula adulta, con el objeto de generar embriones somáticos humanos. Sin embargo, la posibilidad de la clonación humana representa algo muy especial, que va más allá de la mera posibilidad técnica de llevarla a cabo. Tres son los aspectos que deben tenerse en cuenta:

- a) La técnica de clonación humana mediante transferencia nuclear.
- b) La significación de la clonación humana con fines reproductivos.
- c) La clonación humana con propósitos distintos del reproductivo y la clonación terapéutica.

En cualquier caso, el análisis de estas cuestiones debe considerar que hablamos de la obtención de embriones clónicos humanos. La transferencia nuclear en los mamíferos demuestra que da lugar a embriones, normales o defectuosos, pero embriones.

Experimentación y fraudes científicos sobre la clonación humana

Independientemente de su valoración moral, en teoría la clonación mediante transferencia nuclear también sería posible en la especie humana. Disponiendo de un número suficiente de gametos femeninos y manejando adecuadamente

la tecnología, se podrá efectuar la desnucleación de los óvulos, seguida de la transferencia del núcleo de una célula adulta. Los resultados dependerían de las circunstancias que rodeen cada experiencia, por lo que, tratándose de embriones humanos, la clonación debe ser examinada desde el punto de vista ético.

Datos obtenidos con primates no humanos muestran dificultades para la obtención de embriones por transferencia nuclear. Hasta ahora no se ha logrado la gestación del organismo clónico de ningún primate, cuando se emplea para la transferencia el núcleo de células diferenciadas del adulto. No ha ocurrido lo mismo al emplear células de embriones muy tempranos. En tal caso sí se logra un organismo clónico de célula indiferenciada de un embrión (se denomina paraclonación). ¿Significa esto que la clonación de primates, y en particular de la especie humana, no será factible? No lo creo, sino más bien que las limitaciones técnicas todavía no han sido superadas. A mi juicio, las observaciones obtenidas en mamíferos en general indican que la clonación humana por transferencia nuclear también es posible.

“Cualquier decisión sobre qué embriones transferir, en qué casos permitir o interrumpir la gestación, cómo seleccionar las mujeres dispuestas a llevarla a cabo y el conjunto de condiciones que rodean la puesta a punto de una técnica, se sitúan en un terreno de más que dudosa aceptación”

La publicación de los resultados del coreano Woo-Suk Hwang, investigador en mejora ganadera, asombró al mundo en dos ocasiones (febrero de 2004 y mayo de 2005). Anunciaba la clonación humana mediante transferencia nuclear, así como la obtención de células madre a partir de los embriones somáticos generados. A pesar de publicarse en la prestigiosa revista *Science*, se descubrió que era un fraude científico: los resultados estaban falseados o eran inventados.

La cuestión de la clonación humana sigue sin aclararse en cuanto a su posibilidad técnica. Lo que sí está claro es que dependerá de una alta disponibilidad de óvulos humanos, por la baja eficiencia de este proceso, así como del manejo adecuado de la técnica. Los sentimientos y la valoración que cualquier mujer pueda tener en la utilización de sus gametos para intentar crear embriones clónicos dificultan las donaciones voluntarias. La donación altruista está aceptada por muchos códigos éticos, pero no la crematística, con lo que la disponibilidad de ovocitos humanos es difícil que alcance las cantidades adecuadas.

Lo que puede significar la clonación humana reproductiva

La posibilidad de llevar a cabo la clonación reproductiva de seres humanos plantea, de entrada, dos dificultades interdependientes. Por un lado, las mencionadas limitaciones técnicas. Por otro, la falta de legitimidad que supone experimentar con la reproducción de seres humanos, en condiciones en que se atenta contra su dignidad. Y esto último en dos aspectos: el riesgo para la integridad física de

quienes pueden nacer, y el condicionamiento de su dotación genética, establecido caprichosamente por voluntad de un tercero. Razonemos brevemente sobre los tres aspectos:

- La obtención de embriones humanos clónicos sólo sería posible con la experimentación con numerosos gametos femeninos para que los repetidos intentos asegurasen algún éxito. Se trataría entonces de una creación experimental de numerosos embriones potenciales, que habrían de ser transferidos al útero de la mujer. Cualquier decisión sobre qué embriones transferir, en qué casos permitir o interrumpir la gestación, cómo seleccionar las mujeres dispuestas a llevarla a cabo y el conjunto de condiciones que rodean la puesta a punto de una técnica, se sitúan en un terreno de más que dudosa aceptación.
- Los embriones clónicos transferidos pueden estar alterados en su dotación genética, ser portadores de taras o estar afectados de malformaciones que causen inviabilidad o se manifiesten después del nacimiento. Son las mismas alteraciones que existen con la gestación de embriones clónicos de animales. Nada hace pensar que sean evitables en humanos, o al menos que para evitarlo no se precise una cantidad notable de pruebas con el riesgo de nacimiento de personas con enfermedades, deficiencias y alteraciones debidas a la propia experimentación.
- Finalmente, una persona que naciera clónica sería un gemelo de otra, diferido en el tiempo. Su situación paterno-filial sería absolutamente atípica. Gemelo o gemela de la persona clonada, sus padres biológicos serían los progenitores de ésta, mientras que la mujer que lo gestó sería una mera nodriza gestante. Su dotación mitocondrial, algo que todos heredamos de nuestra madre, no sería la de la madre de la persona clonada, sino la de la mujer donante del óvulo para la transferencia nuclear. En definitiva, la persona clónica estaría absolutamente condicionada, en su desarrollo biológico y en su trayectoria vital, por su dotación genética.

La clonación para la reproducción humana cuenta con un rechazo amplio, y está prohibida por las legislaciones de todos los países en los que funciona el Estado de derecho. La legislación francesa considera la clonación reproductiva en humanos como un crimen contra la humanidad, castigándola con treinta años de prisión. No obstante, no faltan voces que reclaman la posibilidad de la reproducción por clonación como uno de los derechos reproductivos.

¿Es posible la clonación terapéutica?

Se ha generalizado la expresión “clonación terapéutica” para referirse a la obtención de embriones humanos clónicos con el fin de destinarlos a la obtención de células madre para tratamientos de enfermedades. La expresión es confusa porque, a día de hoy, no sólo no existen tratamientos de este tipo mediante clonación, sino que tampoco sabemos si algún día serán posibles. Más lógico es hablar de “clonación con fines terapéuticos”, lo que indica que se investiga sobre clonación para tratar enfermedades cuando sea posible. La propia Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos, organismo de notable autoridad, proponía

hablar de “clonación para investigación”, porque lo único que cabe hacer es investigar sobre su potencial, nunca efectuar terapias mediante clonación humana.

A pesar de las objeciones, a pesar del fiasco que supuso el fraude de la clonación coreana, el planteamiento que algunos formulan es proceder cuanto antes –con células humanas– a la clonación por transferencia nuclear³, para iniciar un desarrollo embrionario que origine un blastocisto. Del hipotético blastocisto clónico, de su masa interna de células, se podrían derivar células madre, con la dotación genética de la persona de la que procediera la célula adulta. La hipótesis es que se trataría de células madre, pluripotentes por ser de origen embrionario, adaptadas a la persona de la que derivan. Para definir este tipo de células se han empleado términos como células clónicas, células individualizadas, células customizadas, células a la carta, etc. En ello puede estar la base para el entusiasmo que, prescindiendo de objeciones éticas, despertó la posibilidad de obtener embriones humanos clónicos para tratamientos. Sin embargo, un análisis racional de la cuestión pone de manifiesto notables deficiencias.

Se han obtenido blastocistos clónicos de animales como el ratón, a partir de los cuales se han derivado líneas de células madre. Su posible empleo para tratar una deficiencia inmunitaria en el animal dio algún resultado limitadamente positivo. La propia prueba de concepto, de que la técnica puede funcionar en animales, resulta limitada y ha sido obtenida en condiciones de difícil extrapolación a la clínica humana. Pero, además, el desarrollo de la “clonación terapéutica” en humanos sólo sería posible –objeciones éticas aparte– si supera diversas limitaciones.

La primera es demostrar que es posible en humanos la reprogramación por transferencia nuclear. Tras el fraude de Corea la cuestión sigue abierta. Igualmente será necesario demostrar que los embriones obtenidos para derivar células madre están dotados de las características adecuadas. En la clonación animal la mejor demostración de que se trata de embriones clónicos se basa en su gestación para originar un animal. La demostración de esta capacidad en embriones clónicos humanos no se puede llevar a cabo de esa forma, no cabe pensar en una verificación basada en su transferencia –temporal– al útero de una mujer.

Aunque lo anterior no se considerara necesario, de nuevo sería precisa la demostración de que las células obtenidas, por reprogramación del núcleo de una célula adulta, tienen las características adecuadas. Preguntas como cuál puede

³ Sumándose al entusiasmo acrítico con el que muchos reciben cualquier noticia sobre clonación humana, altas autoridades sanitarias españolas anunciaron en mayo de 2005 que España legalizaría la “clonación terapéutica”, justo al día siguiente de que el coreano Hwang anunciara lo que pronto se reveló como un fraude. Ello no obstante, en el borrador de proyecto de ley de Investigación Biomédica, el Gobierno insistía en incorporar esta posibilidad cuanto antes, evitando el término clonación, para designarlo como activación de ovocitos por transferencia nuclear.

ser el efecto de posibles alteraciones genéticas de las mismas, ocurridas durante su desarrollo, en qué medida pueden estar afectadas de un envejecimiento prematuro y con qué consecuencias o qué alcance puede tener la afectación epigenética del núcleo reprogramado, son algunos de los interrogantes que habrían de abordarse.

Finalmente, la dificultad de base está en que las células derivadas de estos embriones serían células de origen embrionario. A día de hoy, se ha demostrado ya la posibilidad de llevar a cabo tratamientos, en humanos, con células madre adultas, incluso se plantean y efectúan ensayos clínicos para valorar experimentalmente sus diversas aplicaciones. Sin embargo, no existe ningún tratamiento con células madre embrionarias, ni se llevan a cabo ensayos clínicos en humanos con estas células, sean clónicas o no. Numerosos problemas, entre ellos la falta de garantías de seguridad, lo impiden.

“No existe ningún tratamiento con células madre embrionarias, ni se llevan a cabo ensayos clínicos en humanos con estas células, sean clónicas o no”

Una simple estimación del número de ovocitos humanos para la clonación terapéutica no permite imaginar un escenario muy halagüeño. Siendo optimistas, se podrían requerir del orden de cien ovocitos humanos para generar líneas de células embrionarias autólogas por enfermo a tratar. La baja eficiencia del proceso y el conjunto de circunstancias que rodean todo ello lleva a estimar un coste de unos 100.000 a 200.000 dólares para abordar un tratamiento de esta naturaleza. La consideración de un futuro en el que la mujer en edad fértil se vea sometida a una intensa demanda de sus gametos para tratamientos, no para la reproducción, no suscita entusiasmo sino preocupación. Todo ello indica, a mi juicio, que el planteamiento de obtener embriones clónicos y derivar células madre no es un camino sencillo; ni siquiera nos permite dibujar un escenario fácilmente asumible, ni desde el punto de vista económico, ni de las exigencias éticas, ni del impacto social.

La actitud de la mayoría de los países es de cautela, manteniendo prohibiciones o, al menos, moratorias que impiden llevar a cabo clonación humana. Las Naciones Unidas iniciaron, en 2002, una serie de reuniones para promover una Convención Internacional contra la clonación reproductiva en humanos. La recomendación mayoritaria ha sido prohibir todo tipo de clonación humana como forma más eficaz de evitar que nazcan personas clónicas.

Comentarios finales

La clonación de mamíferos ha supuesto un importante logro científico, al demostrar que es posible reprogramar el desarrollo celular. Una célula adulta, diferenciada a término, es portadora de un núcleo con toda la potencialidad para originar todos los tipos celulares del animal. El citoplasma de un óvulo es el ambiente para esa reprogramación del núcleo de una célula adulta. Para la Medicina Re-

generativa este resultado significa que el desarrollo celular puede ser reversible, que se puede llevar a cabo la desdiferenciación celular y que todo ello puede estar en la base de ciertos tratamientos. La información científica que de todo esto se deriva, y se seguirá derivando, será de gran utilidad.

Sin embargo, las experiencias de clonación de mamíferos no significan que lo obvio sea realizar clonación humana, ni terapéutica, ni mucho menos reproductiva. Más bien, lo aprendido de la clonación animal demuestra tales limitaciones técnicas que las objeciones éticas en contra de la clonación humana son muy notables. Entre ellas están:

- La clonación humana implica la obtención de embriones para una finalidad distinta a la procreativa, una práctica que rechaza el Convenio sobre la Biomedicina y los Derechos Humanos (Convenio de Oviedo). Para llegar a cualquier resultado sería necesario mejorar y adaptar la técnica, experimentar, en definitiva, con gran intensidad y profusión, añadiendo nuevas objeciones desde el punto de vista del empleo experimental de embriones humanos.
- Un escenario futuro de empleo masivo de gametos femeninos para experimentación o tratamientos suscita un notable rechazo social. La presión sobre la mujer para ceder sus células reproductivas con las finalidades indicadas, la generación de mercados y tráfico de estas células, y las situaciones concomitantes no son nada deseables. Además, la perspectiva de empleo de células madre de tipo embrionario, las que derivan de los embriones clónicos, tiene un futuro muy dudoso. Sin embargo, las células madre del organismo adulto avanzan con rapidez hacia la clínica en la que ya se han situado. A mi juicio, constituyen una verdadera prioridad.
- El progreso científico va mostrando posibilidades de reprogramación del desarrollo de células humanas que no dependen de la obtención de embriones clónicos, ni de ningún tipo de embrión humano. Supone todo ello, a mi juicio, que la Medicina Regenerativa, tanto en sus bases científicas como en sus aplicaciones, no va camino de requerir una vía que suponga la creación y destrucción permanentes de embriones humanos.