

ÉTICA
Y
CLONACIÓN

REALIDADES Y EXAGERACIONES

Marcelo Palacios
*La clonación :
consideraciones*



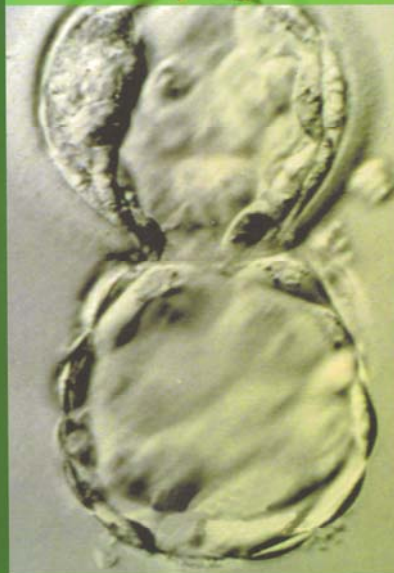
FUNDACIÓN VALENCIANA DE ESTUDIOS AVANZADOS



GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

2002

Ética y Clonación
Realidades y Exageraciones



Página 77 a
06

LA CLONACION: CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

Por
Dr. MARCELO PALACIOS
Médico
Presidente del Comité Científico
de la Sociedad Internacional de Bioética (SIBI)

Valencia,

17.1.02

Autoridades, Sras. y Sres.:

Ante todo deseo agradecer muy sinceramente a la Fundación Valenciana de Estudios Avanzados y a la Organización de esta Reunión Internacional sobre "Ética y clonación: Realidades y Exageraciones", en particular al Profesor Dn. Santiago Grisolia, por su amable invitación a participar en tan importante evento. Por lo demás, les traigo un saludo muy cordial de la Sociedad Internacional de Bioética.

En 1999 intervine sobre estas materias en Valencia en un encuentro propiciado por la UIMP, cuyas ponencias están recogidas en el libro publicado por la Fundación BBVA, y a lo que remito solo en parte (y con un breve recordatorio histórico), pues desde entonces hubo novedades sobre las que deliberar. Haré también un breve recordatorio histórico.

Por *Clonación* (verdadera) se entiende la transferencia del núcleo obtenido de una célula diploide somática diferenciada (de nacidos o de embriones o fetos) a: *a*), un óvulo previamente desnucleado; *b*), a un ovocito al que se le extrajo el pronúcleo, o *c*), a un cigoto privado de sus cromosomas.

La Clonación se diferencia claramente de la fertilización, y es necesario destacarlo pues a veces, erróneamente, se hacen argumentos (sobre todo con normas legales) para hablar de clonación recurriendo a normas sobre fecundación asistida. La *fertilización (fecundación)* es un proceso que consiste en la fusión de un espermatozoide (con 23 cromosomas) con el óvulo (con 23 cromosomas) en que ha penetrado de manera sexuada o asexuada, fusión que ocasionará una célula o *cigoto*, nueva célula que por activación espontánea se dividirá por mitosis, y cuyas siguientes divisiones tendrán los 46 cromosomas combinados de los progenitores.

Obviamente, la célula creada por la transferencia del núcleo no es un *cigoto*, y consecuentemente ha de tener un nombre, así que la he llamado *nuclóvulo*, denominación que veo se va aceptando. Debidamente estimulado, el *nuclóvulo* también puede dividirse por mitosis y dar lugar a dos células o blastómeros, después a varias células, a un conglomerado de células en forma de mora (la mórula) y hacia el 5º día, al *blastocisto*. Así que ambos, *nuclóvulo* y *cigoto*, pueden desarrollarse como preembriones (si se llevara al útero, el blastocisto resultante podría anidar en la mucosa uterina, continuar el desarrollo como embrión posim-plantatorio o embrión propiamente dicho y feto, y producir descendencia).

La Clonación es de varios tipos:

-intraespecífica (animal o humana) e interespecífica (animal-animal, animal-humana).

- reproductiva o no reproductiva,
- con transgenia o sin ella.

Como requisitos exigibles, la clonación deberá ser: *eficaz, segura y éticamente admisible* (especialmente conflictivas son la humana reproductiva y la inter-específica animal-humana).

CLONACION INTRAESPECÍFICA

1. CLONACION ANIMAL REPRODUCTIVA

Se busca la *mejora* de especies animales con cualidades concretas sin o con *transgénesis* (para lograr productos, o tejidos para trasplante).

SIN TRANSGENIA

Fines

- mejorar los conocimientos en genética y fisiología
- mejorar las especies animales (cualidades concretas)* con o sin *transgénesis*

CON TRANSGENIA

Un gen transferido a las células germinales (con o sin clonación previa) puede dar lugar a *animales transgénicos*. La *transgenia en animales* no primates no se ha desarrollado a los niveles de las plantas.

Fines

La transgenia tiene por finalidades:

- la *investigación básica y aplicada*
 - mejorar los conocimientos en genética y fisiología, etc..
 - ¡crítica de las asociaciones protectoras de animales !
- crear animales transgénicos*
 - con características especiales (carne, lana, huevos, resistencias a enfermedades, etc.).
 - productores de sustancias (proteínas) en la leche, para tratamientos médicos.
 - con tejidos humanizados (desarrollar modelos animales de enfermedades humanas)

2. CLONACIÓN HUMANA

EL NUCLÓVULO

Como se dijo, si con la adecuada estimulación (eléctrica, química, física) se consigue activar el *nuclóvulo* en el laboratorio, por divisiones sucesivas dará lugar al blastocisto.

Estatuto biológico del nuclóvulo

Como el núcleo utilizado procede de una célula somática diferenciada y el nuclóvulo no es un *cigoto*, entendido este como la célula inicial causada por la fertilización de un óvulo por un espermatozoide con intercambio genético posterior de ambos, además de reconocer su *estatuto biológico* hay que preguntarse de inme-

diato cómo podrá ser tratado, señalar sus *posibilidades científicas* y, en consecuencia, hacer las valoraciones y propuestas bioéticas (*estatuto bioético*) pertinentes, y determinar si procediere su *estatuto jurídico*.

La constitución biológica del cigoto y el nuclóvulo no es igual:

<u>Cigoto</u>	<u>Nuclóvulo</u>
-En su creación participa el espermatozoide	No participa
-Hay cambios del citoplasma del óvulo y volumen de los.... pronúcleos de los gametos	No hay, o de otro tipo. Citoplasma extraño.
-Hubo fertilización, singamia y anfimixis.....	No la hubo
- Después, tendrán lugar los intercambios de genes y las.... mutaciones causantes de la variabilidad de la especie	No es así. Invariabilidad del genoma
-Hay determinación del sexo.....	Ya estaba determinado
-La fertilización es un proceso de unas 30-33 horas de duración.....	No hay tal proceso
-Hay activación del cigoto para la IIª meiosis y la mitosis (división celular, segmentación)	No hay activación espon- tánea
-Se crea sexuada o asexualmente (laboratorio, FIV)	En laboratorio
-Tiene capacidad embrionaria.....	Puede tenerla
-No tiene <i>programación</i> , que es gradual.....	Es posible, si se activa. <i>¿Defectuosa?</i>
-Su genoma es el de los padres, modificado	El del donante de núcleo y de mitocondrias del ovulo
-Los gametos se aportan a si mismos	¿Qué más se aporta con el núcleo transferido?
-Adquirirá con el desarrollo su experiencia .genética.....	Tiene la <i>experiencia gené- tica</i> del núcleo (mutacio- nes somáticas, efectos físicos, químicos, edad, acortamiento de telóme- ros, patologías, Tu., etc.

)

<u>Además</u>	
-Sus fines son reproductivos, y nacerá un hijo/s	Con ese fin nacería un hermano. Su fin es otro.
-En el 1 X 300 de los partos nacerán gemelos..... monocigóticos o verdaderos.	Siempre serían gemelos verdaderos (con matices)

CELULAS TRONCALES

Obtención

El blastocisto resultante del desarrollo de un cigoto o un *nuclóvulo* podría representarse en su 5º-6º día como un pequeño globo de 100-107 células, formado por una envoltura o capa de células no embrónicas (el *trofoblasto* o *trofoecto-dermo*) y un grupo de células situadas en el interior de uno de los polos, la llama-da "*masa celular interna* (MCI) o *embrioblasto*", a su vez constituidas en dos gru-pos: hipoblasto y epiblasto. Del trofoblasto, hipoblasto y parte del epiblasto van a desarrollarse estructuras no embrónicas. Pero el *epiblasto* está constituido ade-más por unas 5-7 *embryonic stem cells* (ES) o *células troncales embrionarias*, también llamadas "células madre", que se caracterizan por ser *indiferenciadas*, *intemporales* (por su capacidad para dividirse y repetirse indefinidamente) y *pluri-potentes*, lo que quiere decir que si

se extraen y son selectivamente orientadas en el laboratorio pueden de originar todo tipo de líneas celulares o tejidos corporales (óseo, muscular, nervioso, pancreático, etc.) sin que se modifique su material genético, propiedad de especial importancia médica para tratar con su trasplante ciertas enfermedades (ver esquema de blastocisto)

Nota: La *pluripotencia* es la capacidad de las células troncales de dar lugar a todo tipo de células, tejidos etc., pero no a un individuo (a diferencia de la *totipotencia* de los blastómeros, que pueden dar lugar a individuos). Las células madre de los tejidos adultos son *multipotentes*, pues pueden dar lugar a algunos tipos de células o tejidos, pero no a todos.

Las células troncales se pueden obtener:

- a) de blastocistos originados por clonación
- b) de blastocistos originados por FIV
 - de preembriones viables
 - de preembriones no viables
- c) de embriones o fetos abortados
- d) otras alternativas (de cordón umbilical, tejidos adultos etc.)

3. CLONACION HUMANA NO REPRODUCTIVA

FINES

Se realiza con fines de investigación y principalmente *terapéuticos*, en particular dirigidos a obtener células troncales de los blastocistos para reprogramarlas y producir células y tejidos para trasplantes sin riesgo inmunológico (bancos de células y tejidos diferenciados), y en el futuro, tal vez órganos.

ASPECTOS ÉTICOS

El cigoto y el nucléulo pueden desarrollarse progresivamente, si bien el destino buscado para las dos sea intencionalmente distinto: con la fertilización, que sigue su curso con activación espontánea para la segmentación o división celular por mitosis a partir del cigoto, se pretende que el blastocisto ocasionado anide en el útero de la mujer y se avance gradualmente en el embarazo para dar finalmente nacimiento a descendiente/s humano/s, un ser/es individualizado/s; con la clonación terapéutica se busca un fin médico, el autotrasplante sin riesgo de rechazo inmunológico en caso de ciertas enfermedades (Alzheimer, Parkinson, patologías del hígado, riñón, corazón, diabetes, el cáncer, etc. o problemas, como la sustitución de piel tras grandes quemaduras u otros accidentes etc.), y la función del nucléulo, que debe ser estimulado para que inicie su división progresiva, termina en el laboratorio en la fase de blastocisto (sin que se haya producido su anidación en el útero ni por ello llegue a transformarse en un embrión propiamente dicho o postimplantatorio) una vez se han obtenido de él las células troncales para el autotrasplante.

Mi opinión, ya conocida en tanto que redactor de la Proposición de Ley sobre Técnicas de Reproducción Asistida (después Ley 35/88), es que la valoración ética del concretamente del blastocisto (preembrión) a los efectos que tratamos y a otros relacionados con la reproducción asistida, ha de obedecer fundamentalmente a consideraciones relacionadas con su especificidad, su grado de desarrollo, su viabilidad o no, y sus fines. Por otra parte, es obvio que el nucléulo tiene un estatuto biológico propio, y en consecuencia su valoración ética.

Según el origen de las células troncales

a) de la Clonación

La clonación con *fines no reproductivos* (finés de investigación o creación de líneas celulares o de tejidos para autotransplantes sin riesgo inmunológico o para investigación, no debería presentar mayores reservas, si se tiene en cuenta su peculiar estatuto biológico del nuclóvulo (diferente, sin duda alguna, al de un cigoto), *su desarrollo exclusivamente en el laboratorio* (no en el útero de mujer) y los *objetivos expresos para los que se crea* (obtención de células troncales para tratamiento médico de enfermedades graves sin riesgo inmunológico).

El inconveniente ético que puede aducirse a la Clonación terapéutica es que "se destruyen embriones", en lo que no coincide.

b) de la FIV

Una enmienda presentada conjuntamente con F. Foschi a mi Informe 5943, se recoge textualmente en el párrafo 25 de la Recomendación 1100 del Consejo de Europa (1989), a la que dicho Informe daría lugar, en los siguientes términos: "se entiende por *viabiles* a los embriones que no presentan características biológicas susceptibles de impedir su desarrollo; por otra parte la *no viabilidad* de los embriones y de los fetos humanos deberá ser determinada exclusivamente por criterios biológicos objetivos, fundados en alteraciones intrínsecas del embrión".

Algunos de los criterios que califican a los preembriones como no viables y los excluye para procrear, son: rotura de la membrana, poliploidía, ausencia de gránulos citoplasmáticos, no aproximación de los pronúcleos, no segmentación celular, daños genéticos verificados, degeneración tumoral, etc.

- de viables (blastocistos)

El inconveniente ético es, de nuevo, que puede aducirse que "se destruyan embriones". Remito a las valoraciones del blastocisto hechas previamente.

De todos modos hay un gran número de preembriones sobrantes viables (en España unos 35-40.000) sin destino alguno, sobre cuyo destino los miembros de la CONRA (Comisión Nacional sobre Técnicas de Reproducción Asistida) no tienen opiniones unánimes (destruirlos, utilizarlos con fines terapéuticos o esperar a que las mujeres de los que proceden alcancen el climaterio). En mi criterio, si se han cubiertos los fines reproductores de la pareja y no hay solicitudes de donación, antes que destruirlos sin más, resulta éticamente aceptable usarlos con fines científicos o terapéuticos (extracción de células troncales, por ejemplo), lo que definiría como resultado de la "solidaridad del preembrión".

- de no viables

Si el preembrión no es un nasciturus, menos lo será el preembrión no viable, pues se trata de una estructura embriológica que por sus taras o daños intrínsecos no va a poder desarrollarse, así que aunque forzamos equivocadamente la analogía con un nasciturus no podríamos calificarlo de tal, sino de *moriturus* (que va a morir). De ahí que, cuando las Leyes establecen actuaciones sobre los no viables (como en el caso que tratamos, para extraer células troncales), estaríamos hablando de moriturus y no de nasciturus, por lo que no sería correcto pre-

sentar argumentos de nasciturus para defender éticamente lo que no lo es. En este sentido, debo reconocer en toda su medida la actitud de quienes rectificaron públicamente su posicionamiento de los pasados años cuando consideraban a los preembriones no viables como sobrantes (porque un sobrante también puede ser viable), rechazando en ellos las posibilidades científicas amparadas en la Ley.

Dado que no sirven para procrear, a causa de sus alteraciones intrínsecas, no veo justificadas las reservas éticas en la utilización de preembriones no viables, máxime si pueden servir a un fin científico o terapéutico positivos.

Finalmente, por razones obvias ningún preembrión in vitro desechado en el laboratorio por sus taras o expulsado del útero recibe jamás en la consideración de un ser humano, ninguna norma social o progenitores les dan nombre y únicamente son tratados según los criterios higiénicos.

En suma, el reparo ético que algunos sostienen, tanto si las células troncales proceden de la clonación como de la FIV, es que "se destruyen embriones". Al efecto, los blastocistos no viables ya están anulados en si mismos; además, ya defendí que *el nuclóvulo no es un embrión*, razón por la que estoy de acuerdo con lo antedicho de la Declaración Bioética de Gijón (Congreso Mundial de Bioética, 20-24 junio 2000), que promoví, en su apartado 10.

c) alternativas

En cualquier caso, siendo deseable poder recurrir en un futuro otros procedimientos, a fin de despejar aquellas reservas éticas, se han sugerido *alternativas para conseguir las células troncales*, tales como:

i) por biopsia para obtener las células germinales primordiales precursoras de los gametos masculino y femenino (u obtenerlas de abortos, preferiblemente de los espontáneos, por las reservas éticas), que dan lugar (in vitro) a las células embrionarias (*EG* o *embryonic germ cells*)

ii) por biopsia del preembrión, utilizando un blastómero y dejando el resto que se desarrolle, pero esto no cambiaría las cosas, pues el blastómero habría de desarrollarse hasta blastocisto;

iii) tomando células de la mórula (sin llegar al desarrollo a la fase de blastocisto) en la que todavía no ha producido el embrioblasto, y orientarlas para que se determinen como células madre pluripotentes (Monash, Australia, setiembre 2000). Tampoco cambiaría la valoración ética de la pérdida del preembrión.

iv) de la misma persona que haya nacido por FIVTE con preembriones viables, pero solo serviría para la hipotética necesidad de trasplante (¿cuándo?) y obligaría a mantener los preembriones no viables congelados durante tiempo indefinido (¿costo?, ¿alteraciones añadidas?).

v) del cordón umbilical del recién nacido, con lo que deberán mantenerse congelados en los "bancos de cordones umbilicales" por si ese niño enferma a lo largo de su vida y precisa de ellas para terapéutica (costo de la crioconservación; des-conocimiento temporal de la patología, incluso de si esta llegará a producirse).

vi) obtenerlas de los tejidos adultos (*AS*, *adult stem cells*), pero:

-en algunos tejidos (médula ósea, intestino delgado, epitelio de la piel) son abundantes y necesarias en los procesos de regeneración de la pérdida celular constante, en otros son mucho más escasas y no se encuentran en todos (por ejemplo, en el corazón).

-en ciertos tejidos son *multipotentes*, es decir pueden dar lugar a algunas líneas celulares y de tejidos, pero no a todas. Por razones de *determinación* no es fácil convertirlas en otros tejidos, aunque se van conociendo algunos de los pasos experimentales para orientar las células troncales hacia su transformación como otro tipo de células diferenciadas y de tejidos. Es el caso de las células troncales

de la médula ósea que producen las células sanguíneas, y que pueden diferenciarse como células vasculares o musculares e incluso hepáticas (se ha comprobado en el hombre y el ratón); o las del cerebro, precursoras (pluripotentes, en el ratón, Bjornson y otros, 1999) de las células del mismo con las que en humanos se han originado neuronas y que también pueden dar lugar a células sanguíneas y de los músculos, incluido el músculo cardíaco); las mesenquimatosas pueden diferenciarse como todas las células y tejidos del aparato locomotor, etc.

viii) reprogramar y orientar una célula poco diferenciada a convertirse en otra (en febrero 2001 PPL Therapeutics comunicó que lograron reprogramar una célula de piel de vaca hasta convertirla en una célula troncal; con este método, que ya han patentado, trabajan actualmente para originar células pancreáticas, para curar la diabetes).

ix) Sin descartar *otros procedimientos ajenos a la clonación*, como:

* *trasplantes* (de ello hablarán otros ponentes)

- *de células no troncales, tejidos u órganos humanos*

- *xenotrasplantes*

* dado que ciertos genes codifican las proteínas de la superficie celular que actúan como antígenos que neutralizan a los anticuerpos, se pueden utilizar bancos de combinaciones de unos 25 tipos de *antígenos de histocompatibilidad* HLA, con lo que trasplantando grupos de células de individuos diferentes con los antígenos HLA también diferentes se cubrirían las posibilidades de que no se produzca rechazo de los trasplantes habituales (nota: las células que se trasplantan normalmente no tienen los mismos HLA que el receptor, en cambio las de sus células madre sí, pero no haría falta obtenerlas disponiendo de los *bancos de combinaciones de antígenos*).

* recurrir a la *terapia génica*; se ha hecho en algún caso (en tumores, inyectando en las áreas tumorales proteínas del gen P53, que en muchos casos llevan a la apoptosis o muerte de las células cancerígenas, por anulación de las proteínas que estimulan su división incontrolada)

* recurrir a la *cirugía genética* para corregir o sustituir el gen/es enfermo causante de la enfermedad. Si la enfermedad se debe a varios genes, por el momento no hay solución.

* y lo que es esperanzador, *regenerar los tejidos actuando sobre los genes* (2 o 3) encargados en el embrión de formar una extremidad o un órgano de un animal (revista *Cell*, marzo 2001, presentando un pollo originado con un ala de más).

ASPECTOS LEGALES

Blastocistos obtenidos:

a) por clonación

-En España, la creación de núclóvulos humanos con fines terapéuticos no cae en el marco establecido por la Ley 35/88 sobre Técnicas de Reproducción Asistida, pues en su artículo 3, "*prohíbe la fecundación de óvulos humanos con cualquier fin distinto a la procreación humana*" (lo que coincide, por ejemplo con el artículo 2 de la ley alemana sobre protección del embrión de 1991); ni tampoco en el Código Penal (Ley Orgánica 10/95), que en artículo 161.1 establece que "*quienes fecunden óvulos humanos con cualquier fin distinto a la procreación humana serán castigados con la pena de prisión de 1 a 5 años e inhabilitación especial para oficio, profesión o cargo de 1 a 6 años*".

-La clonación terapéutica tampoco se incluye en la Convención del Consejo de Europa o Convención de Asturias, que en su artículo 18, apartado 2. expresa concretamente que "se prohíbe crear *embriones humanos* sólo *para investigar* sobre ellos", y en el apartado 1. que "cuando la ley nacional admitiera la *investigación* sobre *embriones in vitro* deberá asegurar la protección adecuada del embrión". Aunque el Protocolo a esa Convención tampoco la incluye, en su Informe Explicativo sí es favorable pues se lee: "teniendo en cuenta los avances científicos en el campo de la clonación de mamíferos, en particular a través de la división embrionaria y la transferencia nuclear", que sus disposiciones "no se entenderán como una prohibición de las técnicas de clonación en biología molecular", y "conscientes del progreso que algunas técnicas de clonación pueden suponer en sí mismas para el conocimiento científico y sus aplicaciones médicas", (2.), resumiendo, "que se considera en todo el mundo como una técnica biomédica valiosa sobre la que hay diferentes puntos de vista" y la remite a "examen en el Protocolo en marcha sobre el Estatuto del embrión".

-Tampoco la prohíbe la Declaración de la UNESCO de 1997 sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, pues en su artículo 11 no se incluye entre las "prácticas que no deben permitirse por ser contrarias a la dignidad humana".

-Por su parte, la Directiva 44/98 del Parlamento Europeo, relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas, en su artículo 6.2.c) considera "no patentables las utilizaciones de embriones humanos con fines industriales o comerciales por ser contrarios al orden público y la moralidad", aunque esto no tiene que ver con la clonación y, además, no distingue entre embriones viables o no, ni pone objeciones expresas a la utilización con fines industriales o comerciales en caso de que no se acojan a la patente.

-El 8.11.1998 se publica que la Administración del Reino Unido estudia la posibilidad de autorizar la clonación y cultivo de células del *cordón umbilical del recién nacido*, para disponer de tejidos para trasplantes en ellos, si se precisara a lo largo de su vida, sin riesgos de rechazo. El proyecto, presentado a la agencia Human Fertilisation and Embryology Authority, que controla los experimentos humanos en el Reino Unido, lo responsabilizaban James Thompson, de Wisconsin, y el Instituto Roslin de Edimburgo (el de la oveja Dolly).

-El 3.4.2000 se hace público en el *Daily Telegraph* que el Gobierno del Reino Unido trabaja sobre un informe relativo a la clonación humana con fines científicos y terapéuticos, siguiendo un procedimiento similar al que dio lugar a la oveja Dolly.

-En agosto de 2000 el Gobierno Británico comunica que autorizará la clonación de embriones humanos con fines de investigación terapéutica. El grupo de expertos que elaboró el informe, dirigido por Liam Donaldson, ha expresado que los grandes beneficios que reportarían tales técnicas inclinan la balanza a favor de su autorización contra las posibles reservas éticas. La intención es obtener blastocistos con células madre o stem cells con la finalidad de extraerlas y estimularlas en el laboratorio para producir tejidos con finalidades de autotransplante sin riesgo de rechazo inmunológico (fines no reproductivos). El grupo de científicos propone nueve requisitos para realizar estos procedimientos, entre ellos prohibir la clonación reproductiva, y se harán controles por la Authority of Human embryology y la Comisión de Genética Humana. Se dará libertad de voto a los parlamentarios. Gran revuelo mundial.

-A mediados de agosto 2000 la Presidenta del Comité Ético sobre biotecnología de la Unión Europea informa que el derecho comunitario no prohíbe la clonación terapéutica.

-El 24.8.00 el Gobierno de los EE.UU. comunica que autorizará la utilización de embriones desechado de la FIV para clonación terapéutica, pero solo por las

empresas privadas. Las instituciones públicas podrán adquirir las células madre que aquellas empresas obtengan.

-El 5.9.00 Romano Prodi, manifiesta que la Comisión Europea no propondrá una legislación armonizada, aunque quiere promover el debate, respetando la diversidad de opiniones en los distintos países de la Unión Europea.

-El 7.9.00 el Parlamento Europeo aprueba una Resolución no vinculante (237 votos a favor, 230 en contra y 43 abstenciones) para recomendar la prohibición de la creación de embriones humanos con fines terapéuticos, y que la Unión Europea no subvencione dentro del Quinto Programa Marco de Investigación estas prácticas, por ser un camino sin retorno que atenta contra la dignidad humana.

-El 28.11.00 el Jefe del Gobierno francés Jospin adelanta que en la *Ley sobre Bioética* se prohibirá la clonación reproductiva, pero no la terapéutica, y que se autorizará la utilización de embriones sobrantes de la FIV (en Francia hay unos 500.000) para investigación con fines reproductivos y para mejorar las terapéuticas, por ejemplo con la finalidad de obtener células troncales. Otros países, como Italia o Bélgica anunciaron que irán por el mismo camino.

-El 19.12.00 la Cámara Inglesa aprueba la ley sobre creación de "embriones" por clonación para obtención de células troncales con fines de investigación y con fines terapéuticos, para trasplante de tejidos sin rechazo. Es el primer país que lo legaliza, dejando bien claro que se prohíbe la clonación reproductiva. Lo refrendó a principios de 2001.

-El 26.2.01 el Tribunal Superior de Londres aceptó una decisión de la Autoridad sobre Fertilización Humana y Embriología (HFEA) de suspender la legislación por la que el Gobierno Británico puede conceder licencias para obtener embriones humanos por clonación con fines de investigación terapéutica. El Gobierno recurre.

-El 5.7.2001 el Bundestag rechazó prohibir las importaciones (de EE. UU.) de células madre que venían utilizando las Universidades de Lübeck y Colonia (en Alemania está prohibido crear embriones para investigar). Se creó una Comisión ética para que emita un informe al respecto

-El 31.7.2001 y con el aval de Bush, el Congreso de los EE UU aprueba una ley que prohíbe la clonación con fines no reproductivos (249 votos contra 178) para obtener células troncales, y la clonación reproductiva (265 votos contra 162). El diputado Dave Weldon aseguró que crear embriones para extraer células madre equivale a matar vidas. Se pone de manifiesto la presión de los grupos religiosos y antiabortistas. Se origina un gran revuelo y protestas en el mundo científico, y algunos investigadores americanos anuncian que se irán al extranjero. La Ley tiene que ser refrendada en el Senado. También puede ser sometida a veto presidencial. Quien viole esta ley se castiga con 10 años de cárcel y si se hace con ánimo de lucro también con multa de 1 millón de dólares como mínimo. No está prohibido utilizar células madre de los embriones procedentes de la FIV.

-Una encuesta realizada por Gallup el 7.8.01 y publicada en el periódico *USA Today* un día después, daba por resultado que el 65 por ciento de los estadounidenses consultados considera muy importantes los estudios científicos sobre estas cuestiones, el 55 por ciento está a favor de que se asignen fondos públicos para investigar en embriones sobrantes, el 46 por ciento acepta que se creen embriones para estos fines, un 68 por ciento que se investigue con células embrionarias de adultos y un 28 por ciento que se pueda recurrir a la clonación terapéutica.

-El 1.8.01 el Grupo Parlamentario Socialista en el Congreso de los Diputados presenta una proposición no de ley para que se hagan algunas modificaciones en la ley 35/88 a fin de que se puedan utilizar los embriones sobrantes de la FIV (unos 35.000 en España) para investigación y terapéutica.

-El 8.8.01, Bush autoriza la utilización de blastocistos sobrantes de la FIV ya existentes (es decir, *solamente de unos 60 grupos celulares*) en 10 centros (4 de ellos en EE.UU., para obtención de células troncales.

-El 11.9.01 la Academia Nacional de Ciencias de EE.UU manifiesta en un Informe su apoyo a la investigación con células madre embrionarias, por la "oportunidad que significa para tratar ciertas enfermedades", aunque deben mejorarse la calidad de las pruebas de investigación. Consideran, igualmente, que el programa del presidente Bush *no es suficiente* para alcanzar estas metas.

-El 14.9.01 el Comisario europeo de investigación, Philippe Busquin, asegura que la Comisión Europea no subvenciona ni subvencionará la investigación con células madre si para ello han de crearse embriones humanos. Dice que para el programa-marco 2003-06 de la Comisión Europea, presentado en febrero pasado, a UE apoyará y coordinará las investigaciones sobre células madre por ser "un formidable potencial para el tratamiento de ciertas enfermedades y lesiones", pero que se opondrá a las técnicas de clonación terapéutica por ser todavía "demasiado inmaduras y arriesgadas", según un informe del Grupo Europeo de Bioética, señalando que deberán explorarse todas las fuentes de obtención de células madre de embriones, abortos, sangre de cordón umbilical, tejidos adultos, etc. (al efecto la UE financia actualmente 15 proyectos de investigación transnacional, con un pre-supuesto de 17 millones de euros, en los que participan unos 100 laboratorios). La Comisión propone a los Quince una política común de calidad y seguridad de estas investigaciones.

-El 3.10.01 la Comisión de Ciencia y Tecnología del Congreso de los Diputados rechaza una Proposición no de Ley del Grupo Socialista solicitando que también se puedan utilizar los preembriones sobrantes de la FIV para obtener células troncales con fines terapéuticos.

b) por FIV

-viables

En la ley 35/88 son infracciones muy graves (artículo 20) "*mantener vivos a los preembriones al objeto de obtener de ellos muestras utilizables*" (es obvio que se refiere a los preembriones viables), así como "*utilizar industrialmente preembriones o sus células si no es con fines estrictamente diagnósticos, terapéuticos o científicos en los términos de esta Ley o de las normas que lo desarrollen, y cuando tales fines no puedan alcanzarse por otros medios*" (en este último caso, podrían utilizarse para obtener las células troncales del blastocisto con fines terapéuticos; y por analogía, la clonación sería una alternativa legitimada).

En todo caso, dado el número de preembriones sobrantes viables, en mi criterio estos podrían ser utilizados con fines de investigación o terapéuticos siempre que se cubrieran ciertos requisitos: que se hayan satisfecho los deseos reproductores de la mujer o la pareja de la que proceden con otros preembriones del mismo lote; que aquellos den su consentimiento; que no haya solicitudes de donación para reproducir. Ello exigiría modificar la Ley 35/88, con una enmienda, como vengo solicitando hace tiempo.

La Ley 35/88, en su artículo 3 "prohíbe la fecundación de óvulos con cualquier fin distinto a la reproducción humana". Pues bien, los embriones sobrantes fueron creados para ese fin, pero muchos no pueden cumplirlo, ya que lo han hecho otros preembriones, o porque se renuncia a ellos por otras razones. Es la razón por la que no vale cerrar los ojos ante esta realidad, de ahí que defiendo su utilización positiva.

-no viables

Según la ley 35/88 pueden utilizarse los *preembriones no viables* con fines de investigación no diagnóstica (art. 15 y 16), o con fines farmacéuticos, diagnósticos o *terapéuticos* (artículo 17) previamente conocidos y autorizados.

4. CLONACION HUMANA REPRODUCTIVA

Los propósitos de recurrir a la transferencia de núcleos para crear clones humanos manifestados desde 1997 por la compañía Clonaid, Richard Seed o Severino Antinori en general han sido objeto de repulsa, con gran repercusión mundial y dejando un gran debate abierto.

USOS POSIBLES

1. Tratamiento de la infertilidad, de causa masculina, para conseguir descendencia (no un hijo) con la carga genética de un miembro de la pareja.
2. Aún sin tratarse de infertilidad, podrían desearlo los homosexuales.
3. Evitar la transmisión de enfermedades hereditarias ligadas a las mitocondrias: en la fecundación sólo se transmiten las de las mujeres y no las de los hombres (es el caso de ciertas miopatías, bien por una estructura anormal o enorme tamaño de las mitocondrias -miopatías megaconiales- o en el caso de las miopatías pleocloniales, por un número excesivo de ellas).
4. Creación de un donante compatible con un niño muy enfermo (analogías con casos Anisse Ayala y Adam Nash)
5. Sustituir un hijo fallecido.
6. Duplicación y perpetuación de una persona de excepcional, genial (artista, intelectual, etc.).
7. Perpetuación de cualquier persona, a la búsqueda de la inmortalidad.
8. Crear ejércitos (para esta locura se tardarían décadas y se precisarían miles de mujeres).

Consideraciones

1) Interrogantes

* No faltan quienes opinan que si se prohíbe la clonación reproductiva se entra en contradicción con los gemelos monocigóticos nacidos por gestación natural (¿prohibirlos, entonces?: el absurdo)

En el plano técnico (ver Clonación en animales):

* No es todo tan fácil ni tan simple. La técnica (extracción del núcleo somático, desnucleación del ovocito, estimulación, transferencia etc.), no se ha investigado nada o lo suficiente en humanos.

* Desconocemos muchas cosas de la localización, y sobre todo, de las funciones e interacciones de los genes, así como de las reacciones intra e interespecíficas y la experiencia genética.

* No se conocen en humanos los efectos de la *inadecuada reprogramación* y de la *experiencia genética*: abortos, malformaciones graves, parto prematuro, cáncer, y después del nacimiento (aún con aspecto aparentemente sano), progeria (envejecimiento precoz) diversas patologías como tumores, trastornos inmunológicos o del metabolismo ácido-básico etc.

ASPECTOS BIOLÓGICOS

Clon, ¿a costa de qué?, pregunté ya hace tiempo.

-¿Habrán errores de *programación* al desarrollo del nuclóvulo que se manifiesten precoz o tardíamente, incluso a lo largo de la vida?. En mamíferos, Willmuth, Jahnisch y otros así lo han observado.

-¿La extracción de los núcleos lleva consigo gránulos, etc., del citoplasma cuya ausencia o añadido van a repercutir en el individuo procedente del nuclóvulo?. Debe informarse al efecto.

-El clon se desarrolla en un útero diferente al que utilizó el donante de núcleo, etc. ¿Hay *compatibilidad* entre el núcleo y el óvulo desnucleado de distintas personas, o el primero actúa como un *antígeno*?.

-¿Cuál será el influjo del *genoma* que contiene el núcleo de la célula somática que se transfiere?. ¿Aporta la que llamo *experiencia genética* del adulto del que procede, incluidas sus patologías?:

a) experiencia genética de origen medioambiental (úteros distintos, efectos sobre el ADN de las radiaciones ultravioleta o los radicales celulares oxidativos; efectos químicos y físicos del medio ambiente, y de los conservantes y colorantes de los alimenticios etc.; enfermedades sufridas por virus, bacterias, etc.); mutaciones somáticas, favorecedoras del envejecimiento -a lo que se suma el acortamiento de los telómeros- y la aparición de tumores, incluido el cáncer.

b) experiencia genética de origen cultural

-¿Tienen un cigoto, un nuclóvulo y los individuos a que den lugar, las mismas expectativas de desarrollo?. Por ahora, ya se ha visto en animales que no. Los niños nacidos aparentemente sanos ¿lo serían realmente?: en la niñez o posteriormente pueden aparecer otras taras, enfermedades (por defectos de reparación, metabólicas, trastornos inmunológicos), progeria, etc.)

-¿Tiene el clon al nacer la edad del núcleo transferido? ¿Envejecerá con rapidez?. Así ocurre, como en el caso de Dolly.

ASPECTOS ÉTICOS

La Clonación con *fines reproductivos* (producir seres humanos genéticamente idénticos, clónicos) es asunto que ha provocado un rechazo ético casi general. El debate social provocado desde 1997 por la transferencia de núcleos de células somáticas diferenciadas (no ya de ovejas, como en el caso de Dolly, sino de humanos con el resultado de un embrión hasta la fase de desarrollo de 400 células, que fue incinerado) a ovocitos humanos previamente desnucleados, pone sobre el tapete la posibilidad de crear individuos idénticos genéticamente por clonación.

La Declaración de la UNESCO y el Protocolo a la Convención de Asturias de Bioética, elaborada en el seno del Consejo de Europa, la prohíben, y la Declaración Bioética de Gijón también recomienda la prohibición, por entender, desde una perspectiva cargadamente ética que constituyen una inadmisibles manipulación e instrumentalización del ser humano con agresión a la dignidad (personalidad, identidad, libertad, autonomía) y daño a la diversidad y a la especie, y se reclama la exigible responsabilidad al científico (mortalidad, enfermedades y taras hereditarias, cáncer, etc.) y a la Sociedad humana (la dignidad colectiva en entredicho, hechos consumados -intencionalidad, fines-, protección de la especie y la diversidad).

-Analogías con la clonación animal

En cuanto a la clonación humana reproductiva, si establecemos analogía con los resultados obtenidos en mamífero:

La oveja clónica *Dolly* nació el 5.6.96 -se dio a conocer en una publicación del 27 de febrero 1997 en *Nature*, por Ian Willmut y colaboradores del Instituto Roslin- por clonación a partir de células diferenciadas, en colaboración con PPL Therapeutic. Hicieron transferencias de 277 núcleos (¿fusión?) de células mamarias de una oveja de la raza Finn Dorset, de 6 años, coincidiendo con la fase de división celular, a ovocitos desnucleados de ovejas Scotland Blackface, estimularon con electricidad al desarrollo; consideraron viables 29 blastocistos, los trasladaron a úteros de ovejas, y a los cinco meses nació Dolly.

Hubo 266 fracasos, con mortalidad precoz de origen genético en su mayoría, por mutaciones (un 50 %), la mayor parte ocurridos en el laboratorio (250), otros durante el embarazo (abortos, malformaciones) y algunos tras el nacimiento (in-fecciones, trastornos inmunológicos y respiratorios, malformaciones de extremidades y órganos, tumores, muerte). Además, *Dolly* (y otras semejantes) presentó envejecimiento prematuro, obesidad e infertilidad, y los telómeros de sus cromosomas manifestaban el mismo acortamiento que los de la oveja de 6 años de la que procedía el núcleo somático clonado. Hace poco se le ha detectado artritis en las extremidades posteriores y el propio Willmuth solicitó una investigación en animales obtenidos por clonación.

-Ian Willmuth y Rudolf Jahnisch (experto en clonación de ratones) comunican el 29.3.00 en *Science*, en un alegato contra los propósitos de Antinori, el riesgo enorme que conlleva y los graves problemas que puede ocasionar a la descendencia la clonación humana. Willmuth ha calificado la clonación humana como "criminalmente irresponsable".

Estos autores imputan los fracasos y daños a fallos en el proceso de *reprogramación* del nucléulo, y puede ocurrir: a) que los nucléulos no se desarrollen y que se desista de su implantación uterina; b) que se implanten, pero no continúan su desarrollo en el útero, y se abortan; c) que el escaso porcentaje de nacidos manifieste alteraciones estructurales, malformaciones o taras graves e irreversibles, como ausencia de órganos vitales o extremidades, o presencia de órganos o extremidades supernumerarios, y en general mueren pronto (los animales son sacrificados para evitarles sufrimiento, pero esto cambiaría en el ser humano); abundando en esta falta de garantía y la pérdida de preembriones, si la reprogramación es incompleta en los nacidos o posteriormente pueden aparecer graves lesiones morfológicas, tumores, envejecimiento prematuro trastornos inmunológicos y neurológicos, problemas mentales, etc.

-Hipótesis

a) El nacido clónico:

1) Filiación

No sería nunca hijo de una pareja. En realidad es HIJO de los ABUELOS, y HERMANO monocigótico del proveedor del núcleo de la célula somática.

2) Identidad

-¿Es único e irrepitible (Unidad y Unicidad)?. Puede decirse que sí, aunque no será completamente idéntico genéticamente (rasgos y caracteres) al donante.

-¿Tiene personalidad, inteligencia etc. propia o doble? (también la del OTRO/A)? ¿Se hereda la inteligencia? ¿La homosexualidad es de origen genético?

3) Reacciones

¿Aceptarán el cómo, por qué y para qué lo crearon apostando y así; una identidad en principio condicionada genéticamente por deseo expreso de OTRO/A; la pérdida del derecho a la diversidad y la autonomía; el sexo que le han asignado; las enfermedades o taras hereditarias de otros; la vejez prematura, si tiene lugar?. ¿Interpondrá acciones legales por ello?.

b) Las mujeres donantes y receptoras

En el plano técnico, para lograr aquel mínimo porcentaje de nacimientos, un sólo descendiente:

i) Donantes de óvulos

-Se precisarían unas 60-100 mujeres para donar los 500-1000 óvulos necesarios.

ii) Mujer portadora

-No siendo admisible que una sola mujer sea sometida a tan elevado número de ciclos FIVTE, habría de recurrirse a muchas madres de alquiler, entre 60-90.

-¿Se prestarán a ello tantas madres sustitutas?.

-¿Soportarán las previsibles patologías, los abortos o las patologías o mor-talidad de la descendencia?.

ASPECTOS LEGALES

a) Clonación

Respecto a la clonación y desarrollo del nuclóvulo con fines reproductivos:

-En España el Código Penal (Ley Orgánica 10/95), artículo 161.2, establece que "serán castigados con la pena de prisión de 1 a 5 años e inhabilitación especial para empleo o cargo público, profesión u oficio de 6 a 10 años quienes creen seres humanos idénticos por clonación u otros procedimientos dirigidos a la selección de la raza". (Si la pretensión es realizarla sin gestación, la ley 35/88, art. 20. 2. B, se sancionan como infracciones muy graves: s), la *ectogénesis* o creación de un ser humano individualizado en el laboratorio).

E igualmente (algunos ejemplos):

-En Alemania, la Ley de Protección del embrión, de 1991. Art. 4. Hasta 5 años de prisión.

-En el Reino Unido la Ley de embriología, de 1990, art. 3.3. hasta 10 años de prisión. La reciente enmienda a la Ley de embriología la prohíbe

-En Francia, Art. 16.4 y 511. Hasta 20 años por la selección de los seres hu-manos. La ley sobre bioética no la autorizará

-En el CONSEJO DE EUROPA

* La Recomendación 1.046 (1986), a enmienda mía considera "la clonación de seres humanos es una desviación no deseable de las técnicas". Apartado 14 A) iv.

* La Recomendación 1.100 (1989), de la que fui ponente, va también en contra de la clonación de seres humanos.

* El Protocolo de prohibición de la clonación de seres humanos (París, 12.1.98) a la Convención de Asturias del Consejo de Europa (4. 4.97) sobre Bio-medicina y Derechos humanos establece:

Artículo 1: Se prohíbe cualquier intervención que tenga por objeto crear un ser humano genéticamente idéntico a otro, ya sea vivo o muerto.

-En la UNION EUROPEA

* La Directiva 44/98 (en vigor desde 31 julio 2000) sobre protección jurídica de las invenciones biotecnológicas :

Considerando 40: no se patentará la clonación reproductiva

Artículo 6: No serán patentables:

b) la clonación de seres humanos

* La Resolución del Parlamento Europeo de 12.1.99 piden la prohibición expresa y su reafirmación en una Conferencia Mundial.

* La Resolución de agosto 2000 no diferencia entre uno u otro tipo de clonación y pide su prohibición.

-En la UNESCO. La Declaración (11.11.97) sobre el genoma humano y derechos humanos establece:

Artículo 11: No se deben permitir las prácticas que sean contrarias a la dignidad humana, como la clonación de reproducción de seres humanos.

-La Declaración Bioética de Gijón (24.6.00), en su apartado 10 establece que "la creación de individuos genéticamente idénticos por clonación debe prohibirse".

b) Otros hechos que acompañarían, o podrían hacerlo, a la clonación reproductiva humana como: gestación de sustitución, selección del sexo, daños al genotipo, aborto, etc., o realizar las técnicas sin consentimiento, tienen implicaciones legales, y, por su extensión, remito a nuestra legislación correspondiente.

Marcelo Palacios

Sociedad Internacional de Bioética (SIBI)

Cabrales 48,1º

33201 GIJÓN (ESPAÑA)

Telf. 985 34 81 85 Fax 985 35 34 37

Web Site: www.sibi.org E-mail: bioetica@sibi.org