

II Congreso Mundial de Bioética Gijón

EL NUCLÓVULO: CLONACIÓN TERAPÉUTICA Y PROPUESTAS A LAS LEYES ESPAÑOLAS 35/88 Y 42/88

Marcelo Palacios (Gijón, ESPAÑA)
Médico. Fundador de la Sociedad Internacional de
Bioética (SIBI) y Presidente del Comité Científico

La palabra *clon* (el término se debe a J. B. S. Haldane, 1963) procede del griego, y significa “brote”, “retoño” o “esqueje”, y también “multitud”.

Por *clonación* se entienden los procedimientos técnicos (artificiales) dirigidos a conseguir de una unidad vital (célula, organismo vivo), por multiplicación asexual, individuos genéticamente idénticos a ella y entre sí. En realidad significa hacer un ser vivo o sus partes exactamente iguales a otro u otras (es una fotocopia, una réplica). Es una definición en la que se incluye la *clonación molecular*, y a veces la *gemelación* (los gemelos monocigóticos, univitelinos o verdaderos son *clones naturales*), lo que obviamente es incorrecto pues en ella no hay transferencia de núcleo, y la *paraclonación*.

A la vez que se realiza la clonación técnica en animales se pueden incorporar diversos genes a las células germinales (*transgenia*), para mejora, y particularmente para que se expresen y produzcan (en la leche, por ejemplo) las proteínas correspondientes (productos farmacéuticos, etc.) o células y tejidos utilizables con diversos fines (investigación o trasplantes), todos ellos de utilidad principalmente en la medicina.

Clonación-fertilización

La clonación (mejor sería denominarla *transferencia de núcleos*) se diferencia claramente de la *fertilización (fecundación)*, 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 nueva célula o cigoto con los 46 cromosomas de los progenitores, y que se dividirá por activación espontánea, produciéndose el intercambio de los cromosomas y sus genes en la fase de división posterior de 2-4-6 y hasta 8 células o blastómeros.

En cambio, la célula creada por clonación no es un cigoto, y consecuentemente ha de tener un nombre, así que la he llamado *nuclóvulo*. Debidamente estimulado en el laboratorio (eléctrica, química -microinyección de oscilina-, física -ionóforo de calcio-, etc.), el nuclóvulo también puede dividirse por mitosis y dar lugar a un preembrión de dos células o blastómeros, después de varias células, a un conglomerado de células en forma de mora (la mórula) y hacia el 5-6º día, al blastocisto.

Ambos, *nuclóvulo* y *cigoto* pueden desarrollarse como embriones preim-plantatorios (preembriones), embriones propiamente dichos (postimplantatorios), fetos, y, finalmente, dar lugar a descendencia.

Algún autor denomina “embrión somático” al nuclóvulo y sus fases de desarrollo inicial. No lo comparto, al margen de otras consideraciones, porque un embrión por definición no puede provenir de células somáticas, porque no se ha producido una fertilización espermatozoide-óvulo, y por otra parte, porque si se realizare una paraclonación, con núcleos de preembriones, no habría participación de núcleos de células somáticas. Además, si generalmente se habla de “embrión propiamente dicho” a partir del día 14, se está admitiendo que con anterioridad a esa fecha todavía no es un embrión o se le calificaría así impropiaamente.

Así que el cigoto y el nuclóvulo pueden desarrollarse progresivamente, si bien el destino buscado para las dos sea intencionalmente distinto:

a), con la fertilización, que sigue su curso por 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;

b), con la transferencia de núcleos o clonación terapéutica se busca un fin médico, el autotransplante sin riesgo de rechazo inmunológico en caso de ciertas enfermedades (Parkinson, Alzheimer u otras neurodegenerativas, patologías del hígado, riñón, cardiovasculares, diabetes, el cáncer, etc.), para la sustitución de piel tras grandes quemaduras u otros accidentes, etc.), y la función del nuclóvulo, que debe ser estimulado para que inicie su desarrollo, se agota 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 autotransplante.

Estatuto biológico del nuclóvulo

Como el núcleo utilizado procede de una célula somática diferenciada y el nuclóvulo no es un *cigoto*, hay que preguntarse de inmediato cómo podrá ser tratado, y en consecuencia, hacer las valoraciones y propuestas bioéticas (*estatuto bioético*) pertinentes, determinar si procediere su *estatuto jurídico*, y señalar sus *posibilidades científicas*.

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

a) Si se transfiere el núcleo a un ovocito u óvulo desnucleado:

<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. ¿Cambios de <i>polaridad</i> ?
-Hay movilización de Ca y aumento oxidación.....	Es de tipo declinante
-Hubo singamia de pronúcleos y fertilización.....	No la hubo
- Hay activación del cigoto para la IIª meiosis y la mitosis posterior (división celular, segmentación)	No hay activación espontánea a la división
-Tendrán lugar los intercambios de partes de cromosomas y genes y las combinaciones causantes de la variabilidad de la especie (en el preembrión de 2 a 8 células)....	No es así. Invariabilidad

	del genoma nuclear
-Hay determinación del sexo.....	Ya viene determinado
-La fertilización es un proceso de unas 30-33 horas de duración.....	No hay tal proceso
-Se crea sexuada o asexualmente (laboratorio, FIV)	En laboratorio, <i>clonado</i>
-No tiene <i>programación</i> , que es gradual.....	Es posible, si se activa. <i>¿Defectuosa?</i>
-Tiene capacidad embrionaria.....	Puede tenerla
-Su genoma es el de los padres, modificado	Es el del donante, mas el de las mitocondrias del óvulo.
-Los gametos se aportan a si mismos	<i>¿Qué más se aporta con el núcleo transferido?. ¿Qué se del óvulo enucleado?</i>
-Adquirirá con el desarrollo su propia <i>experiencia genética</i>	Tiene la <i>experiencia genética</i> del núcleo (mutaciones somáticas, efectos físicos, químicos, vejez, acortamiento de telómeros, patología, Tu., etc.)
-Puede transmitir enfermedades mitocondriales por la madre	Puede transmitir las por el citoplasma de la <i>donante</i> del óvulo desnucleado

Además

-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 (en FIV, 8 %).	Siempre serían gemelos verdaderos (con matices) de uno ya individualizado <i>¿Gemelos por si mismo?</i>

b) Si se transfiere el núcleo a un cigoto desnucleado

- ¿Cuales son las circunstancias de este? ¿La enucleación perturba el citoplasma y organitos?
- ¿Efectos del núcleo transferido en el citoplasma y los organitos?

Obtención de células madre o troncales

Las células troncales *se pueden obtener* con fines terapéuticos:

- 1) de blastocistos originados por clonación
- 2) de blastocistos originados por FIV
 - de preembriones viables
 - de preembriones no viables
- 3) del embrión postimplantatorio (cresta o pliegue gonadal o sexual) y en las primeras etapas del feto, así que pueden obtenerse de embriones propiamente dichos o fetos no viables y abortados.
- 4) otras alternativas a estas células madre embrionarias se encuentran en la sangre de cordón umbilical, los tejidos adultos -AS-, etc., y definiendo que ninguna de las posibilidades citadas sea incompatible con las demás.

Preembriones sobrantes de la FIVTE (Fecundación in Vitro más Transferencia de embriones)

En España hay crioconservados unos 35.000-40.000 preembriones sobrantes, sin destino alguno, sobre cuyo destino los miembros de la 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). Vengo proponiendo desde hace tiempo ciertas modificaciones a la Ley 35/88 (cuya Proposición de Ley previa redacté y de la que fui Ponente durante el debate Parlamentario) para que puedan usarse (ver más adelante), lo que definiría como resultado de la “solidaridad del preembrión”. Resulta éticamente aceptable, por supuesto antes que destruirlos sin más, como algunos proponen, o mantenerlos indefinidamente crioconservados (lavado de manos de los responsables que solo retrasa el problema). En suma, en mi criterio podrían ser utilizados con fines de investigación o terapéuticos siempre que se cubrieran ciertos requisitos.

Según el Instituto Valenciano de Infertilidad (Drs. Simón Vallés y Pellicer, y Dra. Escribá) en España hay unos 10.000 preembriones congelados que legalmente quedan a disposición de los Bancos, de los cuales, tras la descongelación y a causas de las técnicas no muy avanzadas con que fueron crio-conservados sólo serían viables unos 1.000 (el 10 %), y de estos llegarían a la fase de blastocisto el 15%, de modo que solo serían quedarían sobrantes útiles unos 150. Si extrapolamos al total de 35.000, resultarían ser unos 5.500 los blastocistos de los que se podrían obtener células madre a expensas de los embriones sobrantes actualmente congelados (Jornadas sobre *Ética y Clonación: Realidades y exageraciones*, 17.2.02, Valencia. Publicación de la Fundación Valenciana de Estudios Avanzados, Quiles Artes Gráficas, 2002)

PROPUESTAS A LAS LEYES españolas 35/88 y 42/88

1) De MODIFICACIÓN puntual a la Ley 35/88 sobre *Técnicas de Reproducción Asistida* (BOE nº 282 de 24.11.88, y BOE nº 284 de 26.11.88)

* Enmienda (de adicción al artículo 17, como nuevo párrafo 5.,) en los siguientes términos: *Se autoriza la utilización de los preembriones sobrantes de la FIV con fines científicos o terapéuticos (para extracción de sus células troncales, por ejemplo) si se han cubierto los fines reproductores de las parejas con preembriones de su mismo lote, si las parejas renuncian a aquellos y dan su consentimiento informado, y si no hay solicitudes de donación.*

* Enmienda (de adicción al artículo 17, como nuevo párrafo 6): *También se autorizará la utilización de los preembriones crioconservados a los efectos del apartado anterior cuando concurren otras causas (como el fallecimiento de la pareja o de uno de los miembros y renuncia del otro, o el desconocimiento del paradero de la pareja de la que proceden con desentendimiento de ellos, y en aplicación del artículo 11.4)*

* Enmienda de adicción (lo escrito en cursiva) al artículo 20 B: “Son infracciones graves, e), comerciar con preembriones o con sus células, así como su importación o exportación *con esos fines*”

Nota: Hice estas propuestas también en mi comparecencia el 26.2.02 ante la ponencia sobre leyes relacionadas con la Bioética de la Comisión de Ciencia y Tecnología del Senado.

En este sentido, y a su petición suya, he asesorado en 2001 al Grupo Parlamentario Socialista, que presentó una Proposición de Ley, rechazada en Comisión en octubre 2001.

*** De desarrollo del artículo 11.2 con una Orden Ministerial por la que, “en base a los avances logrados en ese campo”, se autoriza la utilización de óvulos crioconservados con fines de Reproducción Asistida en aquellos Centros o Servicios que acrediten disponer de los medios que ofrezcan las garantías suficientes de viabilidad de los óvulos después de su descongelación”**

2) De CUMPLIMIENTO de lo establecido en las DISPOSICIONES ADICIONALES de la Ley 42/88, de Donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos (BOE nº 314 de 31.12.88)

Primera

“El Gobierno, en el plazo de seis meses a partir de la promulgación de esta Ley, establecerá:

-Los requisitos de autorización y funcionamiento de los centros, servicios y equipos biomédicos relacionados con la donación y utilización de embriones o fetos, o de sus materiales biológicos; así como de los Bancos donde se depositen y/o conserven.

-El catálogo de utilización de materiales embrionarios o fetales para tratar enfermedades de otras personas.

-Los protocolos de obligatoria presentación a quienes realicen donación de embriones o fetos o sus materiales biológicos con fines clínicos o científicos, y que deben firmar previamente a su autorización.

-Los medios adecuados para la información general sobre la donación y uso de estos materiales biológicos, a facilitar especialmente en los centros o servicios donde se realice la donación o utilización de los embriones, los fetos o sus partes.

-Los criterios de viabilidad o no del feto fuera del útero, a los efectos de esta Ley.

-Los requisitos de creación, funcionamiento y delegaciones o competencias de la Comisión Nacional de Seguimiento y Control de la donación y utilización de embriones y fetos humanos.

-Las normas de intercambio y circulación de material embrionario o fetal a nivel nacional e internacional.

Segunda

-La creación reglamentaria del Registro Nacional de Centros y Servicios Autorizados en los que se utilice o investigue material genético”.