

# LEY DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA





**EL EMBRIÓN HUMANO UN SER  
BIOLÓGICO EN PELIGRO**

# **PROBLEMAS ÉTICOS QUE SE PLANTEAN ALREDEDOR DE LA VIDA HUMANA NACIENTE**

**Gran parte de los problemas éticos relacionadas con la defensa de la vida humana se plantean alrededor de la vida naciente, es decir desde la fecundación del ovocito y generación del embrión de una sola célula, el cigoto, hasta la consolidación de su implantación en el útero materno, alrededor del día 14 de la vida embrionaria**

# **PROCESOS BIOMÉDICOS QUE PUEDEN LLEVAR A LA DESTRUCCIÓN DE EMBRIONES HUMANOS**

- 1. La denominada clonación terapéutica, utilizada para la obtención de células madre.**
- 2. Los procesos de congelación y descongelación a que son sometidos los embriones sobrantes de la fecundación in vitro, con vista a su posterior utilización experimental.**

## **PROCESOS BIOMÉDICOS QUE PUEDEN LLEVAR A LA DESTRUCCIÓN DE EMBRIONES HUMANOS**

- 3. La utilización de fármacos o instrumentos mecánicos con finalidad contraceptiva que actúen por un mecanismo antiimplantatorio y por tanto abortivo, especialmente el DIU.**
- 4. La utilización de la denominada píldora del día siguiente, que en un elevado porcentaje de casos también actúa por un mecanismo antiimplantatorio.**
- 5. La utilización de la píldora abortiva RU-486, que siempre actúa terminando con la vida de un embrión implantado.**

# **PROCESOS BIOMÉDICOS QUE PUEDEN LLEVAR A LA DESTRUCCIÓN DE EMBRIONES HUMANOS**

- 6. El uso del diagnóstico genético preimplantacional para la selección de embriones sanos y su posterior gestación, hijos de padres con enfermedades hereditarias o genéticas, técnica claramente eugenésica.**
- 7. El uso de esta misma técnica para la fabricación de embriones y posteriormente niños, para conseguir tejidos que puedan ser utilizados para tratar algún hermano enfermo. Es decir la generación de niños-medicamento.**
- 8. La utilización del diagnóstico preimplantacional para la selección del sexo del hijo que va a nacer, en aquellos países en que esto está autorizado.**

# **INICIO DE LA VIDA HUMANA**

**Un aspecto fundamental para cualquier valoración ética relacionada con el embrión preimplantado es establecer cuando se inicia la vida humana, pues si ésta se iniciara con la fecundación cualquier acción sobre ese embrión preimplantado merecería el juicio ético de esa misma acción sobre un ser humano ya desarrollado**

## **EL EMBRIÓN HUMANO ¿ES UN SER VIVO BIOLÓGICAMENTE ORGANIZADO O ES UN CONGLOMERADO CELULAR?**

- Se trata de determinar si el producto de la división del cigoto es un conglomerado celular, como afirma la ley de Reproducción Humana Asistida, o es un ser humano vivo.
- En el primer caso, este ente biológico primigenio podría ser utilizado para cualquier fin terapéutico experimental sin ninguna responsabilidad ética, aunque hubiera que destruirlo.
- En el segundo, merecería todo el respeto atribuible a un ser humano derivado de su propia e intrínseca dignidad personal.



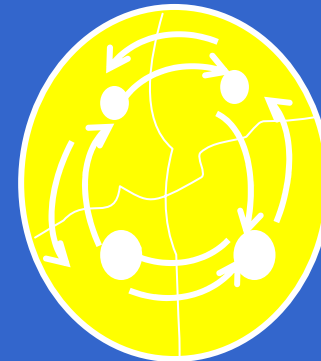
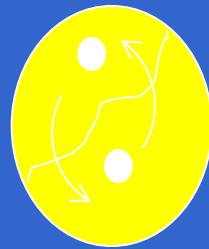
## **RAZONES QUE APOYAN QUE EL EMBRIÓN HUMANO PREIMPLANTADO NUNCA PUEDE SER CONSIDERADO COMO UN SIMPLE AGREGADO CELULAR**

- 1. Que posee el patrimonio genómico que le caracteriza genéticamente como un nuevo ser humano individual.**
- 2. La existencia en el embrión de una sola célula de complejos mecanismos genéticos y bioquímicos que ponen en marcha y regulan el programa de desarrollo de ese embrión.**
- 3. La denominada información de posición, es decir, la información necesaria para el desarrollo del embrión dependiente de las interrelaciones entre sus propias células y de éstas con el medio ambiente.**

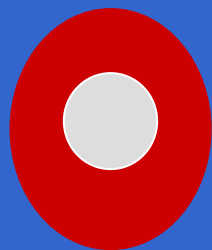
# INFORMACIÓN DE POSICIÓN



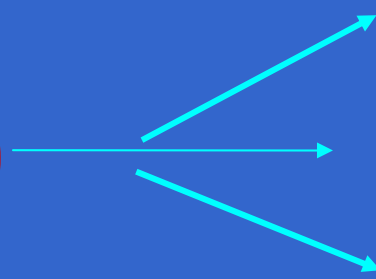
cigoto



Interacción entre los blastómeros



célula troncal



nicho hepático



hepatocitos

nicho cardiaco



cardiomiocitos

nicho muscular



miocitos

**RAZONES QUE APOYAN QUE EL  
EMBRIÓN HUMANO PREIMPLANTADO  
NUNCA PUEDE SER CONSIDERADO COMO  
UN SIMPLE AGREGADO CELULAR**

4. El importante papel que la fusión de las membranas celulares de ambos gametos, ovocito y espermatozoide, juega en la puesta en marcha del desarrollo embrionario y especialmente en la determinación de la asimetría y polaridad del cigoto.
5. Diversos mecanismos bioquímicos, especialmente los niveles intracelulares y extracelulares de calcio, que juegan un papel importante en la localización de los órganos del embrión que se van desarrollando.
6. La regulación genética de los mecanismos de diferenciación celular.

**RAZONES QUE APOYAN QUE EL EMBRIÓN HUMANO PREIMPLANTADO NUNCA PUEDE SER CONSIDERADO COMO UN SIMPLE AGREGADO CELULAR**

7. La regulación de la función de las telomerasas que van a modular el binomio crecimiento/envejecimiento del embrión.
8. La constitución proteica del fenotipo embrión, lo que se podría denominar como proteómica embrionaria.
9. Todos los mecanismos epigenéticos que derivan fundamentalmente de la interacción del genoma humano con el medio ambiente y que van a ser decisivos para el desarrollo del nuevo ser.
10. El diálogo bioquímico entre el embrión y su madre.

# DIÁLOGO MOLECULAR ENTRE EL EMBRIÓN Y SU MADRE

## Sustancias producidas por el endometrio

- “Granulocyte – macrophage colony stimulating factor”
- “Transforming growth factor  $\beta$ ” (TGF- $\beta$ )
- Metaloproteinasa – 7 (MMP 7)
- Corticotrophin-releasing factor (CR4)
- Calcitonina
- Leptinas

## Sustancias producidas por el embrión

- Gonadotrofina coriónica humana<sup>1</sup> (HCG)
- Prolactina
- Interleuquina-1
- Prostaglandina-2
- Leptinas
- Factor activador de las plaquetas (PAF)

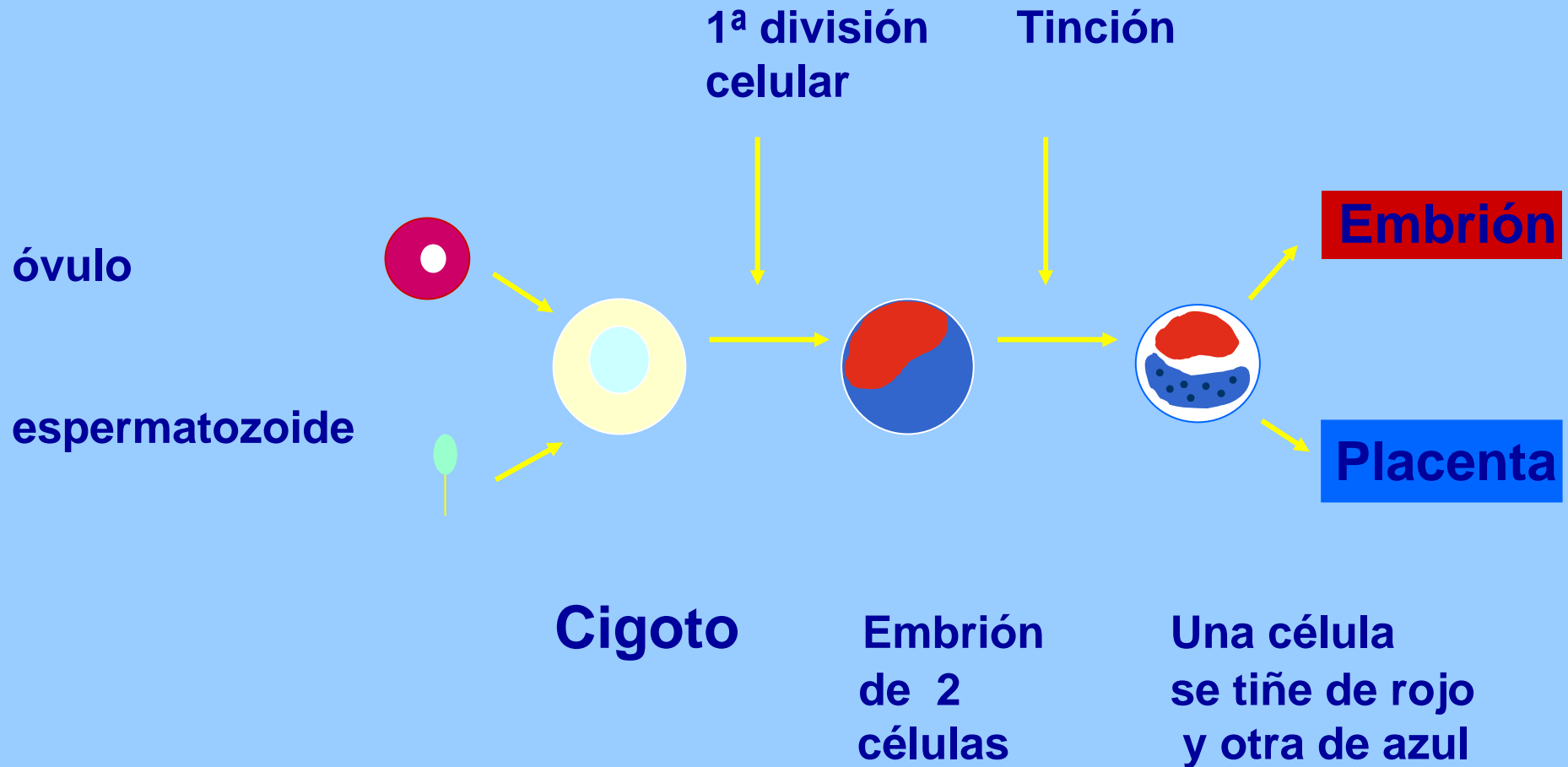
**DEVELOPMENTAL BIOLOGY:  
YOUR DESTINY, FROM DAY ONE**

**Nature 418; 14, 2002**

**En él se refiere a recientes  
experiencias del grupo de Zernicka-  
Goetz.**

**Development 128; 3739, 2001**

# “EXPERIENCIAS DEL GRUPO DE ZERNICKA-GOETZ”



# Your destiny, from day one

The mammalian body plan starts being laid down from the moment of conception, it has emerged. Helen Pearson considers the implications of a surprising shift in embryological thinking.

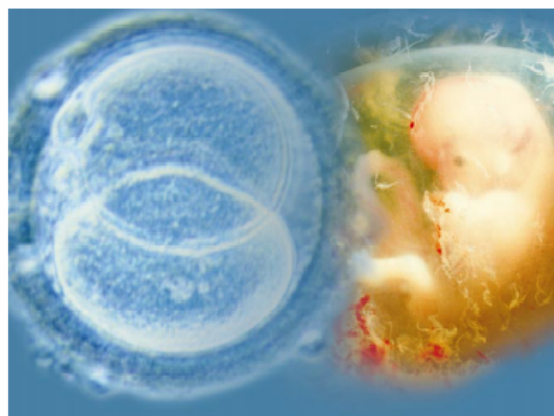
Your world was shaped in the first 24 hours after conception. Where your head and feet would sprout, and which side would form your back and which your belly, were being defined in the minutes and hours after sperm and egg united.

Just five years ago, this statement would have been heresy. Mammalian embryos were thought to spend their first few days as a featureless orb of cells. Only later, at about the time of implantation into the wall of the uterus, were cells thought to acquire distinct fates determining their positions in the future body.

But by tagging specific points on mammalian eggs shortly after fertilization, researchers have now shown that they come to lie at predictable points in the embryo. Rather than being a naive sphere, it seems that a newly fertilized egg has a defined top-bottom axis that sets up the equivalent axis in the future embryo. Controversially, one group even claims that the spot on the egg at which the sperm enters determines where the first cell division occurs — and that the resulting two cells already have a bias towards different fates.

This new understanding opens fresh avenues of study for developmental biologists. But it also raises the possibility that any technique that meddles with early human development — such as the removal of cells from an early embryo for pre-implantation genetic testing — might potentially be harmful. "It's possible you could be removing a cell with a predictable fate and causing damage," says Alan Handyside, who studies embryo abnormalities at the University of Leeds, UK.

Biologists have long known that the eventual axes of the embryo in most species are laid down either before fertilization, or in the first hours afterwards. In fruit flies, for



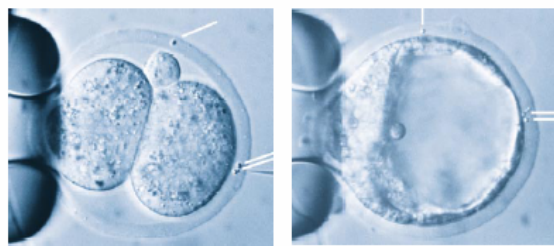
Axes established in the two-celled embryo (left in this montage) set up those in the fetus.

instance, the egg inherits a molecule that is more concentrated at one end of the egg than the other, and thus defines the head-tail axis.

## Heads or tails?

But mammalian embryos were considered to be a special case. First, they have a striking ability to compensate for damage. Split up the first two cells of a mouse embryo and both recover to make two apparently normal mice. Second, only around 15% of cells in the blastocyst — a hollow sphere of cells that forms some five days after conception — contribute towards the body proper, rather than supporting tissues such as the placenta. These cells reside in a structure called the inner cell mass (ICM). Finally, the first visible sign of a distinguishable head or tail takes 6.5 days to appear in mouse embryos. "All that argued against the idea of there being a map on the egg," says developmental biologist John Gurdon of the Wellcome/Cancer Research UK Institute of Cancer and

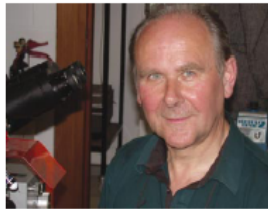
This way up: Richard Gardner injected oil droplets into two-celled embryos (below), giving markers that showed up in the blastocyst (below right).



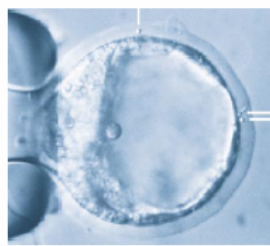
Developmental Biology in Cambridge.

The first hint that the blastocyst was not the unassuming orb it appeared came in the 1980s. Two little-noticed studies from Jean Smith of Queen's College in Flushing, New York, showed that the mouse blastocyst, rather than being a symmetrical sphere, is slightly distorted and has recognizable axes<sup>1,2</sup>. What's more, these axes appeared to match up with those of the fetus, suggesting that the former sets up the latter.

The findings prompted Richard Gardner, an embryologist at the University of Oxford, UK, to repeat the work, drawing similar conclusions<sup>3</sup>. But it took another five years before Gardner could make



R. GARDNER



anyone listen. "People were quite hostile," he recalls.

Gardner suspected that the axes present in the blastocyst were there from the moment of conception. But to show that a specific point on the fertilized egg consistently maps to a particular position on the embryo, he needed a way of tagging the egg without disturbing it. He found such a marker in the form of the second polar body, a 'spare' set of chromosomes thrown out of the egg when the sperm enters; it remains glued to the embryo's surface in a set position.

## Impossible to ignore

Examining blastocysts, Gardner found that the polar body consistently perched on a line of latitude dividing the upper hemisphere, containing the ICM, from the lower hemisphere<sup>4</sup>. This suggested that the top and bottom of the egg line up with, and may determine, the left and right sides of the blastocyst. He backed up this idea by using oil droplets placed in the jelly-like protein coat of two-cell embryos to trace cell axes more accurately<sup>5</sup>. "People could no longer ignore that there was patterning information in the egg," says Gardner.

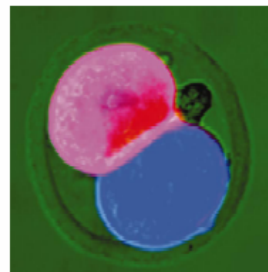
Meanwhile, Magdalena Zernicka-Goetz's team at the Wellcome/Cancer Research UK Institute had found that this pattern is retained by the embryo after implantation. The researchers took unimplanted blastocysts and labelled cells at one or other pole of each with a fluorescent protein before transferring them into female mice and allowing them to implant. After 6.5 days, these cells ended up towards either one end or the other of the embryo<sup>6</sup>.

But how does the initial pattern get there? Zernicka-Goetz suspected the act of fertilization itself was the key, and injected sticky fluorescent beads under the coat of mouse eggs at the spot where sperm had penetrated. In most cases, the bead's position roughly coincided with the equator of the first cell division, implying that the sperm's entry point determines where the cell first divides<sup>7</sup>.

In subsequent experiments, Zernicka-Goetz painted the first two cells, one red, one blue, using dyes dissolved in olive oil. She then tracked their descendants into the blastocyst. One cell usually gave rise to the region containing the ICM, the other to the region largely destined to make the placenta and other supporting tissues<sup>8</sup>.

Zernicka-Goetz's conclusion is that the first division of the egg influences the fate of each cell and ultimately, all the tissues of the body. "There is a memory of the first cleavage in our life," says Zernicka-Goetz.

Gardner disputes the idea that the sperm entry point is critical, arguing that Zernicka-Goetz's fluorescent beads are drifting away from the point of fertilization. In recent work, he used components of the sperm's discarded tail to mark its entry position into



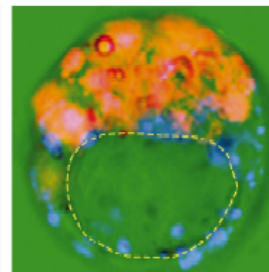
the egg, and found no association with the equator of the first cell division<sup>9</sup>. Zernicka-Goetz has countered with a third way of marking the entry site using fluorescently labelled sperm that transfer their label to the egg — and re-asserted her original conclusion<sup>10</sup>. She is now working on eggs triggered into developing without sperm. If the first cell division in these embryos produces cells that contribute more equally to each half of the blastocyst, it will boost her theory that the point of sperm entry is the key factor.

## Patterns pending

Developmental biologists are now keen to work out the molecular mechanisms underlying the patterning information in early mammalian embryos. As in fruit flies, they may contain an asymmetrically distributed 'determinant', a molecule that influences cell fate and is inherited unequally in the first cell division. Jonathan Van Blerkom of the University of Colorado at Boulder has intriguing evidence that two proteins are distributed in this way in human and mouse eggs<sup>11</sup>. He does not believe that these molecules are the determinants, but rather that their distribution is determined by the action of a yet-to-be-discovered mechanism.

Other researchers suspect that the sperm's entry on one side triggers a complete reorganization of the egg's internal skeleton that then makes cells at different positions in the embryo divide at slightly different times.

Another mystery is how early mammalian embryos retain the ability to develop normally if damaged or split in two, given the existence of patterning information that appears



Dyeing to know: Magdalena Zernicka-Goetz used different-coloured stains to track the descendants of the first two embryonic cells (above left).

to narrow down cell fate. Most researchers think that the patterning information is quite weak, so that cells become biased towards producing certain tissues, rather than irrevocably committed. Only later are the biases stabilized and cell fates fixed.

Nevertheless, the existence of patterning information in the early human embryo raises the issue of whether certain assisted-reproduction techniques could disrupt the delicate processes of establishing body axes.

If sperm entry point is an important factor, for instance, that throws up questions about intra-cytoplasmic sperm injection, in which sperm from infertile men are injected directly into the egg. Pre-implantation genetic testing, in which two cells are removed from an eight-cell embryo to test for inherited diseases such as cystic fibrosis, is another area of concern. "Perhaps we should pay attention to which cells we remove," says Handyside. But other experts believe that the flexibility of human embryos is sufficient to compensate for these manipulations. Damaged embryos may, in any case, spontaneously abort.

What is clear is that developmental biologists will no longer dismiss early mammalian embryos as featureless bundles of cells — and that leaves them with some work to do. "I believe in the new philosophy," says Tom Fleming, a developmental biologist at the University of Southampton, UK, "but there's a lot of detail yet to be understood."

## Helen Pearson works in Nature's news syndication team.

- Smith, J. J. *Biol. J. Linn. Soc.* **55**, 257-277 (1980).
- Smith, J. J. *Biol. J. Linn. Soc.* **49**, 15-35 (1985).
- Gardner, R. L., Meselick, M. R. & Altman, D. G. *J. Exp. Zool.* **264**, 437-443 (1992).
- Gardner, R. L. *Development* **124**, 289-301 (1997).
- Gardner, R. L. *Development* **128**, 839-847 (2001).
- Weller, R. J., Pedersen, R. A., Warriner, F., Evans, M. J. & Zernicka-Goetz, M. *Development* **126**, 5201-5208 (1999).
- Prutovskaya, K. & Zernicka-Goetz, M. *Nature* **400**, 517-521 (2000).
- Prutovskaya, K. et al. *Development* **128**, 3739-3748 (2001).
- Davies, T. J. & Gardner, R. L. *Hum. Reprod.* (in the press).
- Hana, P., Prutovskaya, K. & Zernicka-Goetz, M. *Genesi* **32**, 193-198 (2002).
- Antosik, M. & Van Blerkom, J. *Mol. Hum. Reprod.* **3**, 1067-1086 (1997).

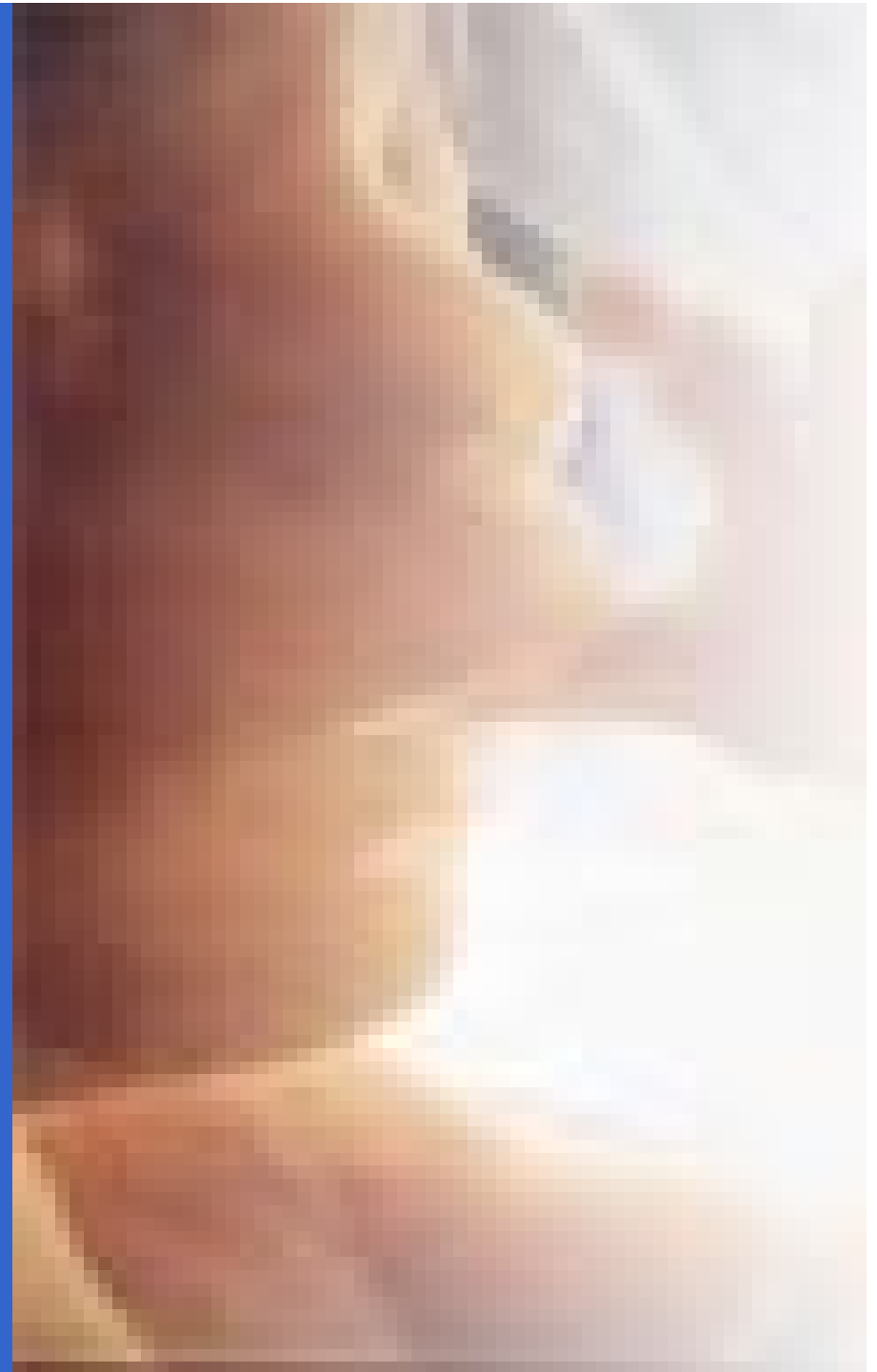
M. ZERNICKA-GOETZ & R. GARDNER



## **EL EMBRIÓN HUMANO TEMPRANO ES UN SER VIVO DE NUESTRA ESPECIE**

**Por todas estas razones parece biológicamente irrefutable que el embrión humano preimplantado es un ser humano de nuestra especie, en desarrollo, y de ninguna forma un conglomerado de células, como se afirma en la Ley de Reproducción Humana Asistida, y consecuentemente un ser humano digno de todo el respeto que la vida humana adulta merece**

**Regulación  
Legal de la  
Reproducción  
Humana  
Asistida**



## **RESUMEN SOBRE TRAYECTORÍA LEGAL**

- 1. Ley 35/1988 de 22 noviembre.**
- 2. Ley 45/2003 de 21 de noviembre.**
- 3. Actual ley sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida, aprobada por el Parlamento el 11 de mayo de 2006 y publicada en el Boletín Oficial de las Cortes el 22 del mismo mes.**

Ley 45/2003  
de 21 de noviembre

## **FINALIDAD DE LA LEY 45 / 2003**

**Esta ley tenía como principal objetivo resolver el problema de los embriones congelados, finalidad sin duda positiva  
Para ello, la mejor solución era evitar que, como consecuencia de la fecundación in vitro, se produjeran embriones sobrantes que hubiera que congelar**

# **LEY 45/2003 DE 21 DE NOVIEMBRE**

- 1. Limitó a un máximo de 3 el número de embriones que se podían generar en cada ciclo reproductivo.**
- 2. A la vez que todos los embriones generados deberían ser implantados.**
- 3. Simultáneamente se anunciaba la publicación de un Reglamento que debería regular las excepciones para generar más de tres embriones.**

# **LEY 45/2003 DE 21 DE NOVIEMBRE**

**Sin embargo, esta ley autorizó por primera vez en nuestro país la utilización de embriones congelados para investigaciones biomédicas, algo éticamente muy negativo**

Ley 121/000039 sobre  
Técnicas de  
Reproducción Humana  
Asistida de 22 de  
mayo de 2006



# **PROBLEMAS BIOMÉDICOS QUE PLANTEA LA NUEVA LEY DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA**

- 1. Utilización del término preembrión.**
- 2. Apertura a cualquier tipo de clonación humana que no sea la reproductiva.**
- 3. Favorecer el que se siga incrementado el número de embriones congelados.**
- 4. Favorecer la utilización de embriones congelados sobrantes de fecundación in vitro para su uso en experimentaciones biomédicas.**

## **PROBLEMAS BIOMÉDICOS QUE PLANTEA LA NUEVA LEY DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA**

- 5. Fomentar la utilización de embriones humanos frescos para investigaciones biomédicas.**
  - Apertura al diagnóstico genético preimplantatorio.**
  - Permitir la fecundación de ovocitos de animales con espermatozoides humanos, es decir abrir la posibilidad a la creación de híbridos entre hombre y animal.**

# **PROBLEMAS BIOMÉDICOS QUE PLANTEA LA NUEVA LEY DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA**

## **1. Utilización del término preembrión**

**2. Apertura a cualquier tipo de clonación humana que no sea la reproductiva**

**3. Favorecer el que se siga incrementado el número de embriones congelados**

**4. Favorecer la utilización de embriones congelados sobrantes de congelación in vitro para su uso en experimentaciones biomédicas**

# UTILIZACIÓN DEL TÉRMINO PREEMBRIÓN

1. Se empezó a utilizar en 1980 por Penelope Leach.
2. Posteriormente fue refrendado en 1984 por la Comisión Warnock, que dio el impulso administrativo más importante para su uso.

# NATURALEZA DEL PREEMBRIÓN

“Se entiende por preembrión el embrión in vitro constituido por el grupo de células resultantes de la división progresiva del óvulo desde que es fecundado hasta 14 días más tarde”

**Artículo 1.2**

# UTILIZACIÓN DEL TÉRMINO PREEMBRIÓN

El término preembrión no responde a ninguna realidad biológica, por lo que se uso está únicamente orientado a desproveer al embrión preimplantado de su carácter de ser humano vivo, para así poder manipularlo sin ninguna responsabilidad ética

## **UTILIZACIÓN CIENTÍFICA DE LA PALABRA PREEMBRIÓN**

- 1. En una revisión de 1997 que incluye todos los artículos publicados en lengua inglesa entre 1991 y 1996, el término preembrión aparece 83 veces por 28.434 el término embrión.**
- 2. En otra revisión publicada en 1998, que incluye los artículos publicados entre 1991 y 1997, la palabra preembrión aparece 55 veces por 36.301 la palabra embrión.**

## **UTILIZACIÓN CIENTÍFICA DE LA PALABRA PREEMBRIÓN**

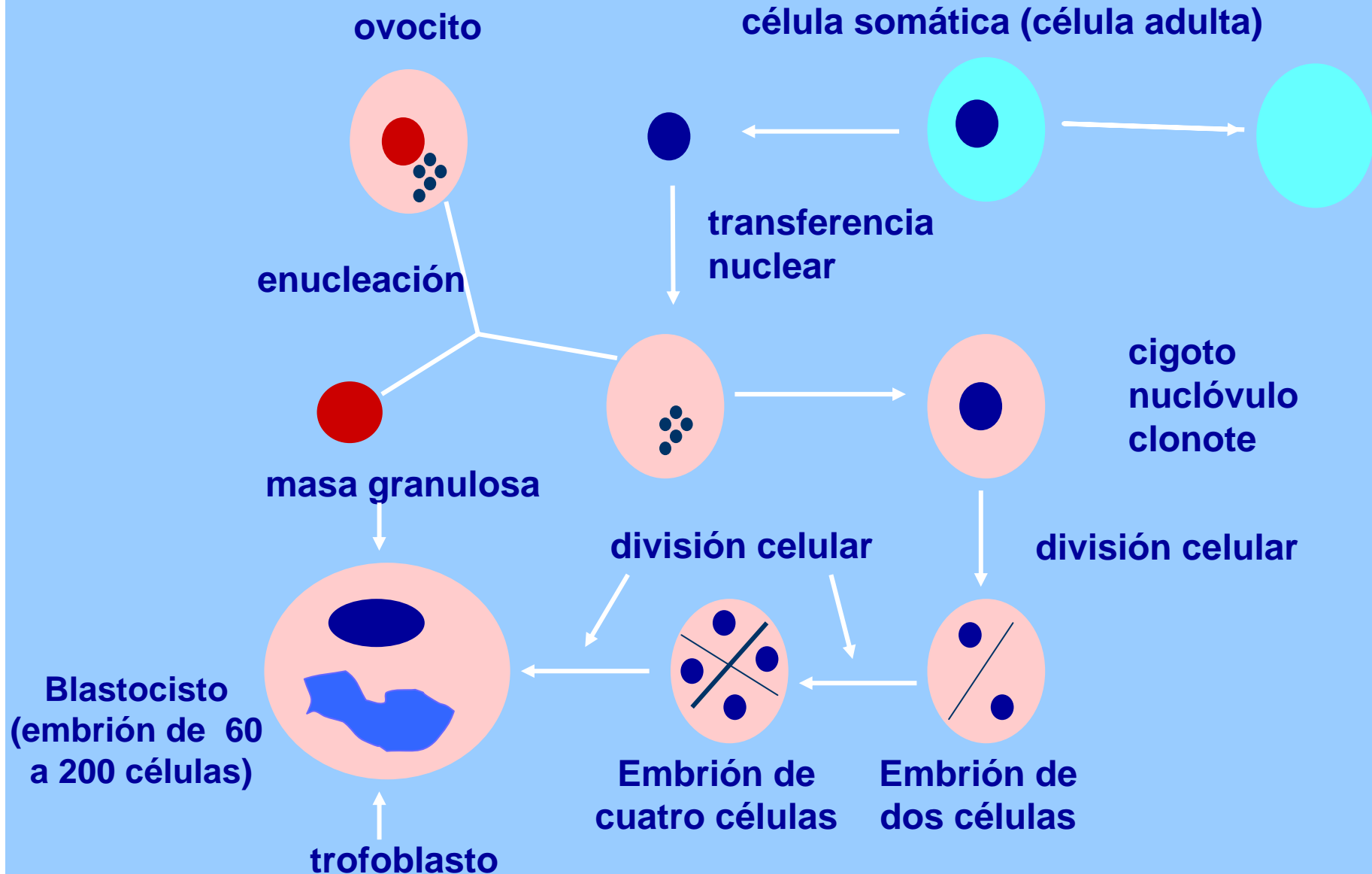
**En los últimos 10 años y tras realizar un revisión exhaustiva de la bibliografía científica, el término preembrión aparece utilizado 17 veces, de ellas solamente 7 en trabajos científicos originales, 2 en 1998, 1 en 2002, 1 en 2003, 1 en 2004, 3 en 2005 y ninguno en 1997, 2000 y 2001. De estos 7 trabajos no hay ninguno que haya sido publicado en revistas científicas de primera calidad, con un factor de impacto mayor de 3,5**



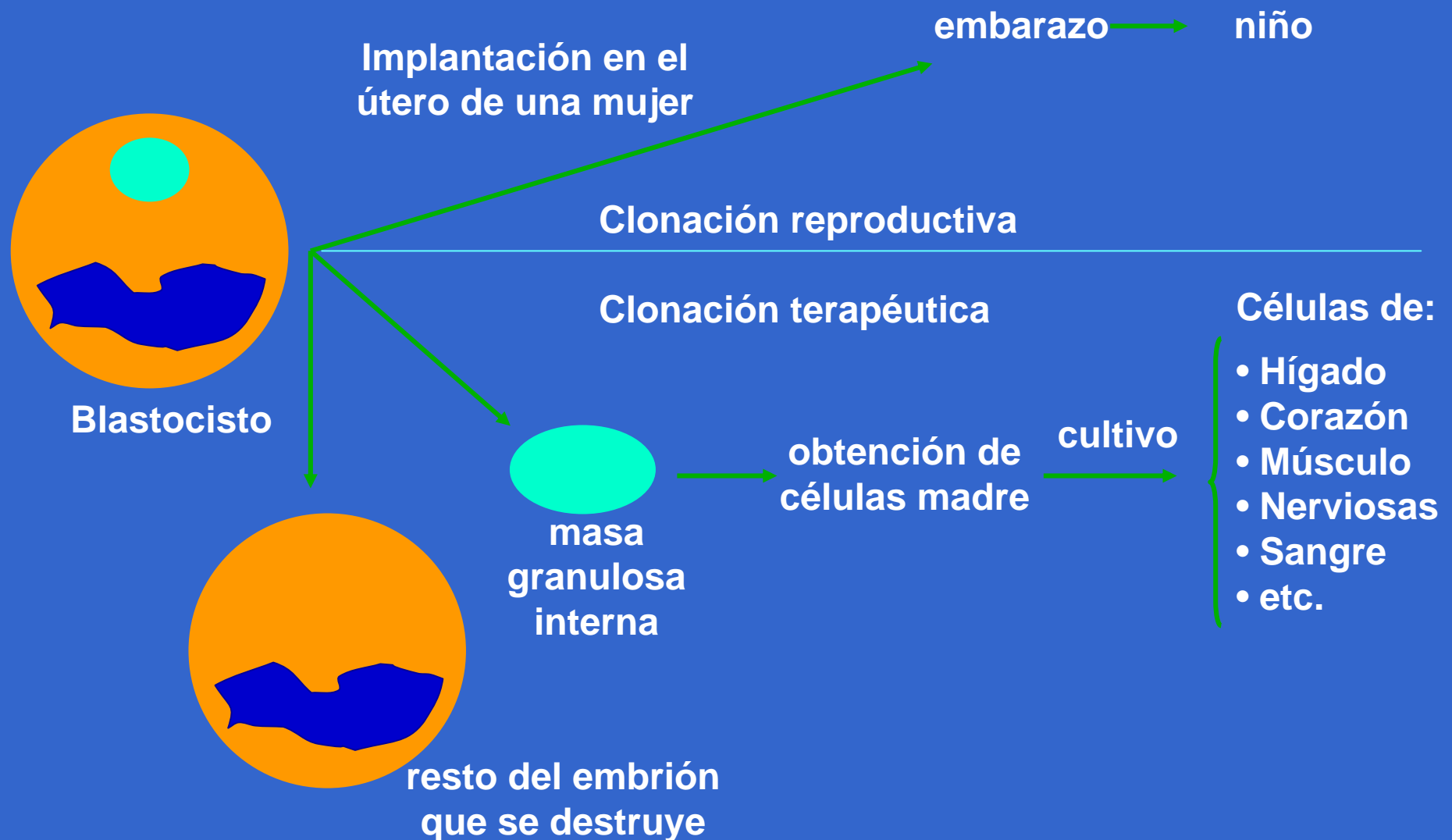
# **PROBLEMAS BIOMÉDICOS QUE PLANTEA LA LEY DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA**

- 1. Utilización del término preembrión**
- 2. Apertura a cualquier tipo de clonación humana que no sea la reproductiva**
- 3. Favorecer el que se siga incrementado el número de embriones congelados**
- 4. Apertura al diagnóstico genético preimplantatorio**

# TRANSFERENCIA NUCLEAR SOMÁTICA



# CLONACIÓN REPRODUCTIVA Y TERAPÉUTICA



**¿ES ADECUADO EL TÉRMINO  
“CLONACIÓN TERAPÉUTICA”?**

**¿NO SE DEBERÍA LLAMAR  
“CLONACIÓN EXPERIMENTAL”?**

**¿QUÉ ESPECIES ANIMALES  
SE HAN  
CLONADO HASTA AHORA?**

# ESPECIES DE ANIMALES CLONADAS

1. Oveja

2. Ratón

3. Ternero

4. Cabra

5. Cerdo

6. Conejo

## **ESPECIES DE ANIMALES CLONADAS**

**Gato. Nature 415; 859, 2002.**

**Mula. Science 301; 1063, 2003.**

**Caballo. Nature 424; 635, 2003.**

**Rata. Science 302; 1179, 2003.**

# ÚLTIMA ESPECIE DE ANIMAL CLONADA

**Perro. Galgo Afgano**

**Nature, agosto 2005**

**Se confirma la autenticidad de la clonación del galgo afgano por un equipo de investigadores de la propia Universidad Nacional de Seúl**

**Nature (DOI: 10.1036/Nature 686, 2006)**



## **¿TIENEN PROBLEMAS LAS ANIMALES CLONADOS?**

- 1. Prematuro envejecimiento (incluída Dolly).**
- 2. Desarrollo de malformaciones congénitas.**
- 3. Padecimiento de distintas patologías: reuma, ceguera, sordera, defectos musculares, diabetes y procesos neurodegenerativos.**

**¿SE HAN CLONADO  
YA  
EMBRIONES HUMANOS?**

# INTENTOS DE CLONACIÓN DE EMBRIONES HUMANOS

1. Cibelli JB. J Regener Med 2; 25, 2001<sup>1</sup>
2. Chen Y. Cell Res 13; 251, 2003
3. Guangxin L. Chinese Sci Bull 48, 1240, 2003<sup>1</sup>
4. Hwang WS et al. Science 303; 1669, 2004
5. Hwang WS et al. Science 308; 1777, 2005
6. Stojkovic M et al. Reprod Bio Med Online 11, 226, 2005<sup>1</sup>
7. Zavos P. et al. Archives of Andrology 52;243,2006

<sup>1</sup> No consiguieron obtener células madre de los blastocistos clonados.

## ¿PERMITE LA LEY DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA LA CLONACIÓN HUMANA?

- En el punto 3 del Artículo 1º se especifica que “se prohíbe la clonación en seres humanos con fines reproductivos”
- Parece que al referirse tan explícitamente a la clonación reproductiva no se condena cualquier otro tipo de clonación humana, lo que puede inducir a pensar que se permite la denominada clonación terapéutica

# **IMPORTANCIA DE LA CLONACIÓN HUMANA**

**La importancia biomédica de la clonación humana radica fundamentalmente en que a partir de los embriones clonados se pueden obtener células madre, que pueden ser utilizadas con fines experimentales**

# **PROBLEMAS ÉTICOS DE LA UTILIZACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS**

**El problema ético fundamental del uso de células madre embrionarias es que para conseguirlas hay que destruir el embrión del cual se obtienen**

# ¿QUE SON LAS CÉLULAS MADRE?

Las células madre, también denominadas células troncales, estaminales o en inglés células stem, son células que tienen la capacidad, no solamente de poder cultivarse y reproducirse a si mismas, sino también de poder producir células adultas de diferente progenie, es decir de diferentes tejidos

**N Engl J Med 346; 1576, 2002**

# Tipos de células madre

Pueden ser:

Por su potencialidad

Células

Totipotentes

Pluripotentes

Multipotentes

Unipotentes

Pueden dar lugar a

Un individuo completo de su especie

Células de todo tipo de tejidos

Células de varios tejidos

Células de un solo tejido

Por su origen

Células madre embrionarias

Células madre de tejidos adultos

01/04/2008



# FUENTES DE CÉLULAS MADRE

## 1. Embriones:

- a) Fecundación natural
  - Fecundación in vitro
  - Transferencia nuclear somática
  - Partenogénesis

## 2. Tejidos adultos

## 3. Cordón umbilical

## 4. Placenta

## 5. Tejidos de fetos abortados. A partir de células primitivas de crestas germinales (entre cinco y nueve semanas)

## 6. Teratacarcinomas o carcinomas embrionarios especialmente tumores testiculares

## ¿Por qué la utilización de células madre embrionarias suscita una polémica social tan viva?

1. Porque su uso puede ser clave para importantes estudios biomédicos, especialmente para el mejor conocimiento de las primeras etapas del desarrollo del embrión humano.
2. Por sus hipotéticas posibilidades terapéuticas de cara a la medicina regenerativa y reparadora.
3. Por los importantes problemas éticos que su utilización conlleva.
4. Incluso, por la posibilidad de rentabilizar económicamente su aplicación clínica.

Adult Stem Cells	Embryonic Stem Cells	
<p><b>Cancers:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brain Cancer</li> <li>2. Retinoblastoma</li> <li>3. Ovarian Cancer</li> <li>4. Skin Cancer: Merkel Celi Carcinoma</li> <li>5. Testicular Cancer</li> <li>6. Tumors Abdominal Organs Lymphoma</li> <li>7. Non-Hodgkin's Lymphoma</li> <li>8. Hodgkin's Lymphoma</li> <li>9. Acute Lymphoblastic Leukemia</li> <li>10. Acute Myelogenous Leukemia</li> <li>11. Chronic Myelogenous Leukemia</li> <li>12. Juvenile Myelomonocytic Leukemia</li> <li>13. Chronic Myelomonocytic Leukemia</li> <li>14. Cancer Of The Lymph Nodes: Angioimmunoblastic Lymphadenopathy</li> <li>15. Multiple Myeloma</li> <li>16. Myelodysplasia</li> <li>17. Breast Cancer</li> <li>18. Neuroblastoma</li> <li>19. Renal Cell Carcinoma</li> <li>20. Soft Tissue Sarcoma</li> <li>21. Various Solid Tumors</li> <li>22. Ewing's Sarcoma</li> <li>23. Waldenstrom's Macroglobulinemia</li> <li>24. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis</li> <li>25. Poems Syndrome</li> <li>26. Myelofibrosis</li> </ol> <p><b>Auto-Immune Diseases:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>27. Systemic Lupus</li> <li>28. Sjogren's Syndrome</li> <li>29. Myasthenia</li> <li>30. Autoimmune Cytopenia</li> <li>31. Scleromyxedema</li> <li>32. Scleroderma</li> <li>33. Crohn's Disease</li> <li>34. Behcet's Disease</li> <li>35. Rheumatoid Arthritis</li> <li>36. Juvenile Arthritis</li> <li>37. Multiple Sclerosis</li> <li>38. Polychondritis</li> <li>39. Systemic Vasculitis</li> <li>40. Alopecia Universalis</li> <li>41. Burger's Disease</li> </ol>	<p><b>Cardiovascular:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>42. Acute Heart Damage</li> <li>43. Chronic Coronary Artery Disease</li> </ol> <p><b>Ocular:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>44. Corneal Regeneration</li> </ol> <p><b>Immunodeficiencies:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>45. Severe Combined Immunodeficiency Syndrome</li> <li>46. X-Linked Lymphoproliferative Syndrome</li> <li>47. X-Linked Hyper Immunoglobulin M Syndrome</li> </ol> <p><b>Neural Degenerative Diseases And Injuries:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>48. Parkinson's Disease</li> <li>49. Spinal Cord Injury</li> <li>50. Stroke Damage</li> </ol> <p><b>Anemias And Other Blood Conditions:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>51. Sickle Cell Anemia</li> <li>52. Sideroblastic Anemia</li> <li>53. Aplastic Anemia</li> <li>54. Red Cell Aplasia</li> <li>55. Amegakaryocytic Thrombocytopenia</li> <li>56. Thalassemia</li> <li>57. Primary Amyloidosis</li> <li>58. Diamond Blackfan Anemia</li> <li>59. Fanconi's Anemia</li> <li>60. Chronic Epstein-Barr Infection</li> </ol> <p><b>Wounds And Injuries:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>61. Limb Gangrene</li> <li>62. Surface Wound Healing</li> <li>63. Jawbone Replacement</li> <li>64. Skull Bone Repair</li> </ol> <p><b>Other Metabolic Disorders:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>65. Hurler's Syndrome</li> <li>66. Osteogenesis Imperfecta</li> <li>67. Krabbe Leukodystrophy</li> <li>68. Osteopetrosis</li> <li>69. Cerebral X-Linked Adrenoleukodystrophy</li> </ol> <p><b>Liver Disease</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>70. Chronic Liver Failure</li> <li>71. Liver Cirrhosis</li> </ol> <p><b>Bladder Disease</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>72. End-Stage Bladder Disease</li> </ol>	<p>.....</p>
<p>For references see <a href="http://www.stemcellresearch.org/facts/asc-refs.pdf">http://www.stemcellresearch.org/facts/asc-refs.pdf</a>  1100 H St. NW • Suite 700 • Washington, DC 20005 • PH: 202-347-6840 • FX: 202-347-6849  <a href="http://www.stemcellresearch.org">http://www.stemcellresearch.org</a></p>		

# ENSAYOS CLÍNICOS CON CÉLULAS MADRE ADULTAS APROBADOS POR LA FDA

En enero de 2007 había

**1238**

Ensayos clínicos aprobados por la Food and Drug Administration norteamericana.

De ellos, más de 250 en infarto de miocardio, 24 en linfoma de tipo no-Hodgkin y 5 en tumores testiculares.

**Science 315; 328,2007**

“Nadie podría prometer hoy la falsedad de que con células madre embrionarias se puede curar a alguien inminentemente, esto es engañar cruelmente a pacientes y público”.

**Science 313; 160,2006**

# COMPARACIÓN DE ALGUNAS CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS Y ADULTAS

	<b>Células madre embrionarias</b>	<b>Células MPAC</b>
Capacidad de formar células de todo tipo	Sí	Sí
Capacidad de dividirse en cultivo indefinidamente	Sí	Sí
Control de esa diferenciación	Dudoso	Dudoso
Peligro a desarrollar células tumorales	Sí	No
Posibilidad de ser aplicadas sin producir rechazo inmunológico	No (sino se recurre a la clonación terapéutica)	Sí
Dificultad técnica para obtenerlas	Grande (embriones clonados) Ninguna	Pequeña Diversos protocolos en marcha
Aplicación clínica real en el momento actual	Sí	
Necesidad de disponer de un banco de óvulos humanos		No
Posible coste de su aplicabilidad clínica para un enfermo en concreto	Elevado	Reducido
Problemas éticos	Grandes	Inexistentes

# PROBLEMAS BIOMÉDICOS QUE PLANTEA LA LEY DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA

1. Utilización del término preembrión
2. Apertura a cualquier tipo de clonación humana que no sea la reproductiva
3. Favorecer el que se siga incrementado el número de embriones congelados
4. Apertura al diagnóstico genético preimplantatorio

**La causa de la existencia de un elevado número de embriones humanos congelados es la búsqueda de la eficiencia en las técnicas de reproducción asistida**

# RESULTADO DE LA FECUNDACION IN VITRO

- En Estados Unidos la proporción de nacidos por ciclo de fecundación in vitro iniciado es del 27 %.
- En Europa es del 17 %.

The Lancet 365; 18907, 2005



# **ESTA EFICIENCIA SE CONSIGUE**

- 1. Generando un número elevado de ovocitos en cada ciclo de estimulación ovárica.**
- 2. Fecundando todos los ovocitos obtenidos.**
- 3. Implantando una parte de ellos.**
- 4. Congelando los sobrantes para que puedan ser implantados posteriormente si falla el primer intento de implantación.**

**ESTA METÓDICA CONLLEVA  
UN PROBLEMA ÉTICO  
FUNDAMENTAL**

**La producción de  
embriones congelados que hay  
que almacenar**

## **POSIBLES SOLUCIONES PARA QUE NO HAYA QUE CONGELAR EMBRIONES HUMANOS**

**No obtener más de tres óvulos por ciclo de estimulación y fecundarlos e implantarlos todos**

**Esto, que se especificaba en la ley 45/2003 de 21 de noviembre, se omite en la nueva Ley de Técnicas de Reproducción Humana Asistida**

# **POSIBILIDAD DE FECUNDAR MÁS DE TRES OVOCITOS EN LA NUEVA LEY DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA**

**En la “Exposición de motivos”, en el Apartado II, se indica: “Se eliminan los límites que se establecían en la ley 45/2003 de 21 de noviembre, para la generación de ovocitos, límites que deberán derivar de manera exclusiva de las indicaciones clínicas que existan en cada caso”**

**CON LA NUEVA LEY DE TÉCNICAS DE  
FECUNDACIÓN HUMANA ASISTIDA SE FAVORECE  
EL QUE HAYA EMBRIONES CONGELADOS**

**Pero como, en el punto 2 del Artículo 3 se afirma que “sólo se autorizará la transferencia de un máximo de tres embriones en cada ciclo reproductivo”, se puede claramente deducir que pueden sobrar embriones preimplantados que habrá que congelar. Esto se confirma en el punto 3 del Artículo 11, en donde se indica: “Los preembriones sobrantes de la aplicación de las técnicas de fecundación in vitro que no sean transferidos a la mujer en un ciclo reproductivo” podrán ser crioconservados en los bancos autorizados para ello**

# **POSIBILIDAD DE UTILIZAR EMBRIONES FRESCOS**

**En la ley sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida se permite el uso de embriones “frescos”, ya que en su Artículo 15, punto 1, se afirma: “La investigación o experimentación con preembriones sobrantes procedentes de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida. Sólo se autorizará si se atiende a los siguientes requisitos...”, especificando a continuación la normativa que debe regular esta práctica, especialmente determinando que el preembrión no se haya desarrollado in vitro más allá de 14 días después de la fecundación**

**(Artículo 15,1-b)**

## **Otros problemas éticos que plantea la Ley de Técnicas de Reproducción Humana Asistida**

**Además, esta ley abre la posibilidad a que la fecundación in vitro pueda ser utilizada por parejas de lesbianas, ya que en ella se indica que “ la mujer podrá ser usuaria o receptora de las técnicas reguladas en esta ley con independencia de su estado civil y orientación sexual”**

**Artículo 6.1**

# PROBLEMAS BIOMÉDICOS QUE PLANTEA LA LEY DE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

1. Utilización del término preembrión
2. Apertura a cualquier tipo de clonación humana que no sea la reproductiva
3. Favorecer el que se siga incrementado el número de embriones congelados
4. Apertura al diagnóstico genético preimplantatorio



# **DIAGNÓSTICO PREIMPLANTACIONAL**

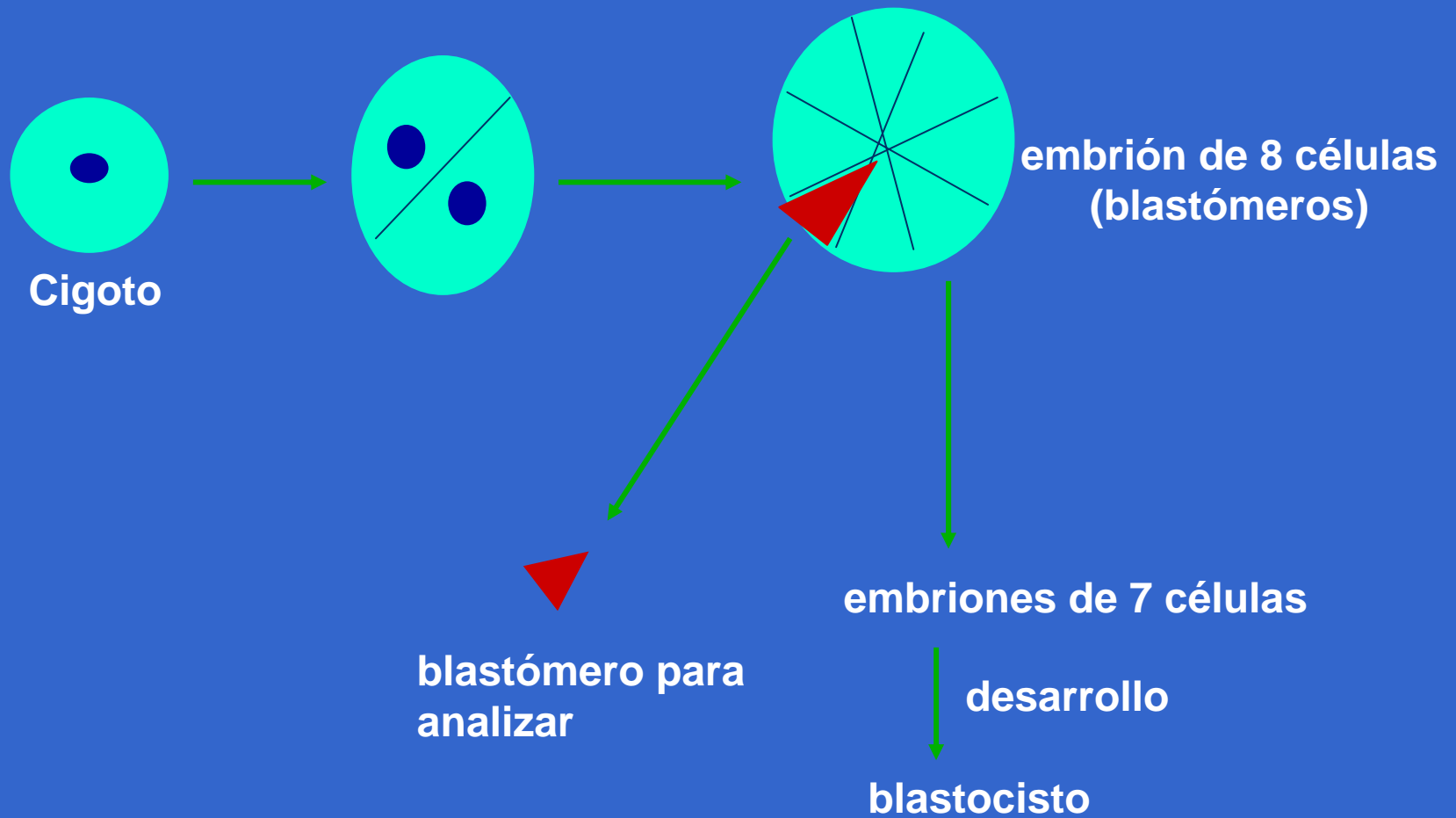
**“Los centros debidamente autorizados podrán practicar técnicas de diagnóstico preimplantacional”**

**Artículo 12. 1**

## **¿QUÉ ES EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL?**

**El Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) es un método de laboratorio que permite el estudio genético de los embriones antes de ser transferidos y por lo tanto antes de que se haya producido la implantación, para determinar si padecen alguna enfermedad hereditaria o si son portadores de algún factor genético de riesgo de enfermedad. Esencialmente es una variante precoz del diagnóstico prenatal**

# DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL



# **PARA QUE SE UTILIZA EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL**

**Se utiliza para:**

- a) Prevenir la transmisión de enfermedades hereditarias o genéticas**
- b) Producir niños de diseño**

# DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL TÉCNICA

1. Se generan por fecundación in vitro varios embriones (generalmente no menos de ocho) de la pareja que padece la enfermedad genética o hereditaria.
2. Se identifican aquellos embriones que no la padecen.
3. Se implantan uno o dos de estos embriones sanos.
4. Se crioconservan o destruyen los demás.

# **VALORACIÓN ÉTICA DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL**

**Por seleccionar los embriones humanos para su implantación, es decir, para permitirles vivir, por una razón de salud, se puede calificar a esta técnica como claramente eugenésica**

## **DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL. OTRAS POSIBILIDADES DE USO.**

- 1. Obtener líneas celulares de embriones enfermos para realizar con ellas estudios biomédicos.**

**Human Reproduction 21: 503, 2006**

- 2. Selección negativa de embriones que padezcan la enfermedad para ser implantados.**
- 3. Predecir riesgos de padecer enfermedades en la edad adulta.**

# NIÑOS DE DISEÑO

**Son niños generados por diagnóstico genético preimplantacional para ser utilizados como donantes de células madre para tratar a un hermano suyo enfermo**



# TERMINOLOGÍA

- **Bebes – medicamento**
- **Niños – medicamento**
- **Niños de diseño**
- **Niños donantes**
- **Niños nacidos por fecundación in vitro con intencionalidad terapéutica**
- **Hermanos salvadores (saviour siblings)**
- **Niños amados (loved children)**

1. **Journal of Medical Ethics 28; 289, 2002**
2. **Science as Culture 12; 471, 2003**
3. **Blood 103; 1147, 2004**

# **PASOS A SEGUIR EN LA PRODUCCIÓN Y UTILIZACIÓN DE LOS NIÑOS DE DISEÑO**

- 1. Producir por fecundación in vitro un elevado número de embriones (generalmente no inferior a ocho) de la pareja que tiene el niño enfermo.**
- 2. Determinar por diagnóstico genético preimplantacional cuál de esos embriones es compatible con el niño enfermo.**

## **PASOS A SEGUIR EN LA PRODUCCIÓN Y UTILIZACIÓN DE LOS NIÑOS DE DISEÑO**

- 3. Seguidamente se implanta en su madre biológica uno o dos embriones compatibles.**
- 4. Cuando nace el niño se obtiene sangre de su cordón umbilical o, más tarde, de su médula ósea.**
- 5. Se cultivan las células madre para incrementar su número.**
- 6. Cuando existe un número suficiente de células madre se trasplantan al enfermo.**

# EFICIENCIA

Datos del Instituto de Genética Reproductiva de Chicago  
correspondientes a 2005

Embriones producidos	Utilizados	Embriones útiles transferidos	Embarazos
466	435	55	7

**De 466 embriones nacieron 5 niños**

**Eficiencia: 1.07%**

RBM Online 11; 362, 2005

# EFICIENCIA

El mismo Instituto mostraba en 2005 los resultados actualizados de sus experiencias conjuntamente con las de otros cinco centros de Australia, Bélgica, Turquía y Estados Unidos

<b>Embriones producidos</b>	<b>Embriones utilizados</b>	<b>Transferidos</b>
1130	195 (17,3%)	123
<b>Embarazos</b>	<b>Nacidos útiles</b>	
13	13	

**De 1130 embriones sólo nacieron  
13 niños  
Eficiencia: 1.15%**

Annals of New York Academy of Sciences 1054; 223, 2005

DOI: 10.1196/annals.1345.28

**EXPERIENCIA DEL “MEMORIAL HOSPITAL” DE ESTAMBUL QUE TIENE LA SEGUNDA SERIE EN EL MUNDO CON MAYOR NÚMERO DE EMBRIONES PRODUCIDOS**

**Embriones  
utilizados**

**1200**

**Embriones  
transferidos**

**79**

**Embarazos**

**31**

**Niños nacidos  
útiles**

**31**

**De 1200 embriones  
nacieron 31 niños  
Eficiencia: 2.58%**

**VALORACIÓN ÉTICA  
DE LA PRODUCCIÓN  
Y USO DE NIÑOS DE  
DISEÑO**

## **VALORACIÓN ÉTICA DE LA PRODUCCIÓN Y USO DE NIÑOS DE DISEÑO**

**A nuestro juicio el debate ético último sobre este tema es definir si al valorar éticamente la producción y uso de los niños de diseño se debe seguir una ética utilitarista, fundamentalmente arraigada en el mundo anglosajón, que hace prevalecer la bondad del fin buscado sobre los medios utilizados para conseguirlo, o una ética personalista, en la que el respeto a la vida humana, basado en su propia dignidad, sea el principio ético último que guíe todas las acciones biomédicas que se desarrollen en este campo**



# VALORACIÓN ÉTICA DE LA PRODUCCIÓN Y USO DE NIÑOS DE DISEÑO

En nuestra opinión, en este debate ético se deberían considerar dos aspectos fundamentales:

- 1) Si con la producción de niños de diseño se está instrumentalizando al individuo humano creado. Es decir, si el imperativo kantiano debe ser la norma ética fundamental en la que se apoye cualquier juicio sobre esta materia<sup>1</sup>.
- 2) Si para conseguir ese fin hay que utilizar medios que ineludiblemente requieran la destrucción de vidas humanas, en este caso de embriones humanos.
- 3) Si existen alternativas técnicas para conseguir éticamente el bien deseado.

1. I Kant

Groundwork of the Metaphysics of Moral

Harper and Row. New York

# EFICIENCIA EN LA PRODUCCIÓN DE NIÑOS DE DISEÑO

AUTOR	Nº EMBRIONES	EFICIENCIA
Verlinsky y col. Caso de Adam Nash (1)	33	3%
Verlinsky y col (2)	466	1,07%
Kuliv y col (3)	1130	1,15%
Memorial Hospital de Estambul (4)	1200	2,58%
Primer caso de España (5)	37	2,7%

**Eficiencia 1,07% a 3%**

1. JAMA 285; 3130, 2001
2. RBM Online 11; 362, 2005
3. Annals of New York Academy of Science; 1054, 223, 2005
4. RBM Online 14; 104, 2007

## **EFICIENCIA EN LA PRODUCCIÓN DE NIÑOS DE DISEÑO**

**Es decir, para obtener un  
niño útil se requiere  
aproximadamente 50  
embriones humanos. De  
ellos, 49 serían destruidos**

**ALTERNATIVAS A LA  
PRODUCCIÓN DE  
NIÑOS DE DISEÑO**

**BANCOS DE SANGRE  
DE CORDÓN  
UMBILICAL**

# TIPOS DE BANCOS

1. Bancos públicos
2. Bancos privados
3. Bancos mixtos

## **NÚMERO DE MUESTRAS DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL DISPONIBLES**

**Actualmente en el mundo hay entre 250.000 a 300.000 unidades de cordón umbilical en bancos públicos y alrededor de 11 millones de donantes adultos de médula ósea tipificados**

**Canadian Medical Association Journal 177; 705, 2007  
The Lancet 369; 1906, 2007**

**En bancos privados hay alrededor de 600.000 muestras conservadas**

**elmundo.es, 19-I-2007**

## **BANCOS DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL EN ESPAÑA**

**En España, en enero de 2007, había seis bancos públicos de sangre de cordón umbilical autorizados, que por orden de número de unidades almacenadas son: Barcelona, Málaga, Madrid, Galicia, Valencia y Tenerife.**

**Estos bancos almacenan 24.445 unidades, lo que supone un 10% del total mundial.**

**Cataluña dispone de 7177 unidades, que son accesibles a los registros internacionales**

**Organización Nacional de Trasplantes**

**elmundo.es, 8-I-2007**

**elmundo.es, 19-I-2007**

**elmundo.es 31-I-2007**



## **UTILIZACIÓN DE LAS MUESTRAS DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL ACTUALMENTE EXISTENTES**

**A fecha 31 de diciembre de 2006 en  
España, se habían utilizado 423  
muestras de sangre de cordón, 104 de  
ellos en el último año, 270 cordones se  
han enviado al extranjero y 162 se han  
utilizado en España**

**Organización Nacional de Trasplantes  
Febrero 2007**

# ¿CUÁL ES EL MEJOR MATERIAL PARA TRATAR A UN NIÑO QUE REQUIERE UN TRASPLANTE HEMOTOPOYÉTICO?

Sin duda, ante un niño que requiere que se le transfunda material hemotopoyético la primera opción que hay que considerar es si existe algún familiar compatible inmunológicamente con el enfermo. Si lo hay, ésta es la solución terapéutica idónea.

En caso de que no se de esta circunstancia existen dos opciones más:

1. Producir un niño de diseño, para utilizar la sangre de su cordón umbilical.
2. Utilizar sangre de un banco público de cordones umbilicales.

