

Sumario

Un tema con indudable repercusión sociológica y ética es saber si la homosexualidad está asociada a algún gen. En el trabajo que se comenta, se describe la posibilidad de que lo esté a una alteración del cromosoma X, aunque otros autores ponen en duda el hallazgo, lo que mantiene viva la polémica.



La terapia celular es sin duda una potencial arma terapéutica en la medicina regenerativa. En este número se comenta una noticia publicada en Science que hace referencia a cuatro posibilidades concretas de esta práctica médica.

Noticias

1. Se plantea la existencia de un gen responsable de la homosexualidad
2. Posible imputación de mala práctica médica a Paolo Macchiarini
3. Terapia celular para lesiones de cornea

Informes

1. La partenogénesis: Una nueva posibilidad para la medicina regenerativa y un nuevo dilema bioético.
2. Avances en la terapia celular

Breverías

1. Sobre la ética de la biología sintética
2. Se produce una estructura estomacal a partir de células madre pluripotentes
3. Nuevo fraude científico
4. Se intentan producir gametos a partir de células de piel
5. Ciudadanos cameruneses consideran útil el diagnóstico prenatal para descartar anemias falciformes en los fetos
6. Se producen organoides intestinales a partir de células pluripotentes
7. Muchos animales clonados tienen problemas en su desarrollo
8. Otra complicación del uso de las píldoras anti-conceptivas

Noticias

Se plantea la existencia de un posible gen responsable de la homosexualidad

¿Está la homosexualidad asociada a una alteración genética? Es este un problema con frecuencia debatido y de indudable interés ético. Ahora se vuelve de nuevo a plantear, tras publicarse un trabajo de Baily y Sanders en *Psychological Medicine* (<http://dx.doi.org/10.1017/S0033291714002451>) sobre este tema en el que se evalúan 409 pares de hermanos homosexuales. Los autores sugieren la existencia de una anomalía en el cromosoma X que puede estar asociada a la homosexualidad. Esto ya fue apuntado por Dean Hamer hace 20 años al estudiar también 38 parejas de hermanos homosexuales.

Sin embargo, otros investigadores ponen en duda los resultados de Baily y Sanders, al afirmar que la evidencia científica de su hallazgo es muy débil. Ello es especialmente afirmado por Neil Risch, de la

Universidad de San Francisco, California, que piensa que los resultados de Bailey y Sanders no tienen significación estadística. Además de ello, Risch colaboró en 1999 en un estudio que no demostró la asociación entre la homosexualidad y ésta anomalía cromosómica. Pero Baily y Sanders, esperan tener próximamente más datos que apoyen o refuten sus resultados, al ampliar su estudio a una muestra de más de mil parejas de hermanos homosexuales, pero como el mismo Baily afirma “hasta que alguien encuentre un gen nosotros no lo sabremos”. Por tanto, un debate que continúa abierto, aunque ciertamente hasta que la existencia de ese gen se evidencie no se puede afirmar la asociación de la homosexualidad con una alteración genética.

Posible imputación de mala práctica médica a Paolo Macchiarini

Paolo Macchiarini es el cirujano que realizó el primer trasplante de tráquea artificial (ver <http://www.observatoriobioetica.org/2014/05/valoracion-clinica-de-cinco-anos-de-trasplante-de-traquea-bioartificial/3767>). En ese momento esta práctica médica tuvo una gran resonancia social en diversos medios de comunicación. Sin embargo, ahora parece que existen problemas médicos en relación con la misma.

En efecto, el Instituto Karolinska de Estocolmo, en donde trabaja Paolo Macchiarini, y en el que se llevaron a cabo tres trasplantes de tráquea utilizando matrices artificiales re-celularizadas con células madre del propio paciente, para sustituir otras tantas tráqueas dañadas (*Science* 19 de abril 2013, página 266), ha alertado sobre determinados problemas éticos de estas prácticas, pues de los tres pacientes intervenidos dos murieron y un tercero está hospitalizado desde la operación que se llevó a cabo hace ya dos años.



Paolo Macchiarini

Pero no solamente existe esta dificultad médica, sino que también cuatro doctores relacionados con la atención médica de estos pacientes han manifestado que los mismos no dieron su consentimiento informado previamente a la intervención y que los

artículos de Macchiarini, en donde se publican estas experiencias, tienen objetivas dificultades técnicas, por lo que se está elaborando un informe ético sobre estos trabajos médicos. Se esperaba que dicho informe estuviera concluido en enero de este mismo año 2015.

Adicionalmente a ello, el Consejo Ético del Instituto Karolinska está investigando si los resultados que comunicó Macchiarini respecto al éxito de sus intervenciones estaban manipulados para mostrar mejores resultados de los obtenidos. Sin embargo, Macchiarini ha manifestado que las dudas sobre la ética de sus trabajos son infundadas (*Science* 346, 1160, 2014).

Terapia celular para lesiones de cornea

Reparar los tejidos lesionados es un objetivo terapéutico prioritario de la medicina actual. La terapia celular es uno de los principales instrumentos médicos utilizados para alcanzar este objetivo, principalmente utilizando células madre adultas o células reprogramadas (células iPS). Una de las áreas clínicas en la que esta terapia parece más prometedora es la de las enfermedades oculares.

La cornea es una estructura transparente que nos permite ver, pero es una estructura fácilmente lesionable por traumas o infecciones, que pueden conducir a una disminución de la vista o incluso a la ceguera. Una solución para estos problemas son los trasplantes de corneas, pero los mismos pueden

estar limitados por problemas de inmunotolerancia o por la escasez de donantes. Una posibilidad alternativa es la terapia celular.

En relación con ello, Basu et al (Sci Transl Medicine 6,266 ral 172 (2014)) utilizan la terapia celular para tratar lesiones corneales, para lo cual obtienen células madre adultas del limbo ocular (región situada entre la córnea y la esclerótica) que posteriormente derivan a células corneales que se trasplantan a la zona de la córnea lesionada. En teoría se puede presuponer que este tipo de células corneales se podrían producir a partir de células del propio paciente y utilizarse para prevenir la ceguera que puede ocasionar las lesiones corneales.

Informes

La partenogénesis: nueva posibilidad para la medicina regenerativa y nuevo dilema bioético.

Introducción.

Una reciente sentencia del Tribunal de Justicia europeo avala la posibilidad de patentar células troncales procedentes de óvulos cuyo desarrollo ha sido estimulado sin fecundación, con la condición de que no se pueda convertir en un ser humano¹.

La empresa Stem Cell Corporation (ISCO) ha presentado a las autoridades correspondientes en Reino Unido dos solicitudes de patente referidas a una tecnología que produce células madre a partir de óvulos activados sin esperma, mediante técnicas químicas y eléctricas, por el proceso conocido como partenogénesis.

Londres denegó ambas solicitudes acogiendo a un fallo del Tribunal de Justicia de 2011. Pero la compañía recurrió alegando que las restricciones de patentabilidad que fija este fallo no se aplican a su tecnología puesto que, a falta de ADN paterno, el óvulo activado no es capaz de convertirse en un ser humano.

El fallo favorable a la empresa se basa en que “para poder ser calificado de embrión humano, un óvulo humano no fecundado debe tener necesariamente capacidad intrínseca para convertir-

se en un ser humano”. “Por consiguiente, el mero hecho de que un óvulo humano activado mediante partenogénesis inicie un proceso de desarrollo no es suficiente para considerarlo un embrión humano”, tal como expresa la sentencia.

Pero, ¿qué es la partenogénesis?

La peculiaridad reproductiva llamada “partenogénesis”, que se da de modo natural en algunos reptiles y animales inferiores, fue inducida artificialmente por primera vez en erizos de mar en 1899 por el científico germano-estadounidense Jacques Loeb (1859-1924).

Loeb produjo embriones de erizos de mar en desarrollo, sin ser fertilizados, sumergiéndolos en soluciones salinas adecuadas².

El desarrollo posterior de esta técnica ha permitido conseguir células troncales pluripotentes a partir de ovocitos en los que se ha promovido su división sin que hayan sido fecundados por un espermatozoide.

Los ovocitos de mamíferos pueden activarse artificialmente empleando una variedad de estímulos que les permiten completar la segunda meiosis y eli-



minar el corpúsculo polar, o conservarlo además de la otra mitad de la dotación genética del óvulo como pronúcleo^{3,4,5}.

Esto implica que podemos obtener mediante estas técnicas ovocitos “diploides”, es decir, con el doble de cromosomas de un ovocito normal, sustituyendo la aportación genética del espermatozoide por una



estimulación de la duplicación de los propios cromosomas del ovocito.

En determinadas condiciones este “ovocito diploide” o “partenote” puede comenzar su división originando algo muy parecido a un embrión (“embrioi-

de”)⁶, del que se diferencia por pequeños pero trascendentes cambios en determinados genes.

Estos cambios se deben a la ausencia del aporte genético paterno, que proporciona una impronta genética al cigoto imprescindible para su evolución posterior.

El aporte genético paterno

El material genético que el espermatozoide aporta en el proceso de la fecundación posee características peculiares, diferentes de las del ovocito, que se han venido en denominar “impronta parental”. La ausencia de esta firma genética paterna hace imposible la evolución normal del embriote o partenote obtenido de la estimulación del ovocito. Concretamente, en ratones se han identificado dos regiones que contienen los genes H19 y Igf, que se expresan de modo diferente en los genomas procedentes del ovocito y el espermatozoide, por mecanismos epigenéticos de metilación de las citosinas del DNA.

¿Es posible obtener individuos resultantes de partenogénesis?

El arranque del proceso de desarrollo en un cigoto que le conducirá a constituir un individuo de la especie de que se trate, necesita de la impronta genética paterna aportada por el espermatozoide, como se ha indicado.

Pero, ¿sería posible modificar genéticamente el partenote para asimilar su genoma al de un cigoto normal? Aunque hoy parece alejado de las posibili-

dades reales, no parece imposible que esta modificación genética llegue a lograrse en no mucho tiempo. Quizá podría abrirse el camino a una reproducción asexual, en la que la hembra dejaría de necesitar al macho, para producir solo hembras.

Posibilidades de la partenogénesis en la actualidad.

Se han realizado en animales experiencias de partenogénesis de las que se han derivado células troncales pluripotentes, Estas líneas celulares se han podido diferenciar hacia células nerviosas o musculares y grasas en macacos, abriendo la posibilidad de su utilización en terapia regenerativa⁷.

La limitación de la posible terapia regenerativa obtenida tras partenogénesis en humanos estriba en que se dirige solo hacia mujeres, en las que se evitarían los procesos de rechazo inmunológico por tratarse de células con un genoma idéntico al de la mujer donante de los ovocitos.

Aspectos bioéticos de la partenogénesis.

La solicitud de autorización para registrar patentes de las células troncales obtenidas tras procesos de partenogénesis, indica que las posibilidades de aplicación en clínica son reales.

La definición de si un partenote es o no un individuo de la especie humana es un tema no cerrado, máxime si es posible la modificación genética posterior que lo “asimile” a un cigoto obtenido de



forma natural. Sin estas manipulaciones posteriores, parece que no puede afirmarse de un partenote su naturaleza humana, pero la polémica está servida.

Por otra parte, la necesidad de la obtención de ovocitos de mujeres para experimentación y derivación de las líneas celulares utilizables en clínica, requiere los conocidos procesos de estimulación ovárica, no exentos de riesgos y efectos secundarios.

Los defensores del método partenogénico afirman evitar el problema ético que supone la clonación para la obtención de embriones de los que se puedan derivar líneas celulares útiles en terapia regenerativa. En el caso de la clonación, así como en la

utilización de embriones obtenidos por fecundación in vitro, estos deben ser destruidos para la obtención de las células troncales, lo que implica la destrucción de seres humanos.

No sería este el caso, según afirman los partidarios de la partenogénesis, una técnica en la que el parte-

note no sería considerado como ser humano⁸.



*Julio Tudela Cuenca
Observatorio de Bioética
Universidad Católica de Valencia.*

Referencias

- 1 http://static.correofarmacologico.com/docs/2014/12/18/celulas_madre.pdf
- 2 Loeb J. On the nature of the process of fertilization and the artificial production of normal larvae (plutei) from unfertilized eggs of the sea urchin. *Am J Physiol* 1899;3:135-8.
- 3 Ozil, J.P. (1990) The parthen genetic development of rabbit oocytes after repetitive pulsatile electrical stimulation. *Development* 109, 117-127
- 4 Vitullo, A.D., Ozil, J.P. (1992) Repetitive calcium stimuli drive meiotic resumption and pronuclear development during mouse oocyte activation. *Developmental Biology* 151, 128-136;
- 5 Ozil J.P., Huneau D. (2001) Activation of rabbit oocytes: the impact of the Ca²⁺ signal regime on development. *Development* 128, 917-28.
- 6 Lopez N. La partenogénesis: sin el glamour de la clonación. *Cuadernos de Bioética* 2004;3:405-415
- 7 Vrana et al. (2003) Nonhuman primate parthenogenetic stem cells. *Proc. Nat. Acad. Sci*, 100, 11910-11916.
- 8 Fangerau H. Can artificial parthenogenesis sidestep ethical pitfalls in human therapeutic cloning? An historical perspective. *J Med Ethics* 2005;31:733-735. doi: 10.1136/jme.2004.010199

Avances en la terapia celular

Se publica en *Nature Medicine* (20; 1368-1369, 2014) lo que a juicio de sus editores son los más notables avances en Medicina en 2014. Entre ellos se hace referencia a cuatro artículos que evalúan el potencial terapéutico de las células madre.

En el primero de ellos (*Cell* 157; 549-564, 2014) un equipo de la Universidad de Harvard, ha identificado seis factores de transcripción que, cuando se expresan en células progenitoras de médula ósea de ratones generan células que pueden diferenciarse a células de diversos linajes, que pueden regenerar el sistema hematopoyético de ratones irradiados.

En el segundo (*Nature* 511; 312-318, 2014), investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad Weill Cornell, consiguen resultados similares utilizando células endoteliales humanas, cultivadas in vitro, que simulan el nicho vascular de células madre.

En el tercero (*Cell* 159; 428-439, 2014), investigadores del Instituto de Células Madre de la Universidad de Harvard (HSCI), en Cambridge, Massachusetts y de la Facultad de Medicina de ese mismo es-

tado, ponen a punto un sistema para producir células β - pancreáticas productoras de insulina, células que como se sabe están prácticamente destruidas en la diabetes de tipo 1. Tras trasplantar estas células a ratones diabéticos producen insulina como lo harían las células β - pancreáticas “reales” y reducen los niveles de glucosa.

Finalmente en el cuarto (*Nature Biotechnology* 32; 1121-1133, 2014) un grupo investigador de la Universidad de la Columbia Británica, en colaboración con la firma farmacéutica Janssen R & D, describen un método de cultivo que remedia el desarrollo de las células humanas β - pancreáticas. Las células generadas, denominadas células S7, revierten los síntomas clínicos de ratones

diabéticos a los 40 días del trasplante.

Con independencia, y además de la gran importancia científica que estos hallazgos tienen, tienen también una gran importancia ética, pues en los cuatro, para obtener las células experimentales, se parte de células adultas, lo que como es sabido evita la dificultad ética que tiene el uso de células madre embrionarias. Sin duda, un gran avance médico éti-



camente intachable, y como el propio trabajo que estamos comentando (Nature Medicine 20; 1368-1369, 2014) destaca en su titular de un “infinito potencial”.



*Justo Aznar
Director del Instituto de Ciencias de la Vida
Universidad Católica de Valencia.*

Breverías

01 La gran mayoría de las discusiones acerca de los riesgos asociados a la biología sintética tienden a plantearse en el mismo momento en que se van descubriendo sus posibilidades biomédicas. Esto tiene indudable importancia, en estos revolucionarios tiempos, cuando la capacidad para derivar nuevos agentes biológicos avanza a una velocidad inimaginable y que además aún no ha alcanzado su total potencialidad. Como los riesgos aún son inciertos la actitud más razonable es la de “una prudente vigilancia” para minimizarlos y evitar, por un lado juicios precipitados y por otro limitaciones en la investigación, hasta que se posean datos contrastables sobre el tema (Hastings Center Report. Noviembre diciembre 2014).

02 Un equipo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Michigan, ha producido un organoide gástrico que muestra determinadas funciones de ese órgano (Nature, doi; 10.1038/nature 13863, publicado el 29 de octubre de 2014), lo que probablemente permitirá profundizar en el conocimiento de la bacteria *Helicobacter pylori*, como se sabe responsable de muchos trastornos gástricos, como las úlceras de estómago y algunos tipos de cánceres estomacales. Es decir, un instrumento para buscar nuevas soluciones terapéuticas para estas enfermedades. En este momento las experiencias se están realizando en ratones en los que se pretende ver si el tejido dañado por úlceras puede ser reemplazado por el nuevo tejido producido.



03 A Carolina Barwood, investigadora de la Universidad de Queensland, en Brisbane, Australia, se le han retractado tres trabajos al encontrarse evidencias de que los mismos habían sido fraudulentos en su realización (Nature Medicine 20; 1361, 2014).

04 Uno de los directores del Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) comunica en una entrevista (Salud Revista. Es enero 2015) que están intentando producir gametos a partir de células de piel. Con independencia de la conducta dudosamente ética que supone comentar noticias en un medio periodístico, que pueden tener un cierto impacto social, sin haber sido antes debidamente publicadas en una revista científica, en este caso se plantea además un grave problema ético, pues se propone producir células germinales sin conocer con exactitud si en el procedimiento técnico se podrían generar anomalías genéticas que podrían transmitirse a la descendencia, práctica condenada por la gran mayoría de expertos y foros bioéticos.



05 En un estudio realizado recientemente en Camerún, se constata que la mayoría de los entrevistados (89.2%) consideran útil el diagnóstico prenatal para descartar que el feto sufre una anemia falciforme. Casi la mitad de ellos (48.5%) rechazarían el aborto y el 40.9% lo considerarían. El 78.1% de los que rechazarían el aborto lo hacen por razones éticas, mientras que el 88.9% de los que lo aceptan lo harían por evitar tener un niño con esta enfermedad (Journal Medical Ethics, publicado online, 5 de agosto de 2013).

06 A partir de células madre embrionarias humanas y de células iPS, un grupo de investigadores norteamericanos ha logrado producir organoides intestinales humanos, que pueden ser trasplantados a animales in vivo. Los tejidos intestinales producidos, tras el trasplante se muestran funcionalmente activos. Este modelo de intestino humano producido puede facilitar el estudio de la fisiología intestinal y abrir la puerta a estudios clínicos en humanos (Nature Medicine 11; 1310-1314, 2014)

07 La transferencia nuclear somática es la técnica utilizada para clonar animales. Es la que se usó para clonar la oveja Dolly. Sin embargo, pocos embriones animales producidos por transferencia nuclear somática se desarrollan a término (Science 346; 1478, 2014). Para investigar a que es debido, Matoba y col (Cell 159, 884, 2014) comparan la expresión génica en embriones obtenidos por transferencia nuclear somática con los producidos por fecundación in vitro, encontrando que en la transferencia nuclear somática, pero no en la fecundación in vitro, se expresan dificultosamente ciertas regiones del ADN.



08 Una nueva complicación de la anticoncepción hormonal (píldoras anticonceptivas) es que, cuando se utilizan mucho tiempo, pueden favorecer la senescencia prematura de los ovarios en mujeres jóvenes, lo cual puede dificultar nuevos embarazos si desean recuperar la fertilidad (Reproduction Biomedicine on line 29; 527-529, 2014).