

LA PARTENOGENÉISIS: UNA NUEVA POSIBILIDAD PARA LA MEDICINA REGENERATIVA Y UN NUEVO DILEMA BIOÉTICO

JULIO TUDELA Y JUSTO AZNAR²⁹³

Exordio: La utilización de células troncales pluripotentes en medicina regenerativa constituye hoy una de las principales esperanzas en el campo de la terapia celular. Los recientes avances en sus posibilidades de diferenciación en múltiples estirpes celulares ofrecen enormes posibilidades en medicina regenerativa, pero también plantean nuevos dilemas éticos. A la utilización de embriones, la clonación, las troncales de tejidos adultos o las células pluripotentes inducidas (iPS) como fuente de estas células, habría que añadir las células obtenidas por partenogénesis, cuya naturaleza y análisis bioético son objeto de este trabajo.

I. ¿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 y reportados 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 adecuadas²⁹⁴.

El perfeccionamiento 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.

²⁹³ Observatorio de Bioética. Universidad Católica de Valencia. justo.aznar@ucv.es

²⁹⁴ 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: p. 135-8.

Los ovocitos de mamíferos pueden activarse artificialmente empleando una variedad de estímulos que les permiten completar la segunda meiosis y eliminar el corpúsculo polar, o conservarlo además de la otra mitad de la dotación genética del óvulo como pronúcleo^{295,296,297}.

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 (“cuerpo embriode”), del que se diferencia por pequeños pero trascendentes cambios en determinados genes²⁹⁸. Estos cambios se deben a la ausencia del aporte genético paterno, que proporciona una impronta genética al cigoto imprescindible para su evolución posterior.

Como se expondrá más adelante, también es posible estimular la división del ovocito para obtener células troncales haploides, en lugar de diploides, con posibles aplicaciones clínicas y experimentales.

II. 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 cuerpo embriode 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

²⁹⁵ Ozil J. The parthen genetic development of rabbit oocytes after repetitive pulsatile electrical stimulation. *Development*. 1990; 109: p. 117-27.

²⁹⁶ Vitullo A, Ozil J. Repetitive calcium stimuli drive meiotic resumption and pronuclear development during mouse oocyte activation. *Developmental Biology*. 1992; 151: p. 128-36.

²⁹⁷ Ozil J, Huneau D. Activation of rabbit oocytes: the impact of the Ca²⁺ signal regime on development. *Development*. 2001; 128: p. 917-28.

²⁹⁸ Lopez N. La partenogénesis: sin el glamour de la clonación. *Cuadernos de Bioética*. 2004; 3: p. 405-15.

ovocito y el espermatozoide, por mecanismos epigenéticos de metilación de las citosinas del DNA. Esta impronta parental, ausente en el partenote, está relacionada con la formación de los tejidos extraembrionarios que darán lugar al trofoblasto y la placenta²⁹⁹.

III. ¿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 está alejado de las posibilidades reales, no parece imposible que esta modificación genética llegue a lograrse en no mucho tiempo. Quizá podría abrirse el camino a una reproducción asexuada, en la que la hembra dejaría de necesitar al macho, para producir solo hembras.

IV. 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, musculares y de tejidos grasos en macacos, abriendo la posibilidad de su utilización en terapia regenerativa³⁰⁰.

Un estudio más reciente, planteó la hipótesis de la diferenciación de las células troncales partenogenéticas (pSCs) de ratones en tenocitos, para ser aplicados en terapias regenerativas de tendón. Demostró que las pSCs mostraron propiedades fundamentales

²⁹⁹ Daughtry B, Mitalipov S. Concise review: parthenote stem cells for regenerative medicine: genetic, epigenetic, and developmental features. *Stem cells translational medicine*. 2014; 3(3): p. 290-8.

³⁰⁰ Vrana K, Hipp J, Goss A, McCool B, Riddle D, Walker S, et al. Nonhuman primate parthenogenetic stem cells. *Proc. Nat. Acad. Sci*. 2003; 100: p. 11910-6.

similares a las células troncales embrionarias, incluidas la pluripotencia, la clonogenicidad y la capacidad de auto-renovación³⁰¹.

V. Células partenogénicas humanas como fuente de células troncales

Un estudio sugiere las prometedoras posibilidades de las células troncales obtenidas por partenogénesis, pues suponen una fuente “potencialmente ilimitada” para la derivación de células nerviosas con múltiples aplicaciones terapéuticas³⁰².

En este sentido, la compañía Stem Cell Corporation comenzó un estudio clínico en Australia en 2015, en el que se emplean células nerviosas derivadas de células troncales obtenidas por partenogénesis, y con la intención de aplicarlo en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson³⁰³.

En un trabajo publicado en Nature, se muestra la obtención y análisis, por primera vez, de una colección de líneas de células troncales embrionarias partenogénicas humanas procedentes de células haploides, derivadas de la división partenogénica de ovocitos. Tras someter a las células partenogénicas a varios pases en cultivos específicos, se obtuvieron líneas celulares tanto haploides como diploides, y tras un proceso de identificación de las líneas haploides, se procedió a su aislamiento y enriquecimiento posterior³⁰⁴.

Es decir, a diferencia de los procesos partenogénicos mostrados hasta ahora, en los que el ovocito haploide origina un embrión diploide por los diferentes mecanismos relacionados, en este caso se obtendrían células similares a las troncales embrionarias humanas, pero sin la duplicación del material genético del ovocito.

³⁰¹ Liu W, Yin L, Yan X, Cui J, Liu W, Rao Y, et al. Directing the Differentiation of Parthenogenetic Stem Cells into Tenocytes for Tissue-Engineered Tendon Regeneration. *Stem cells translational medicine*. 2017; 6(1): p. 196-208.

³⁰² Isaev D, Garitaonandia I, Abramihina T, Zogovic-Kapsalis T, West R, Semechkin A, et al. In vitro differentiation of human parthenogenetic stem cells into neural lineages. *Regenerative medicine*. 2012; 7(1): p. 37-45.

³⁰³ Trounson A, McDonald C. Stem cell therapies in clinical trials: progress and challenges. *Cell stem cell*. 2015; 17(1): p. 11-22.

³⁰⁴ Sagi I, Chia G, Golan-Lev T, Peretz M, Weissbein U, Sui L, et al. Derivation and differentiation of haploid human embryonic stem cells. *Nature*. 2016; 532: p. 107-11.

Las células troncales haploides habían sido obtenidas previamente en animales de experimentación por partenogénesis^{305,306,307,308,309,310}.

Estas células troncales embrionarias humanas haploides, es decir, con la mitad de los cromosomas de las células troncales y adultas, se comportaron, según el estudio, como células troncales pluripotentes típicas, tanto en su capacidad de auto-renovación como en su pluripotencialidad.

Sorprendentemente, encontraron que un genoma humano haploide es compatible, no sólo con el estado pluripotente indiferenciado propio de las células troncales, sino también con el de las células somáticas que representan las tres capas germinales embrionarias, tanto in vitro como in vivo, a pesar del desequilibrio en su carga cromosómica haploide.

Además, por el hecho de que estas células partenogenéticas haploides poseen sólo una sola copia de cada gen, pueden constituir una potente herramienta para la investigación genética. Ser capaz de modificar los genes de copia única en las células troncales haploides humanas, tiene el potencial de facilitar el análisis genético en campos biomédicos como la investigación del cáncer y la medicina regenerativa.

Ido Sagi, el estudiante de doctorado que dirigió la investigación en el Centro Azrieli para Células Madre e Investigación Genética en la Universidad Hebrea de Jerusalén, afirma que una de las mayores ventajas del uso de células humanas haploides es que es mucho más fácil editar sus genes, dado que en las células diploides, la detección de los efectos biológicos de una mutación de una sola copia es difícil, porque la otra copia es normal y sirve como "copia de seguridad".

³⁰⁵ Leeb M, Wutz A. Derivation of haploid embryonic stem cells from mouse embryos. *Nature*. 2011; 479: p. 131-4.

³⁰⁶ Elling U, Taubenschmid J, Wirnsberger G, O'Malley R, Demers S, Vanhaelen Q, et al. Forward and reverse genetics through derivation of haploid mouse embryonic stem cells. *Cell Stem Cell*. 2011; 9: p. 563-74.

³⁰⁷ Yang H, Shi L, Wang B, Liang D, Zhong C, Liu W, et al. Generation of genetically modified mice by oocyte injection of androgenetic haploid embryonic stem cells. *Cell*. 2012; 149: p. 605-17.

³⁰⁸ Li W, Shuai L, Wan H, Dong M, Wang M, Sang L, et al. Androgenetic haploid embryonic stem cells produce live transgenic mice. *Nature*. 2012; 490: p. 407-11.

³⁰⁹ Li W, Li X, Li T, Jiang M, Wan H, Luo G, et al. Genetic modification and screening in rat using haploid embryonic stem cells. *Cell Stem Cell*. 2014; 14: p. 404-14.

³¹⁰ Yang H, Liu Z, Ma Y, Zhong C, Yin Q, Zhou C, et al. Generation of haploid embryonic stem cells from *Macaca fascicularis* monkey parthenotes. *Cell Res*. 2013; 23: p. 1187-2000.

Por último, debido a que su contenido genético es equivalente al de las células germinales, los ovocitos de la donante, también podrían utilizarse con propósitos reproductivos.

VI. Limitaciones de las células troncales obtenidas por partenogénesis

Los individuos heterocigotos, que combinan los genes paternos y maternos, pueden poseer alelos relacionados con la producción de tumores que se verían compensados por la existencia de un segundo alelo procedente del otro progenitor que sería normal. Este tipo de mutaciones en uno de los alelos de cada par es relativamente frecuente, aunque no llegan a manifestarse por la razón comentada. En el caso de las células partenogénéticas, no existe un segundo alelo que pudiera compensar un defecto en el alelo mutante, dado que los alelos son idénticos en cada par, pues proceden de la misma célula, el ovocito. Por tanto, el riesgo de que finalmente se manifieste la enfermedad relacionada es mayor. Un ejemplo sería el caso del retinoblastoma hereditario. En esta enfermedad, el bebé nace con una copia defectuosa del gen supresor de tumores Rb1, pero la enfermedad no llega a manifestarse hasta que la segunda copia mute, por ejemplo en la infancia, provocando la aparición de cáncer de retina.

Por lo tanto, la pérdida de heterocigosis a través de la partenogénesis podría provocar la expresión funcional de genes defectuosos³¹¹.

VII. Aspectos bioéticos de la partenogénesis

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 condición humana, pero la polémica está servida. Así

³¹¹ Daughtry B, Mitalipov S. Concise review: parthenote stem cells for regenerative medicine: genetic, epigenetic, and developmental features. *Stem cells translational medicine*. 2014; 3(3): p. 290-8.

pues, Los embriones partenogénéticos humanos actualmente no son capaces de completar la gestación, a menos que se les dé la oportunidad de hacerlo combinándolos con células normales de trofoblasto (el anillo externo de células en un embrión temprano, que en última instancia forma la placenta). Esta incompetencia gestacional (que actualmente no es capaz de revertirse) parece deberse a la falta de "imprinting" de los genes paternos, que dirige el crecimiento normal de la placenta.

VIII. ¿Son los partenotes embriones humanos?

La pregunta que cabe formularse es ¿cómo deben considerarse estos embriones, que contienen una dotación completa de ADN humano pero son incapaces de completar la gestación? ¿Es suficiente que un embrión no sea capaz de desarrollarse hasta el momento del nacimiento para que deje de considerarse un ser humano? Es obvio que no. La diferencia estriba en que en el embrión partenogénético, es su identidad genética la que le impide evolucionar, mientras que un embrión humano obtenido por fecundación posee una constitución genética compatible con su posterior desarrollo y cuando éste no llega a completarse, hay que buscar las causas en anomalías o malformaciones en su genoma, mientras que en el embrión partenogénético estas deficiencias son constitucionales, inscritas en su naturaleza biológica.

De hecho, 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 sean capaces de convertirse en un ser humano³¹². El fallo favorable a la empresa StemCellCorporation (ISCO), se basa en que “para poder ser calificado de *embrión humano*, un óvulo humano no fecundado debe tener necesariamente capacidad intrínseca para convertirse 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.

³¹² Tribunal de Justicia de la Unión Europea. SENTENCIA DEL TRIBUNAL DE JUSTICIA (Gran Sala). 2014 Dec 18. http://static.correofarmaceutico.com/docs/2014/12/18/celulas_madre.pdf.

La reciente obtención de células troncales humanas, similares a las embrionarias pero con dotación cromosómica haploide no presentaría la dificultad manifestada previamente, dado que su genoma dista mucho de constituir un patrimonio genético de la especie humana, por carecer de la mitad de sus cromosomas.

IX. Necesidad de ovocitos

Por otra parte, la necesidad de la obtención de ovocitos de mujeres para fines clínicos o experimentales y la derivación de líneas celulares utilizables en clínica, requiere los conocidos procesos de estimulación ovárica, no exentos de riesgos y efectos secundarios negativos. Entre ellos, problemas renales, infertilidad posterior, e incluso en ocasiones, aunque raras, la muerte³¹³.

La implementación de la partenogénesis como medio de obtención de células troncales para su utilización en medicina regenerativa, provocaría un incremento en la demanda de ovocitos, lo que sometería a las mujeres a un proceso de instrumentalización, al utilizarlas como fuente de material biológico, circunstancia que conlleva connotaciones éticas negativas inaceptables.

X. Alternativas para la obtención de ovocitos

Un trabajo reciente analiza una nueva vía para la obtención de gametos a partir de células troncales³¹⁴. La gametogénesis in vitro (IVG), esto es, la generación de óvulos y espermatozoides a partir de células troncales pluripotentes en el laboratorio, actualmente viable en ratones^{315,316} podría aplicarse en el futuro en seres humanos y promete nuevas posibilidades para los campos de la medicina reproductiva y regenerativa.

³¹³ Georges K. What about the women? Ethical and policy aspects of egg supply for cloning research. *Reproductive Biomedicine MOnline*. 2007; 15: p. 127-33.

³¹⁴ Cohen I, Daley G, Adashi E. Disruptive reproductive technologies. *Sci Trans Med*. 2017; 9(372).

³¹⁵ Zhou Q, Wang MYY, Wang X, Fu R, Wan H, Feng G. Complete meiosis from embryonic stem cell-derived germ cells in vitro. *Cell Stem Cell*. 2016; 18(3): p. 330-40.

³¹⁶ Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, Obata Y, Hirao Y, Hamada N, et al. Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature*. 2016; 539(7628): p. 299-303.

En el caso de la partenogénesis, supondría una fuente prácticamente ilimitada de ovocitos, libre de la necesidad de recurrir a los procesos de hiperestimulación ovárica. Aunque la posibilidad de producir gametos por esta vía, plantea enormes desafíos que requieren un exhaustivo análisis bioético y una adecuada regulación legales.

XI. Alternativas para la obtención de células troncales

Aunque ciertamente la partenogénesis puede presentar ventajas desde el punto de vista ético frente a otros procesos que utilizan embriones humanos o recurren a la transferencia nuclear somática (clonación) para la obtención de células troncales útiles en medicina regenerativa, existen otras vías que no conllevan las dificultades que entraña la manipulación y destrucciones de embriones humanos. Se trata del empleo de células troncales de tejidos adultos que, aunque también tienen ciertas limitaciones técnicas para su uso, como su menor disponibilidad comparativamente con los métodos expuestos, ofrecen grandes posibilidades de aplicación clínica y no presentan dificultades éticas. Análogamente, las células troncales pluripotentes inducidas (iPS) constituyen una alternativa de futuro, cuando se vean superadas las dificultades que esta técnica presenta en la actualidad.³¹⁷

XII. Conclusiones

Los defensores del método partenogenético afirman que puede 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.

³¹⁷ Aznar J, Tudela J. Ten years since the discovery of iPS cells: The current state of their clinical application. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2017; 217(1): p. 30-4.

No sería este el caso, según afirman los partidarios de la partenogénesis, de esta técnica, en la que el partenote no sería considerado como ser humano³¹⁸. No obstante, este extremo sigue siendo objeto de polémica.

Resulta ciertamente difícil que un partenote haploide, con la mitad de cromosomas de un individuo de la especie humana, sea considerado como tal. En este caso, no existirían inconvenientes éticos en su utilización, más allá de las dificultades técnicas que pudieran presentarse en el proceso.

En cuanto al partenote diploide, su contenido genético se asimila mucho más al humano, aunque carece de la impronta paterna, decisiva para su desarrollo embrionario más allá de estadios iniciales. Pero no es argumento suficiente que un embrión no posea capacidad de desarrollarse más allá de una determinada etapa para que se establezca su no pertenencia a la especie humana sin ningún género de dudas.

La aplicación del principio de prudencia para la producción y uso de productos biológicos a partir de partenotes parece indicada, dado que, como se ha expuesto, existen otras alternativas, eficaces y exentas de dificultades éticas, para la obtención de células troncales pluripotentes útiles en medicina regenerativa.

³¹⁸ H F. Can artificial parthenogenesis sidestep ethical pitfalls in human therapeutic cloning? An historical perspective. *J Med Ethics*. 2005; 31: p. 733-5.