

Clonación: Mitos y Realidades

Lino Barañao

Departamento de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas de la UBA y presidente de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica

Recibido:

Recibido en: 20/02/2004

| Aceptado:

Aceptado en: 15/03/2004

Contacto: Lino Barañao - no_disponible

Clonación animal: más cerca de Disney que de Frankenstein

Vayamos ahora al tema que nos compete, la clonación, sus mitos y realidades. Voy a tratar de desactivar alguno de los temores creados por los medios y que se lleven otros nuevos, que antes no habían tenido. Voy a renovar los motivos de preocupación de los lectores ya que con el tiempo uno se acostumbra y pierde el interés

¿Cuál es el efecto más evidente de la clonación? La clonación ha sido un poderoso destructor de dogmas, tanto en la ciencia como en la religión y eso nadie lo suele comentar, así que me voy a referir a eso en particular. Sucintamente la clonación se basa en tomar una célula donante y unirla a un ovocito al cual se le ha sacado el material nuclear original, obteniendo así un embrión sintético. Esta técnica, denominada trasplante nuclear, se conocía desde hace varias décadas, pero se hacía solamente con células embrionarias como donantes. ¿Por qué? Porque se pensaba que solamente las células embrionarias era totipotenciales, es decir que tenían la capacidad de generar todos los tejidos y por lo tanto podían dar origen a un organismo completo. Se creía que a medida que la célula se diferenciaba, para dar por ejemplo neuronas, células musculares, etc., perdía esa potencialidad y adquiría un repertorio cada vez más restringido de posibilidades de cambio hacia otros tejidos. Como esto ocurría sin que las células perdieran ADN debía haber algo que impedía, en forma irreversible, la expresión de determinados genes.

Esto es, usando una analogía informática, como si hubiese programas que no se podían ejecutar nuevamente una vez que se había corrido el programa de desarrollo embrionario. Por lo tanto se asumía que las células de los individuos adultos, diferenciadas, no servían para generar embriones viables y por lo tanto había que partir de células embrionarias.

Esta noción se mantenía más que nada, no porque hubiese una justificación racional, sino porque un prestigioso investigador, Davor Solter, que trabajaba en Ginebra, trató de reproducir las experiencias de otro llamado Karl Illmensee quien había comunicado la clonación de ratones, y no lo logró. Solter, probó cien veces, no lo logró y publicó en "Science" un artículo en el que afirmaba que "la clonación de animales por simple trasplante nuclear es

biológicamente imposible”, con lo cual selló el destino de la clonación por veinte años. Tal como destaca Gina Kolata en su libro “Clone” (1) a partir de esto, ningún investigador serio iba a lograr un subsidio para hacer clonación. Por eso se clonaron primero vacas y ovejas. Porque los que trabajaban en producción de animales, le habían prometido a los productores que iban a clonar su vaca campeona, no le podían decir a las empresas que los financiaban, que un prestigioso científico había afirmado que lo que intentaban hacer era “biológicamente imposible”.

En este punto yo puedo aportar una experiencia personal. En el año 94, presenté un pedido de subsidio a una convocatoria conjunta de la Fundación Antorchas y el British Council para hacer estudios preliminares sobre clonación en bovinos. La contraparte era un grupo desconocido del norte de Escocia, en el Instituto Roslin. Este grupo, liderado por Ian Wilmut y Keith Campbell, estaba trabajando en el trasplante nuclear para hacer clonación en ovejas. Ese subsidio no me fue otorgado, y aparentemente no fue por mis antecedentes (tiempo después obtuve un subsidio similar para trabajar en biología molecular con un grupo alemán) sino porque la temática no parecía tener futuro. De hecho, años después encontré a Keith Campbell, “padre” de la luego famosa oveja, en un congreso y comentó irónicamente “si nos hubiesen dado el subsidio de Antorchas tal vez Dolly hubiese nacido antes”.

La cuestión es que el dogma irrefutable sobre la imposibilidad de clonar a partir de una célula diferenciada fue destrozado por el simple balido de una oveja.

En realidad incluso Campbell y Wilmut, no estaban convencidos de que esto no fuera así. Ellos habían logrado clonar ovejas a partir de células embrionarias y decidieron verificar el dogma (2). El experimento debía demostrar que en términos de producción de embriones viables las células embrionarias eran mejores como donantes que las fetales y éstas que las obtenidas de una oveja adulta, a partir de las cuales no debían producirse resultados positivos. A los efectos de tener resultados concluyentes hicieron un número considerable de intentos, unos trescientos con células embrionarias y otros tantos con células fetales de adulto. Tan convencidos estaban de los resultados negativos a obtener con células de adulto que tomaron simplemente unas células de glándula mamaria que estaban en una congeladora desde hacía años. Pero de trescientos intentos con estas células, uno anduvo. O sea, que técnicamente Dolly, fue un control negativo que falló. Y a partir de allí hubo que reevaluar todo.

Obviamente, antes de descartar el dogma lo que fue cuestionado fue el experimento. Pero luego de descartar todos los posibles artefactos o errores experimentales hubo que aceptar que una célula diferenciada podía dar origen a un organismo completo. Al poco tiempo además, Jean Paul Renard, en Francia, produjo a la vaca “Margueritte” a partir de una célula muscular y en pocos años lo que se había supuesto como imposible ocurría en laboratorios de todo el mundo. Más aún, apareció una nueva revista, “Cloning and Stem Cells” dedicada exclusivamente a publicar experimentos de clonación animal.

Hubo entonces que repensar el tema. Al fin y al cabo ¿cuál es la diferencia entre una cigota (embrión de una célula) y una célula cualquiera? El ADN es el mismo, la diferencia está en que las proteínas que se pegan al ADN y que determinan qué se lee y qué no son distintas. Pero esas proteínas se pegan y se despegan. Si se da suficiente tiempo para que se despeguen y se peguen las otras, se podría intercambiar el ADN de una célula por otra. No es algo irreversible, no se pierde nada, el ADN está igual. Eso, básicamente, es lo que ocurre cuando se hace un trasplante nuclear. Los factores de transcripción que están presentes en la célula donante serán diluidos en el citoplasma del ovocito. Los factores de transcripción del ovocito toman el control, entonces se empieza a leer la información que está codificada en el ADN de la célula donante que ha reemplazado al ADN embrionario.

Esto que es una maravilla desde el punto de vista teórico, y constituye el hallazgo de la biología de las últimas décadas, no guarda proporción con algunas de las primeras aplicaciones de clonación.

Uno de los primeros animales clonados fue un toro cebú, llamado “Chance” que era la atracción de un parque de diversiones en Texas, ya que por su mansedumbre se relacionaba

convenientemente con el público infantil. El toro, entrado en años, se iba a morir y los dueños querían un clon que fuera tan manso como el original. El grupo de Mark Westhusin en la Universidad de Texas A&M aceptó el desafío. Sacaron células de ese toro y como en ese entonces se pensaba que las células podían estar “envejecidas” decidieron obtener una primera serie de embriones clonados a partir de los cuales obtuvieron fetos y de estos obtuvieron células fetales que dieron lugar a una segunda serie de “clones rejuvenecidos”. En el ínterin, cuando habían puesto los primeros embriones de las vacas el toro se murió y la congeladora donde estaban el resto de las células se descongeló. Esto muestra que si los investigadores americanos quieren, pueden igualar las condiciones de trabajo de Argentina.

Finalmente nació “Second Chance”, que es tan manso como el original, no se sabe si porque es clon o porque fue tan mimado desde el nacimiento por su condición única. Como muchos clones éste tuvo una serie de alteraciones tales como hipertiroidismo, hipoinsulinemia, luego se normalizó y vive, según parece en el mismo circo de Texas que tiene un nuevo motivo de atracción.

Otro caso llamativo es el de “Missy” una perrita mestiza, sin nada de particular, salvo que su dueño es un multimillonario tejano, quien previendo cuánto iba a extrañar al animal si éste moría, ofreció tres millones y medio de dólares a quien se la clonara.

A este llamado se presentaron los grupos más prestigiosos. El ganador del concurso fue el propio Westhusin quien inició el “Missyplicity Project” (3) en su universidad. Hasta el momento no se ha logrado clonar perros, debido a que la fisiología reproductiva de la perra no se puede controlar adecuadamente. Lo que sí se han clonado son gatos. “Copy Cat”, si bien la primera de su especie ni siquiera es igual a la original, porque el color del pelo en los gatos está controlado por genes presentes en el cromosoma X, el cual en las hembras se inactiva al azar.

A pesar de su fracaso en clonar perros, el grupo tejano lejos de quebrar, ofreció el servicio de clonar mascotas. “Genetics, Savings and Clone” (4) ofrece el servicio de almacenamiento de muestras congeladas de biopsias de las mascotas, a cambio de un pago anual, hasta que la tecnología permita clonar a la mascota en cuestión, y es un claro ejemplo de éxito comercial en ausencia de producto. A tal punto que existen competidores como “Lazaron Technology” cuyo nombre claramente hace alusión a la vuelta a la vida, clonación mediante.

Una empresa que sí ha logrado producir clones de vacas y toros campeones comercialmente es Cyagra (5). Esta empresa posee la patente originalmente desarrollada por el grupo de la Universidad de Massachusetts, liderado por Jim Robl en la empresa Advanced Cell Technology (ACT) (6). La otra patente sobre clonación es la que desarrolló el grupo del Roslin y luego compró la Geron Corporation en E.E.U.U. La diferencia entre ambas patentes es sutil y se refiere al estado de las células donantes usadas. El grupo del Roslin afirma que es crítico que las células estén arrestadas en el ciclo celular, en la fase denominada G0, mientras que la patente de ACT cubre las experiencias realizadas con células en proliferación.

La aplicación más rentable de la clonación animal, no obstante, es por el momento la producción de animales transgénicos. En este caso lo que se hace es introducir un gen en los cultivos celulares iniciales. Luego se seleccionan las células que lo han incorporado mediante un gen marcador de resistencia a antibióticos y a partir de las células positivas se hace el trasplante nuclear para obtener embriones. De esta forma se garantiza que prácticamente todos los animales nacidos poseen el transgen. En el método anteriormente utilizado para la producción de animales transgénicos, consistente en la microinyección de embriones de una célula, tan sólo el 1% de los animales nacidos era transgénico. Esto implicaba un alto costo en el mantenimiento de hembras receptoras que finalmente producían animales no modificados.

¿Por qué hacer animales transgénicos? Uno de los motivos es la producción de proteínas de interés farmacéutico en la leche. Algunos de los animales de granja han sido criados para producir gran cantidad de proteínas en su leche. Si uno obtiene un animal que produzca una proteína de la leche, en la cantidad que se producen las otras proteínas, dos, tres gramos por litro, haciendo los cálculos se ve, por ejemplo, que para abastecer al mercado

mundial de factor VIII de coagulación para el tratamiento de hemofilia, nos hacen falta 2 vacas o 10 ovejas. En forma similar, para alfa1-antitripsina, se requieren treinta y tres mil ovejas, mientras que para el factor IX sólo hacen falta trece ovejas. Para ciertas proteínas como la albúmina que se usan también para producir sustitutos de sangre libre de contaminación por virus, se requieren varias toneladas anuales, lo cuál tampoco es inaccesible dado que una vaca puede producir hasta 80 kg por año de la proteína deseada

El mercado de estas proteínas, de varios cientos de millones de dólares para cada una, sumada a la capacidad de producción tan grande de estos animales hace que los mismos sean tremendamente valiosos.

De hecho puede hacerse la siguiente consideración hipotética: supongamos que alguien le viene a ofrecer una gallina que pone huevos de oro y una vaca transgénica que produce 2 g de activador tisular de plasminógeno por litro de leche, ¿qué comprarían? Haciendo un pequeño cálculo, un huevo de oro pesa más o menos un kilo trescientos y al valor del dólar son unos quince mil dólares por día. Es una entrada importante. Ahora, tomemos la vaca que produce dos gramos por litro de activador de plasminógeno. El valor del mercado de este producto es hoy de unos diez mil dólares el gramo, o sea que está produciendo veinte mil dólares por litro, produce treinta litros por día, produce seiscientos mil dólares por día. Esto indica claramente que la opción más conveniente es la vaca.

Obviamente en esto hay una falacia. El precio del oro no variará sustancialmente si hay una gallina que ponga huevos de ese metal mientras que en el momento que haya una vaca que produzca estas cantidades, el precio del activador de plasminógeno bajaría notablemente. Así y todo el beneficio general producido por la vaca en cuestión sería importante porque permitiría a cualquier afectado por un infarto de miocardio el recibir, a bajo costo, un tratamiento que, aplicado dentro de las dos horas, reduce notablemente el riesgo de muerte. El impacto positivo de la gallina se restringiría al bienestar de su dueño.

Clonación humana: un negocio mediático

Cuando se habla del peligro de la clonación, en lo que uno piensa no es en tiernas terneras productoras de fármacos sino en seres humanos clonados.

La clonación humana parecía inminente cuando pocos meses después del nacimiento de Dolly, el centro de primates de Oregon produjo a Neti (Nuclear Embryo Transfer Individual) y Ditto (Idem, en inglés). Estos, sin embargo siguen siendo los dos únicos monos que nacieron por trasplante nuclear y ni siquiera son clones entre sí ya que cada uno provino de células derivadas de embriones distintos.

No obstante, la fotografía de estos monitos recién nacidos evocó en la opinión pública imágenes terribles. Inmediatamente los medios salieron a anunciar que iba a haber ejércitos de clones para misiones suicidas, o para ser sometidos a condiciones inhumanas de trabajo. Eso no resiste el menor análisis económico, por el sencillo hecho de que la gente reproducida sexualmente es mucho más barata. Producir un clon de vaca sale diecisiete mil dólares, un clon humano, en el caso de que eventualmente pudiese lograrse, costaría cientos de miles. No es lógico pensar que aún el más obtuso de los dictadores pudiese pensar en gastar cientos de miles de dólares para crear individuos que pudiesen ser sacrificados años más tarde. Aunque este argumento puede resultar extremadamente cínico, en la práctica son los condicionantes económicos y no los morales lo que determina la aplicación de una dada tecnología.

Por otra parte, en este caso, como en las otras aplicaciones propuestas en los medios, tales como la producción de trabajadores para ser sometidos a condiciones infrahumanas de trabajo, lo de individuos como donantes involuntarios de órganos, lo condenable éticamente, no es la clonación sino, lo que se quiere hacer con los clones.

Estas prácticas contrarias a la ética se aplican hoy en día a cientos de miles de seres humanos sin que se oigan reclamos comparables a los que ha evocado la clonación.

¿Cuál es entonces el peligro de la clonación reproductiva en seres humanos?

El embriólogo Lee Silver (7) plantea un escenario que luce mucho menos inquietante que los mencionados anteriormente. Este autor propone como alternativa más probable para la eventual aplicación de la clonación a seres humanos, de aquí a algo más de veinte años, la de una clientela restringida por ejemplo a mujeres de alto poder adquisitivo, que no hayan encontrado su pareja ideal, deseen ser madres y no quieran recurrir a un banco de esperma o a los servicios de su guardaespaldas o su “personal trainer” para lograr este objetivo. Estas mujeres irían a alguna clínica alejada de los circuitos habituales y volverían luego embarazadas y darían más tarde a luz a una criatura que se desarrollaría y luciría sorprendentemente parecida a su madre. Claro que nunca dirían que esas criaturas son clones para evitar el daño psicológico que les produciría su eventual discriminación por su inusual forma de concepción. Esto puede parecer extraño pero básicamente no es distinto de lo que actualmente ocurre con numerosas mujeres del ambiente artístico que incluso promocionan su calidad de madres solteras. Si el problema es la ausencia de una figura paterna claramente esto no es culpa de la clonación.

Por otra parte, la clonación nunca va a ser una práctica de uso masivo, no va a influir la biología y sobre todo porque el negocio mayor de la clonación no es producir vacas clonadas, no es producir animales transgénicos sino vender diarios y revistas. La clonación es un negocio mediático, y los principales beneficiarios son los dueños de las cadenas y multimedia. Por eso la clonación humana aparece periódicamente como algo inminente. Porque se vende todo cada vez que aparece esa novedad. Yo sospecho además que personajes como Antinori, o la secta de los Raelianos no son totalmente ajenos a este negocio.

Clonación terapéutica: un banco de repuestos propios

Un tema más serio, y con reales posibilidades de aplicación médica, es la denominada clonación terapéutica.

Todo surge a partir de los trabajos de dos grupos americanos quienes demostraron independientemente, que tanto células provenientes de embriones tempranos como de tejido fetal humano eran capaces de diferenciarse dando origen a distintos tipos celulares. Esto aceleró notablemente las perspectivas de usar células stem (8) como terapia para reemplazar tejidos dañados. Las patentes relativas al uso de células embrionarias y fetales fueron adquiridas por la Geron Corporation, compañía que ya venía financiando estos estudios. De hecho la legislación americana prohíbe el uso de fondos federales para investigaciones sobre tejido embrionario, con lo cual estos estudios sólo podían hacerse en el ámbito privado. Sin embargo, luego de analizar las posibilidades terapéuticas de estas células, el Comité Asesor de Bioética del entonces Presidente Clinton sugirió revisar esta prohibición.

El uso de tejidos embrionarios y fetales reavivó el debate sobre el estatus del embrión y el comienzo de la vida humana. Sin embargo ahora se produjo un cambio sustancial en las partes interesadas. Hasta este momento el debate se limitaba a los grupos “pro choice” que propugnaban la despenalización del aborto y los grupos “pro vida” que asignan el valor de persona humana al embrión desde la concepción.

A estos dos grupos se suman ahora los enfermos que podrían beneficiarse con el uso de terapias derivadas de células embrionarias, uno de cuyos voceros es el actor Christopher Reeve, conocido por haber encarnado a Superman. Este nuevo punto de vista se evidenció

recientemente en la actitud de un senador republicano, conocido por su decidida posición antiabortista, quien sin embargo se rehusó a prohibir las investigaciones sobre células embrionarias humanas basado en el hecho de que las mismas podrían usarse para curar la enfermedad de Parkinson, que había hecho estragos en su familia.

El uso de tejidos embrionarios para terapias está sujeto a las mismas limitaciones en cuanto a histocompatibilidad que cualquier trasplante. Por lo tanto la implementación efectiva de este tipo de tratamiento exigiría el mantenimiento de bancos de células para abastecer a todos los potenciales pacientes. Esta limitación se vería superada mediante el uso de la clonación terapéutica.

Este método, se basa en la propiedad del citoplasma del ovocito de reprogramar el núcleo de células somáticas, como en el caso de la clonación. Sólo que en este caso el “embrión sintético” resultante del trasplante nuclear de una célula del paciente a un ovocito donado, se usaría para producir cultivos celulares los cuales, mediante el agregado de factores de crecimiento y matrices celulares adecuadas se orientarían a la producción de células precursoras del tejido dañado, como por ejemplo hepatocitos, piel, glándulas de secreción interna, etc. Dado que se trata de tejido del mismo paciente no existe problema de rechazo.

Esta técnica se limitaría en principio a tejidos blandos, ya que no se cuenta todavía con métodos que permitan crear una estructura espacial compleja, como por ejemplo un corazón. Sin embargo tal vez no sea necesario recrear un órgano entero. Experiencias preliminares realizadas en ratones mostraron la posibilidad de generar precursores de cardiomiocitos, que se integraban eficazmente al tejido cardíaco. Esto permitiría reemplazar parcialmente el tejido afectado por un infarto sin necesidad de recurrir a un recambio del órgano.

La clonación terapéutica podría ser además de extrema utilidad en trastornos endocrinológicos. Hace unos años se comprobó que era posible restaurar una glándula adrenal funcional a un ratón al cual se implantaron células adrenales bovinas. No es demasiado aventurado pensar en la posibilidad de curar una deficiencia genética en enzimas esteroidogénicas por ejemplo, produciendo células embrionarias mediante clonación terapéutica y luego efectuando una terapia génica de las mismas, con un gen normal, previo a la reimplantación en el paciente. Incluso casos de esterilidad actualmente irreversibles podían ser curados mediante la generación “In vitro” de células haploides que funcionarían como gametas.

Los problemas éticos planteados por la clonación terapéutica son de índole diferente a los asociados a la clonación reproductiva. En primer lugar el estatus del producto de la fusión de una célula somática del paciente con un ovocito donado no está claro. Si bien podría suponerse que se trata de un embrión dicho estatus sólo podría comprobarse implantándolo en un útero y verificando su viabilidad. Pero este tipo de experiencia ha sido unánimemente condenada. Si por el contrario, este embrión sintético no es viable como tal, su uso no revestiría condicionamientos distintos de los de cualquier otro tipo celular del paciente.

Por otra parte, los grupos más conservadores han defendido históricamente a la fecundación como el instante en el cual comienza la vida humana. En el caso del embrión sintético dicho fenómeno no se ha producido. Más aún, este embrión sintético no posee una identidad genética diferente a la del paciente. ¿Puede entonces asignársele el estatus de nueva vida humana?

Como si esto fuera poco, la empresa ACT ha propuesto como alternativa el uso de ovocitos bovinos como recipientes para el trasplante nuclear usando células humanas como donantes. En este caso el producto de esta fusión poseería ciertos genes mitocondriales bovinos y su estatus sería aún más incierto. Más recientemente un grupo en Asia reportó la fusión de células humanas con ovocitos de conejo, reavivando los fantasmas de “quimeras” y por consiguiente las ventas de los medios.

Este tipo de dilema podría permanecer en el terreno de la retórica de resultar exitosas dos vías de investigación diferentes. La primera de ellas es la que tiene como fin identificar y aislar

eficazmente células *stem* en individuos adultos. Esta línea se vió alentada por ciertos reportes que documentaban, en animales adultos, la existencia de células indiferenciadas, con capacidad de repoblar distintos tipos celulares. El uso de dichas células no implicaría ningún problema ético por cuanto haría innecesario el uso de embriones. No obstante, de existir realmente en los seres humanos, dichas células se encontrarían en tan bajas cantidades que su uso terapéutico es problemático.

La segunda aproximación es la encarada por un proyecto conjunto entre la Geron Corporation y Celera. El objetivo del emprendimiento conjunto entre Geron y Celera es la identificación de las proteínas presentes en el ovocito, responsables de la reprogramación nuclear. En caso de que lo logren estas empresas dispondrían de una mezcla de proteínas tales que, inyectadas en una célula cualquiera la convirtieran en una célula embrionaria totipotencial, la cual podría ser luego orientada hacia la diferenciación en un tejido en particular.

Si bien parecería que esta opción supone un alivio de los problemas éticos, en realidad entraña una trampa filosófica. Tarde o temprano se identificarán todas las proteínas que se expresan diferencialmente en un ovocito maduro. Por lo tanto será posible “sintetizar” un ovocito a partir de cualquier tipo celular, el cual luego de fusionarse con una célula somática dará origen a un embrión, eventualmente viable. Si asumimos que el producto de la fecundación tiene un estatus comparable al de un ser humano, en la experiencia anterior habríamos sintetizado un nuevo ser.

Evidentemente la filosofía y las religiones tienen mucho que elaborar a fin de que podamos analizar estos problemas desde una perspectiva adecuada.

[1] Kolata, G. “Clone. The road to Dolly, and the path ahead”, William Morrow and Company, Inc. New York, 1998.

[2] Willmut, I, Campbell, K. y Tudge, C. “The second creation. Dolly and the age of biological control”. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 2000.

[3] <http://www.missyplicity.com/>

[4] <http://www.savingsandclone.com/>

[5] <http://www.cyagra.com>

[6] <http://www.advancedcell.com/>

[7] Silver, L.M. Remaking of Eden. Cloning and beyond in a Brave New World. Avon Books, New York, 1997.

[8] Stem cells: revisiones a cargo de varios autores en Science 287: 1417-1445, 2000

* El autor es investigador del Conicet, Profesor Asociado del Departamento de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas de la UBA y presidente de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica.

Este texto es un extracto del capítulo “ADN, Episodio II: El ataque de los clones” correspondiente del Libro “Ciclo de Pensamiento. ADN: Las Bodas de Oro. Alberto Díaz Editor. UN Quilmes (de próxima aparición).

Química Viva

ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista Química Viva

Volumen 3, Número 1, Abril de 2004

ID artículo: F1026

DOI: no disponible

[Versión online](#)