

QUIMERAS MACACO-HUMANAS: ASPECTOS CIENTÍFICOS Y CONSIDERACIONES

BIOÉTICAS MACAQUE-HUMAN CHIMERAS: SCIENTIFIC ASPECTS AND BIOETHICAL REFLECTIONS

Juan-Ramón Lacadena

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia del Instituto de España

corresponding author: jrlgbucm@bio.ucm.es

COMENTARIO

RESUMEN

Se describe la obtención de embriones quiméricos macaco-humanos por Izpisua y colaboradores (2021) mediante la inyección de células troncales pluripotentes humanas en blastocistos de macaco cultivados *ex vivo* y se analiza el destino de las líneas celulares humanas en su desarrollo posterior hasta el día 19 después de la fecundación. Se hace una reflexión bioética sobre la relación científica en general y sobre dicha investigación en particular.

ABSTRACT

The obtention by Izpisua and collaborators (2021) of macaque-human chimeric embryos by microinjection of human pluripotent stem cells into early blastocysts of cynomolgus monkey is described. They studied the competency of human pluripotent stem cells in macaque embryos cultured ex vivo until 19 days post-fertilization. A reflection on these experiments is made from the bioethical point of view.

Palabras Clave:

Quimera

Embrión quimérico macaco-humano
Células troncales pluripotentes humanas
Cultivo embrionario *ex vivo*
Bioética

Keywords:

Chimera

Macaque - human chimeric embryo
Human pluripotent stem cells
Ex vivo embryo culture
Bioethics



1. ASPECTOS CIENTÍFICOS

Etimológicamente, el diccionario de la Real Academia Española de la Lengua (2020) define *quimera* como “aquello que se propone a la imaginación como posible o verdadero, no siéndolo” cuyo origen en la mitología clásica es un “monstruo imaginario que vomitaba llamas y tenía cabeza de león, vientre de cabra y cola de dragón”.

Desde el punto de vista genético, por quimera se entiende el organismo que contiene células, tejidos u órganos de diferente constitución genética (genotipo) procedentes de individuos distintos por fusión embrionaria o por transferencia de células, tejidos u órganos.

Las *quimeras* pueden ser intraespecíficas o interespecíficas. Por ejemplo, una persona con un trasplante de órganos (riñón, pulmón, hígado, etc.) o un injerto de tejidos es una quimera intraespecífica y una persona a la que le han colocado una válvula cardiaca de cerdo es una quimera interespecífica.

No hay que confundir las quimeras con los híbridos originados por reproducción sexual ni con los mosaicos genéticos producidos por mutación o recombinación somáticas. A mí me resulta sorprendente que una revista tan prestigiosa como *Nature* (1) haya utilizado el término *hybrid* en vez de *chimaera* o *chimaeric* en un comentario editorial sobre el trabajo recientemente publicado por Izpisua y colaboradores (2). En mi opinión, hay que ser muy preciso en la utilización de los términos correctos.

El pasado día 15 de abril se publicó en la revista *Cell* un artículo del grupo de investigación coordinado por el Dr. Juan Carlos Izpisua Belmonte, Académico de Honor de esta Real Academia Nacional de Farmacia desde 2016. Firman el artículo 24 científicos pertenecientes a varios centros de investigación diferentes: State Key Laboratory of Primate Biomedical Research (China), Salk Institute for Biological Studies, La Jolla (USA) y Universidad Católica San Antonio de Murcia (España). La investigación trata de la introducción de células troncales pluripotentes humanas (hPSC) en embriones de macacos (*Macaca fascicularis*) en fase de blastocistos con objeto de estudiar la capacidad de supervivencia de las células humanas en el embrión de macaco con vistas a una posible futura utilización de esta técnica para aplicaciones en la Medicina regenerativa, llegando hipotéticamente al trasplante de órganos.

La técnica utilizada, que había sido desarrollada en años anteriores (3,4), permite cultivar *ex vivo* embriones de primates (y embriones humanos también, aunque no es éste el caso) hasta la fase de gástrula, para ello se elimina la zona pelúcida de manera que el blastocisto desnudo puede adherirse a la placa de cultivo

para su ulterior desarrollo, permitiendo seguir la pista de las células troncales pluripotentes humanas reprogramadas (“*extended*”, hEPSC). Así, 6 días después de la fecundación (dpf) inyectaron 132 embriones con hEPSCs de los que 91 permanecieron vivos a los 11 dpf, descendiendo a 12 a los 17 dpf y quedando solamente 3 el día 19 dpf. Las células troncales pluripotentes humanas (hPSC) son capaces de renovarse ilimitadamente en cultivo y generar cualquier tipo de célula adulta. En su estudio, Izpisua y colaboradores observaron que las células troncales pluripotentes humanas reprogramadas (hEPSC) proliferaron dentro del embrión, generando varias líneas celulares que se integraron en la masa celular interna (ICM) de embriones de macaco en fase de blastocisto tardío, contribuyendo tanto a líneas celulares embrionarias como extraembrionarias en fases de peri-implantación y de post-implantación temprana.

También descubrieron sucesos de señalización que indican una comunicación interespecífica que puede ayudar a conformar un patrón de desarrollo único de las células humanas y de macaco en el embrión quimérico. Añaden los autores, además, que estos resultados pueden ayudar a comprender mejor el desarrollo humano temprano y la evolución de los primates y a desarrollar estrategias para mejorar el quimerismo humano en especies evolutivamente distantes.

A partir del día 13 post-fecundación (dpf), las células tendían a agruparse juntas y separarse de la capa EPI (epiblasto) del mono. Estas células humanas parecían diferenciarse en células de gástrula. Las células hEPSCs mostraban una razonable contribución al epiblasto con una contribución máxima del 7,08% el día 15 dpf y algo menor al hipoblasto, alcanzado un máximo del 4,96% el día 19 dpf. Sin embargo, la contribución al trofoectodermo en embriones peri- y post-implantatorios fue limitada. Se estima que a los 19 días después de la fecundación los embriones quiméricos tienen unas 10.000 células con un máximo de un 7% de células humanas. Para analizar el patrón de desarrollo de los embriones quiméricos, se hicieron análisis de secuenciación de ARN en simples células (scRNA-seq), permitiendo estudiar el perfil de los transcriptomas de 227 células humanas y 302 células de macaco en diferentes etapas del desarrollo entre los días 9 y 17 dpf.

Como antecedentes a la investigación actual, cabe indicar que el Dr. Izpisua Belmonte y colaboradores ya habían obtenido quimeras interespecíficas (ratón-rata, cerdo-humano, vaca-humano) en los años 2016 y 2017 (5, 6). La técnica general consiste en introducir mediante microinyección en embriones en fase de blastocisto de una especie células troncales pluripotentes de la otra especie. Así, obtuvieron embriones quiméricos de cerdo con células humanas con la idea de comprobar si era posible obtener



cerdos adultos con un órgano humano apto para ser utilizado como trasplante. Para ello, copiando el modelo que habían obtenido ya en quimeras de ratón y rata, en el que a un blastocisto de ratón portador de una mutación que le impedía formar el páncreas se le inyectaron células troncales pluripotentes de rata, obtuvieron ratones quiméricos viables con páncreas de rata. Copiando el modelo, se pro hitrataba ahora de obtener embriones de cerdo portadores de una mutación que les impidiera formar el páncreas a los que se les introducía las células pluripotentes humanas con la esperanza de que alguna de ellas diera lugar al desarrollo del páncreas humano en el cerdo quimérico. Sin embargo, quizá debido a la distancia evolutiva de las especies en juego (cerdo y humano), el intento fracasó por la baja proporción de células humanas en el embrión quimérico (1 por cada 100.000). Por ello decidieron intentar algo semejante pero utilizando una especie evolutivamente más próxima a la especie humana: el macaco (*Macaca fascicularis*). Así, obtuvieron los 132 embriones antes mencionados con 110 células cada uno a los que añadían 25 células troncales pluripotentes humanas reprogramadas (hEPSC).

Aquí saltaron las alarmas: una cosa es obtener embriones quiméricos de cerdo con células humanas que después en el desarrollo pudieran dar lugar a tejidos u órganos humanos, y otra es que el embrión quimérico fuera de macacos o, quién sabe si más adelante, fuera de chimpancé, orangután o gorila. ¿Es ciencia-ficción? Para mí, sí lo es, pero en cualquier caso, el debate ético está servido.

2. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dada su proximidad evolutiva, desde hace mucho tiempo se ha planteado la posibilidad de unir los patrimonios genéticos de la especie humana y de alguna especie de primate o de simio. Así, el zoólogo Iliá Ivánovich Ivanov, en los años veinte del siglo pasado, se propuso obtener híbridos de chimpancé y humano mediante inseminación artificial en África de mujeres con espermatozoides de mono. Afortunadamente, por circunstancias diversas, no pudo llevar a cabo su propósito.

Pierre Savatier y colaboradores, de la Universidad de Lyon, publicaron hace pocos meses un intento de crear embriones quiméricos de macaco y humano, llegando a obtener a los 7 días estructuras embrionarias de mono de unas 250 células con un máximo de 10 células humanas (7). En este trabajo participó el Dr. Manuel Serrano del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRBB).

Hagamos unas reflexiones éticas básicas utilizando algún aforismo, definido por la RAE (2020) como una “*máxima o senten-*

cia que se propone como pauta en alguna ciencia o arte”. En lo que sigue utilizaré las reflexiones sobre “Ciencia y Ética” que hice en una ocasión anterior (8).

En relación con la ética de la investigación hay que considerar que todos aceptamos que “*la libertad de pensamiento y la libertad de expresión son sagradas y de ellas deriva la libertad de investigación*”.

Cuando se dice que “*la Ciencia es imparable*” debemos tener en cuenta que tiene un doble significado: bien que “el progreso científico es continuo” o bien que “los científicos no están dispuestos a parar”, lo cual puede implicar problemas bioéticos.

La realidad nos dice que “*tratar de detener el progreso científico es como querer poner puertas al campo*”; es decir, imposible porque “*todo lo que se pueda hacer se hará*” o, en términos de imperativo tecnológico, “*todo lo que se puede hacer, hay que hacerlo*”. En cualquier caso, debe tenerse en cuenta en el debate bioético que “*no todo lo que es técnicamente posible, puede que sea éticamente deseable*”, que “el fin no justifica los medios” y que “cuando no se podía hacer, era fácil plantearse si no debería hacerse”.

En relación con el imperativo tecnológico antes mencionado (“*todo lo que se pueda hacer, hay que hacerlo*”), me parece interesante recoger aquí las palabras de Hans Jonas en su obra *El Principio de Responsabilidad. Ensayo de una ética para la civilización tecnológica* (1979).

“La tesis de partida de este libro es que la promesa de la técnica moderna se ha convertido en una amenaza, o que la amenaza ha quedado indisolublemente asociada a la promesa... Lo que hoy puede hacer el hombre —y después, en el ejercicio insoslayable de ese poder, tiene que seguir haciendo— carece de parangón en la experiencia pasada”. No es lo mismo investigar con células somáticas, tejidos u órganos que investigar con embriones. No obstante, en este caso, hay que señalar que en esta investigación no se trata de embriones humanos con células de mono sino de embriones de mono con células humanas. En cualquier caso, el peligro hipotético está en que al introducir las células troncales pluripotentes humanas con capacidad de originar cualquier tejido u órgano podemos preguntarnos, en un alarde de ciencia-ficción, qué ocurriría si se llegara a obtener en la investigación un ser no humano con cerebro humano: algo así como la película *El planeta de los simios* que protagonizó Charlton Heston. Ante esta posibilidad, el Dr. Izpisua asegura que existen tecnologías para evitar que se formen neuronas humanas en el cerebro animal. Dice también el Dr. Izpisua que con su investigación no se pretende obtener embriones quiméricos con el propósito de lograr adultos



quiméricos animal-humano, sino simplemente, descubrir los procesos que facilitan la comunicación cruzada interespecífica entre las células durante el desarrollo de los embriones quiméricos, así como comprender mejor el desarrollo temprano humano y la evolución de los primates.

La Sociedad Internacional para la Investigación con Células Troncales (ISSCR) va a hacer públicas unas nuevas directrices revisadas. En 2015, los NIH de los Estados Unidos anunciaron una moratoria sobre la financiación con fondos federales de la investigación con embriones quiméricos animal-humano. Sin embargo, en 2016, se propuso levantar la suspensión restringiendo la prohibición a quimeras creadas después de la gastrulación, cuando empieza la formación del sistema nervioso. Más de cuatro años después, la prohibición sigue vigente.

Por su parte, Japón aprobó en 2019 los primeros experimentos con embriones quiméricos animal-humano. Como dicen los aforismos anteriormente citados, *"la Ciencia es imparable"* porque *"no se puede poner puertas al campo"* ya que *"todo lo que se pueda hacer, se hará"*. Recojo a continuación algunos comentarios recogidos en la prensa española:

El profesor Federico Montalvo, Presidente del Comité de Bioética de España, opina que "el objetivo actual es digno de aplauso, pero quizá habría que plantearse también si se puede utilizar para otros fines, como crear una especie de sujeto intermedio. El riesgo es abrir un camino que puedan recorrer otras personas". Se trata del peligro de la "pendiente resbaladiza" (*slippery slope*) con que tantas veces se argumenta en el debate bioético.

Carlos Romeo Casabona, catedrático de Derecho Penal en la Universidad del País Vasco, miembro del Comité de Bioética de España y único miembro español del Comité de Ética Científica que asesora a la Presidenta de la Comunidad Europea Ursula von der Leyen, no ve problema alguno en esta fase de investigación y diciendo que "no tengo reproche ético alguno y no hay base alguna para que estos experimentos deban estar perseguidos legalmente". Además, refiriéndose al "test del hámster" que se utilizaba en los años setenta del siglo pasado para evaluar la fertilidad masculina fecundando óvulos de hámster con espermatozoides humanos, decía que "se fecunda un animal con gametos humanos y nadie se escandalizaba". No es lo mismo, evidentemente, que la obtención de embriones quiméricos mono-humanos, pero como analogía puede sernos útil para reflexionar.

Manuel Serrano, investigador del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRBB), opina que "científicamente no hay nada revolucionario en este trabajo porque quimeras humanas con ratón, cerdo vaca y mono ya se han hecho" aunque añade que

"hay una mejora técnica importante y esto tiene mérito científico". Desde el punto de vista ético de la investigación, el Dr. Serrano dice que "muchos investigadores están pidiendo que se amplíe el margen de los 14 días" y reconoce que "muchas veces la investigación va por delante de la regulación ética" aunque "los científicos queremos que haya regulaciones éticas, no queremos estar en un vacío legal" y finaliza asegurando que "estos embriones fracasan porque los macacos y los humanos no somos lo suficientemente próximos". La cuestión ética que queda en el aire es ¿y si la investigación se hace con alguno de los grandes simios: chimpancé, gorila u orangután?

Alfonso Martínez Arias, biólogo por la Universidad Complutense y actualmente en la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona después de haber estado muchos años en la Universidad de Cambridge, es muy crítico con el trabajo en cuestión: "era innecesario abrir la caja de Pandora" y considera esta investigación "de dudosa ética", añadiendo que "este tipo de experimentos puede generar miedos injustificados en la sociedad y poner en peligro el trabajo de otros científicos que están intentando crear un marco ético y legal para investigaciones relacionadas".

En mi opinión, aunque en el caso de la experimentación realizada por Izpisua y colaboradores no se trata, insisto una vez más, de embriones humanos quiméricos con células de mono sino de embriones de mono quiméricos con células humanas, no está de más recordar que la ley española 14/2006 sobre Técnicas de reproducción humana asistida considera infracciones muy graves "permitir el desarrollo in vitro de los preembriones más allá del límite de 14 días siguientes a la fecundación del ovocito, descontando de ese tiempo el que pudieran haber estado criopreservados". Por guardar cierta analogía, podemos señalar que, en el caso que nos ocupa, los embriones de mono quiméricos llegaron a ser cultivados ex vivo hasta los 19 y 20 días. También la ley 14/2006 considera infracción muy grave "la práctica de cualquier técnica no incluida en el anexo ni autorizada como técnica experimental en los términos previstos en el artículo 2" por lo que la producción de quimeras que incluyan material genético humano queda prohibido.

Por otro lado, la ley 14/2007 de Investigación biomédica, en su artículo 33, apartado 1, "prohíbe la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación".

Como he señalado anteriormente, una de las instituciones implicadas en esta investigación es la Universidad Católica San Antonio de Murcia (España) que es una universidad privada fundada en 1996 por José Luis Mendoza Pérez y propiedad de la Fundación Universitaria San Antonio. Fue erigida canónicamente en 1996 de



conformidad con el artículo 3.3 de la Constitución Apostólica *Ex Corde Ecclesiae* del papa Juan Pablo II de 15 de agosto de 1990. Investigadores de esta universidad participaron previamente en trabajos sobre *quimeras* cerdo-humano. Sin deseo alguno de polemizar, me llama la atención la participación de esta universidad en un tema de investigación tan comprometido éticamente como puede ser el de los embriones quiméricos macaco-humano.

3. REFERENCIAS

1. Subbaraman N. First monkey-human embryos reignite debate over hybrid animals. *Nature News* 2021; (15 april 2021).
2. Tan T, Wu J, Si Ch, Dai S, Zhang Y, Sun N, Zhang E, Shao H, Si, W, Yang P, Wang H, Chen Z, Zhu R, Kang Y, Hernández-Benítez R, Martínez Martínez LI, Núñez Delicado E, Travis Berggren W, Schwarz M, Ai Z, Li T, Rodríguez Esteban C, Ji W, E Izpisua Belmonte JC. Chimeric contribution of human extended pluripotent stem cells to monkey embryos ex vivo. *Cell* 2021; 184: 2020-2032.
3. Ma H, Zhai J, Wan H, Jiang X, Wang X, Wang I, Xiang Y, He X, Zhao Z.A, Zhao B, et al. *In vitro* cultura of cynomologus monkey embryos beyond early gastrulation. *Science* 2021; 366, eaax7890.
4. Niu Y, Sun N, Li C, Lei, Y, Huang Z, Wu J, Si C, Dai X, Liu C, Wei J., et al. Dissecting primate early post-implantation development using long-term *in vitro* embryo cultura. *Science* 2019; 366, eaaw5754.
5. Wu J, Greely HT, Jaenish R, Nakauchi H, Rossant J, E Belmonte JC. Stem cells and interspecies chimeras. *Nature* 2016; 540: 51-59.
6. Wu J, Platero-Luengo A, Sakurai M, Sugawara A, Gil MA, Yamauchi T, Suzuki K, Bogliotti YS, Cuello C, Morales Valencia, M, Izpisua Belmonte, JC. Interspecies chimerism with mammalian pluripotent stem cells. *Cell* 2017; 168: 473-486.
7. Aksoy I, . . . Serrano M, Afanassif M, Savatier P. Primate naïve pluripotent stem cells stall in the G1 phase of the cell cycle and differentiate prematurely during embryo colonization. *Stem Cell Reports* 2020; doi: 10.1016/j.stemcr.2020.12.004.
8. Lacadena JR. Bioética y Ciencia. En: Pasado, presente y futuro de la Bioética española (Javier de la Torre, Ed.) Universidad Pontificia Comillas, Madrid. 2011; pp. 205-231.

