

**CONGRESO DE LA UNION  
CAMARA DE DIPUTADOS**

**FORO CONSULTIVO CIENTIFICO Y TECNOLOGICO**

---

**SEMINARIO DE CLONACION Y CELULAS TRONCALES**

---

**Importancia y potencial terapéutico de la investigación con células  
troncales embrionarias humanas**

**Ricardo Tapia  
Investigador Emérito  
Instituto de Fisiología Celular  
Universidad Nacional Autónoma de México**

**Academia Mexicana de Ciencias  
Colegio de Bioética**

# ALGUNAS APLICACIONES POTENCIALES DE LA CLONACION TERAPEUTICA

---

## ENFERMEDAD

## CELULAS DE TRANSPLANTE

---

Enfermedad de Alzheimer

Neuronas

Enfermedad de Parkinson

Neuronas

Enfermedad de Huntington

Neuronas

Esclerosis múltiple

Oligodendrocitos

Epilepsia

Neuronas

Esclerosis lateral amiotrófica

Neuronas motoras

Lesiones de la médula spinal

Neuronas

Embolias cerebrales

Neuronas

Diabetes

Células b de los islotes pancreáticos

Infartos del corazón

Cardiomiocitos

Distrofia muscular

Células musculares

Enfermedades del hígado (cirrosis)

Hepatocitos

Enfermedades renales

Células renales

Leucemia

Células hematopoyéticas

Quemaduras

Células de la piel

Osteoartritis

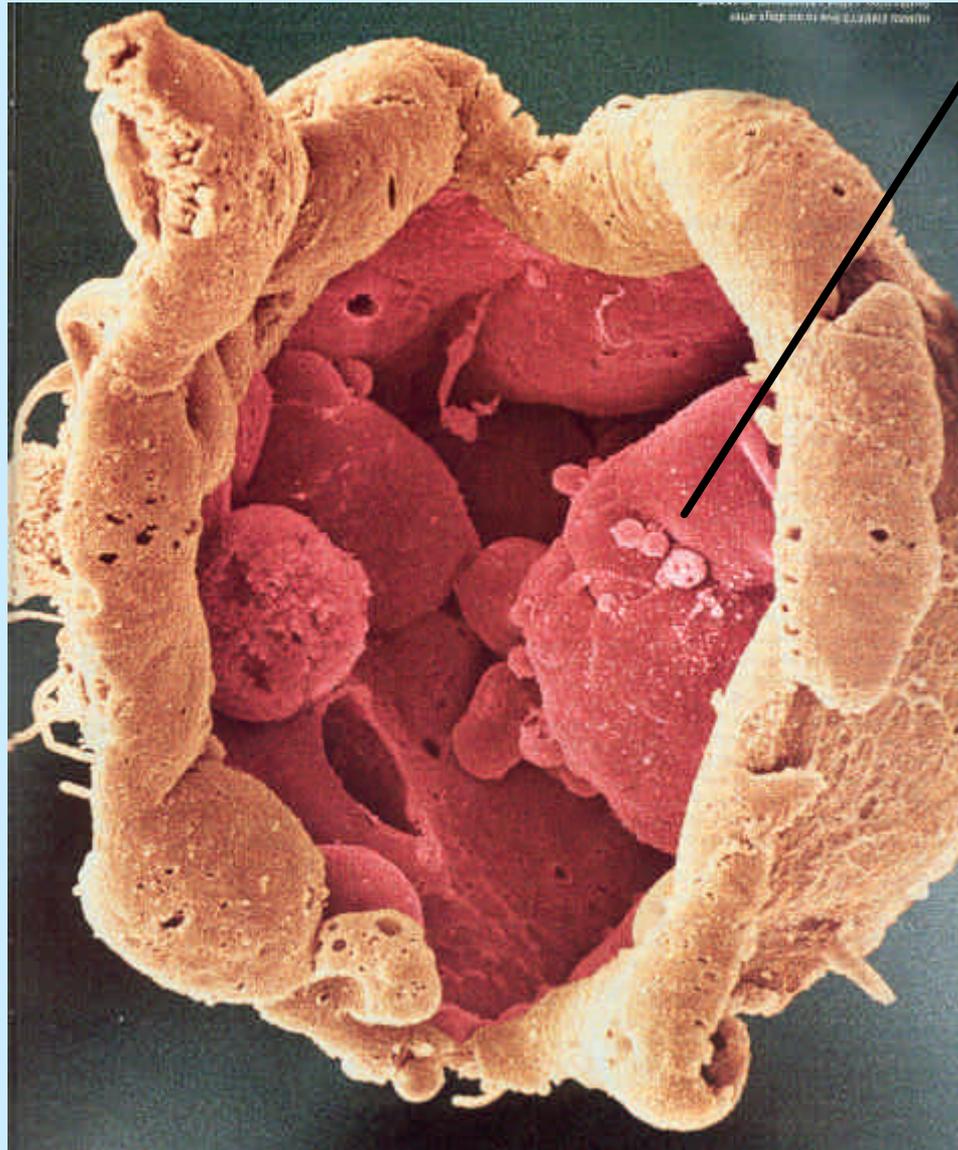
Condrocitos

Artritis reumatoide

Condrocitos

# LOS BLASTOCISTOS SON LA FUENTE DE CELULAS TRONCALES EMBRIONARIAS

**Blastocisto humano, 5-6 días después de la fertilización. En esta etapa no se ha implantado en la pared del útero**



**Masa celular interior, que se extrae para cultivar las células troncales embrionarias, ya que no se han diferenciado en ningún tipo celular**

**Biológicamente, es imposible considerar al blastocisto o a la masa celular de células embrionarias como una persona. Hacerlo implicaría que cualquier célula o conjunto de células del adulto, cuyo material genético potencialmente es capaz de dar origen a un organismo completo mediante la clonación reproductiva (como en el caso de Dolly y de otros mamíferos que han sido clonados), es una persona.**

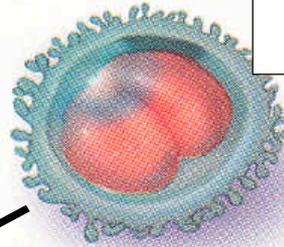
**Los blastocistos humanos para la investigación con células troncales se pueden obtener de dos maneras: los óvulos fecundados sobrantes de la fertilización in vitro, y por clonación.**

**A la clonación con este fin se le ha llamado clonación terapéutica, para distinguirla de la clonación reproductiva, cuyo objetivo es la generación de un organismo completo.**

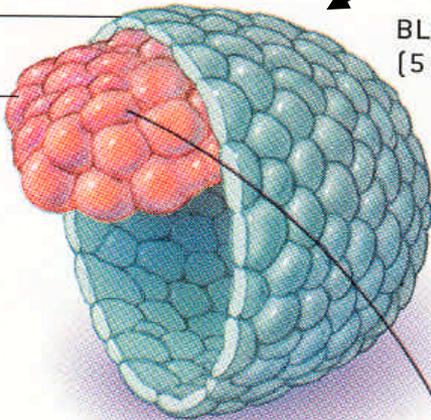
**Mientras que la clonación reproductiva de humanos es casi universalmente rechazada, debido fundamentalmente a los riesgos que conlleva, la clonación terapéutica es apoyada por las academias de ciencias de cerca de 70 países, y por cada vez un mayor número de gobiernos.**

Ovulo  
fecundado  
(1 día)

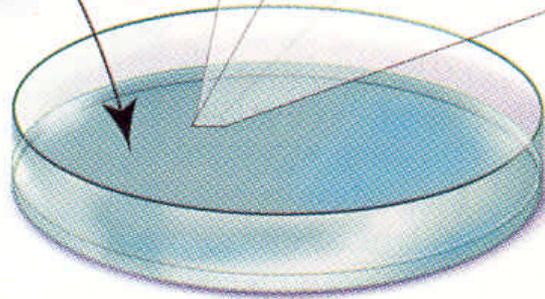
BLASTOCISTO  
(5-6 días)



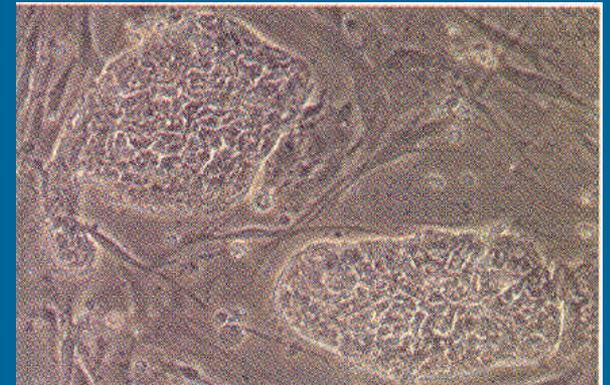
BLASTOCYST  
(5 to 6 days)



CULTIVO



CELULAS TRONCALES  
EMBRIONARIAS

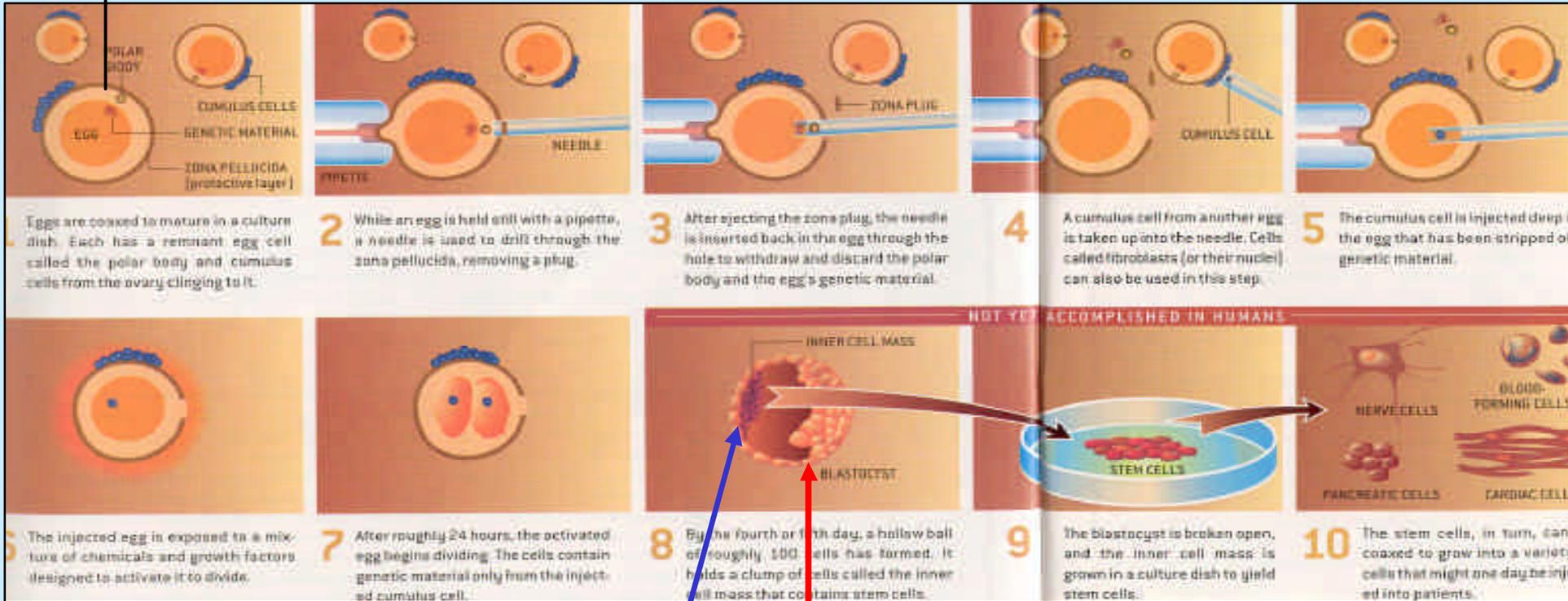


# ESQUEMA DE LA METODOLOGIA PARA LA CLONACION TERAPEUTICA

## OVULO

## Extracción del material genético

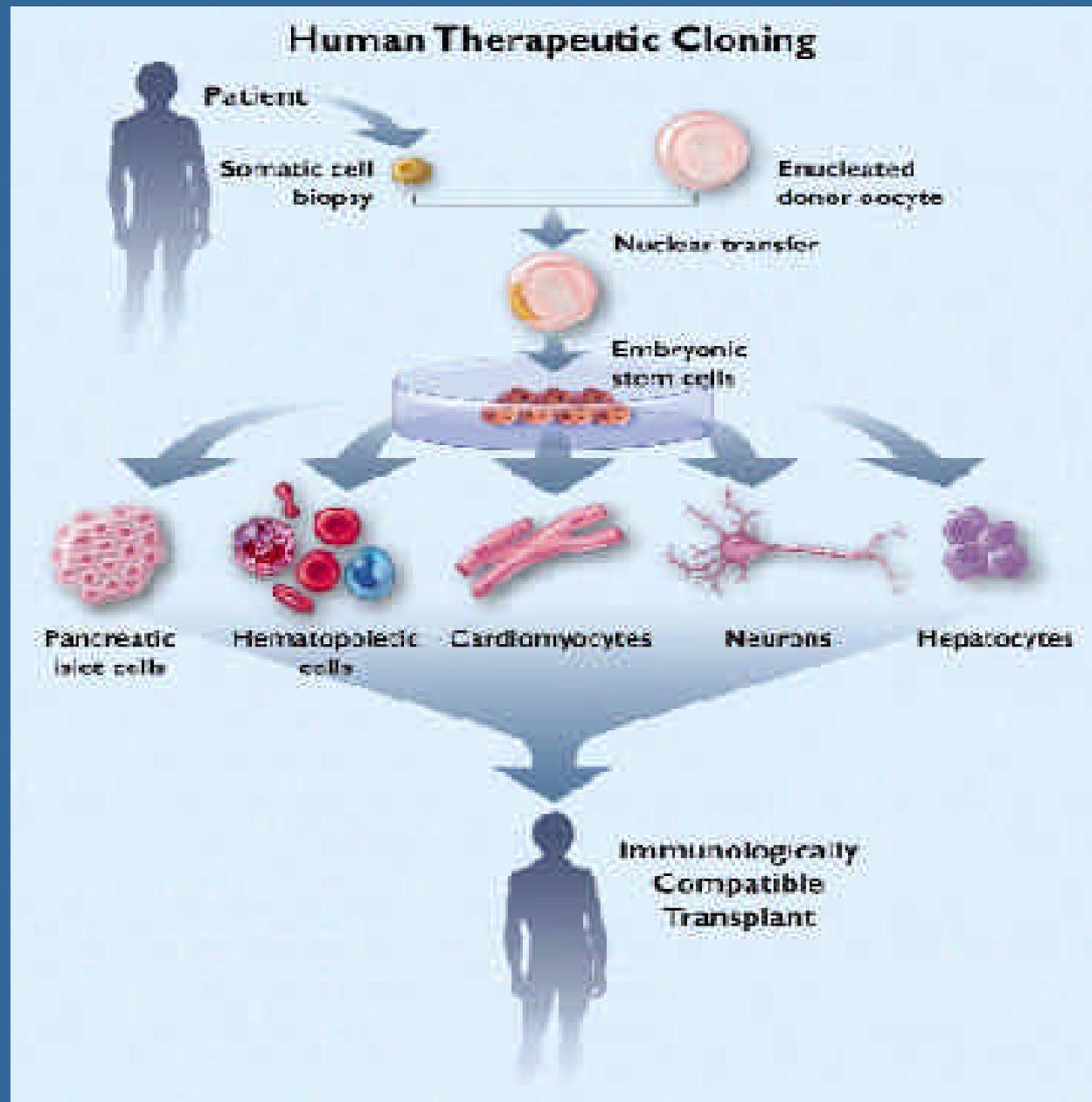
## Inyección del mat. genético de la célula donadora



Cultivo en presencia de activadores de la división celular, hasta la formación del **BLASTOCISTO**, que contiene las **CELULAS TRONCALES**

Extracción, cultivo y diferenciación de las células troncales

**ESQUEMA DE LA CLONACION TERAPEUTICA EN HUMANOS A PARTIR DE UNA CELULA ADULTA, PARA GENERAR TEJIDOS PARA TRANSPLANTE SIN RECHAZO INMUNOLOGICO**



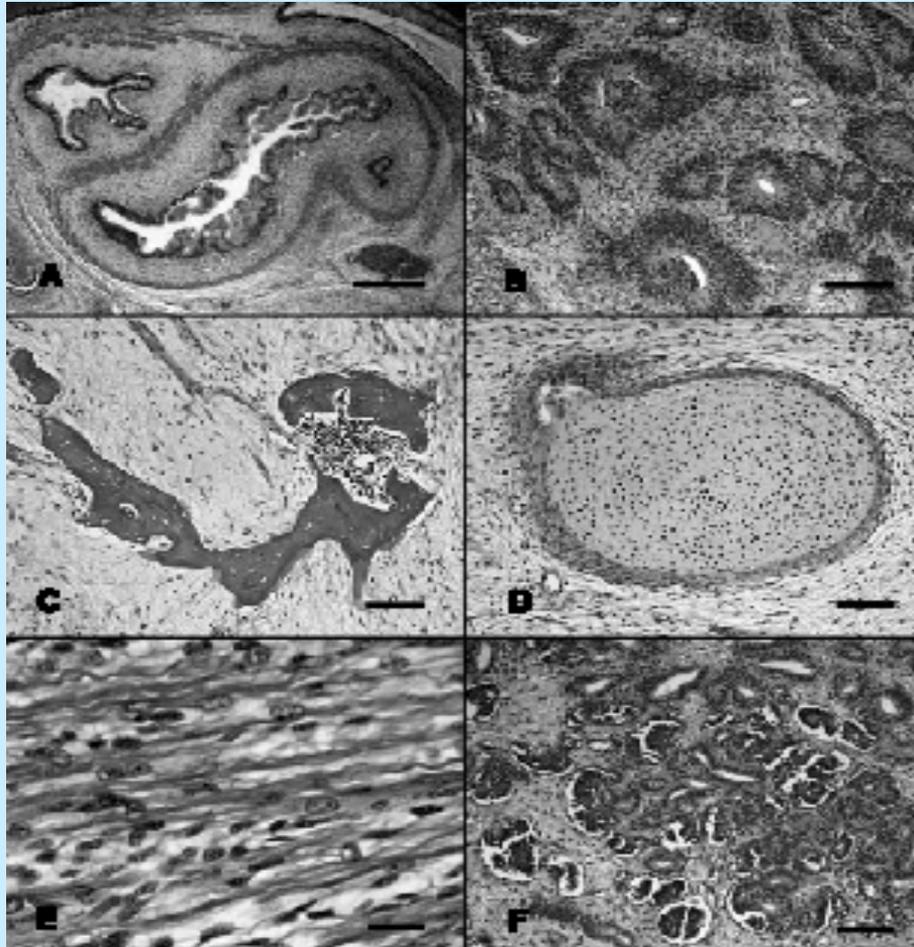
Músculo  
de ratón  
inyectado  
con células  
troncales  
humanas

**Embryonic Stem Cell Lines  
Derived from Human  
Blastocysts**

James A. Thomson,\* Joseph Itskovitz-Eldor, Sander S. Shapiro,  
Michelle A. Waknitz, Jennifer J. Swiergiel, Vivienne S. Marshall,  
Jeffrey M. Jones

Science, nov. 1998

Estructura  
intestinal



Epitelio neural

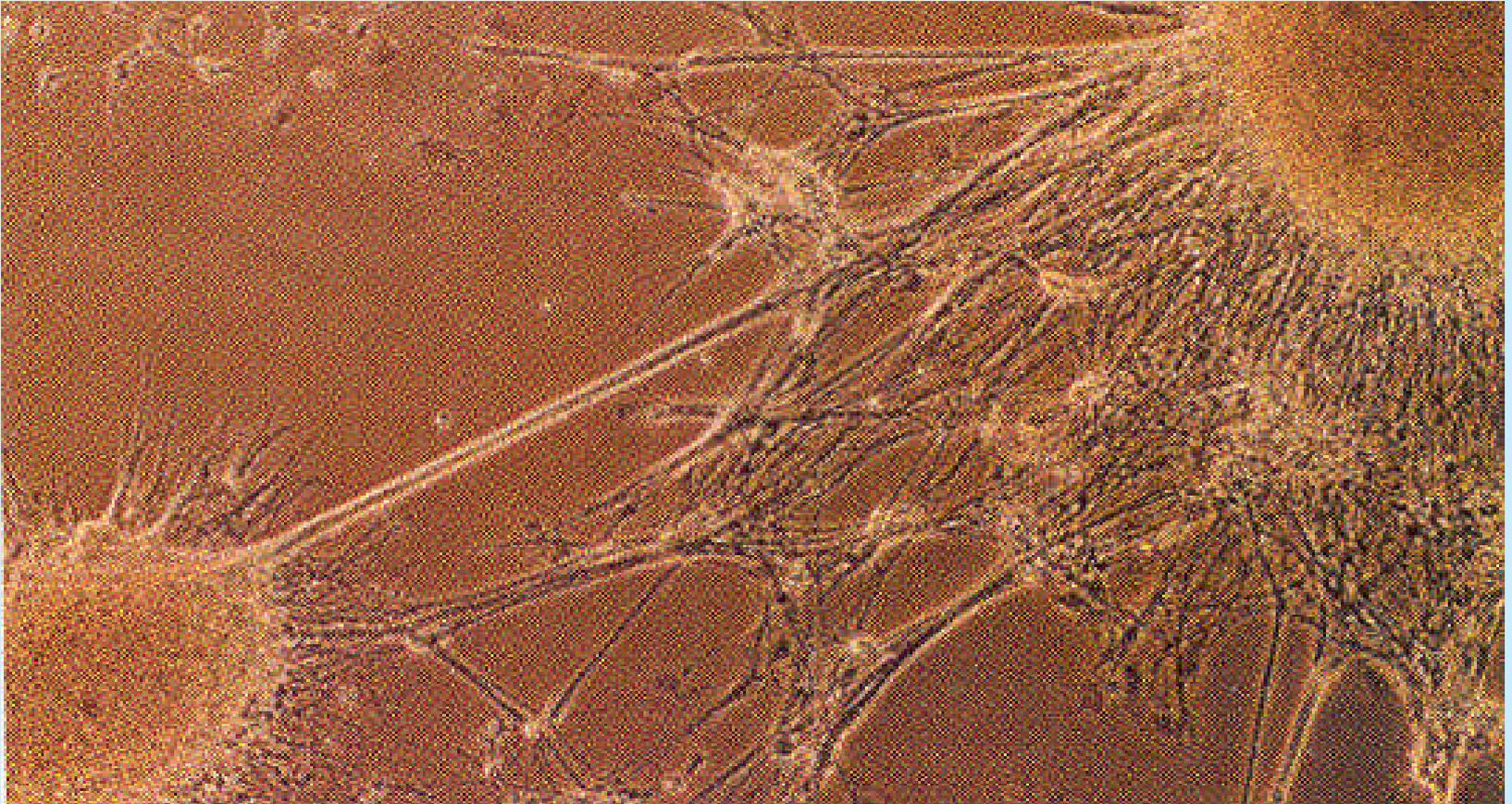
Hueso

Cartílago

Músculo

Riñón

## NEURONAS ORIGINADAS A PARTIR DE CELULAS TRONCALES EN CULTIVO



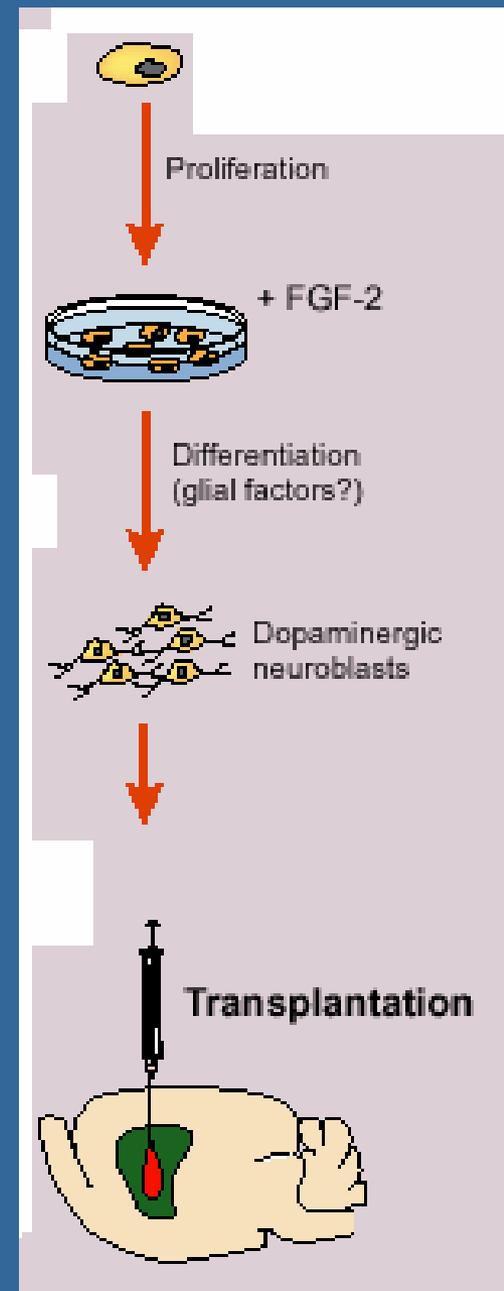
En la enfermedad de Parkinson degeneran las neuronas que funcionan con dopamina, en una región específica del interior del cerebro

CELULA TRONCAL EMBRIONARIA

CULTIVO Y DIFERENCIACION

NEURONAS QUE FABRICAN DOPAMINA

TRANSPLANTE DE LAS NEURONAS EN EN LA ZONA DAÑADA DEL CEREBRO



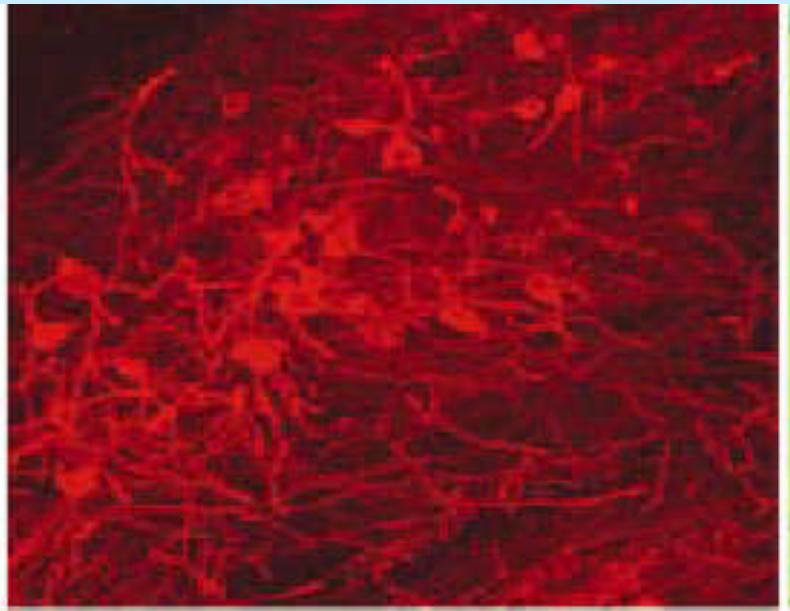
Nature, julio 2002

# Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease

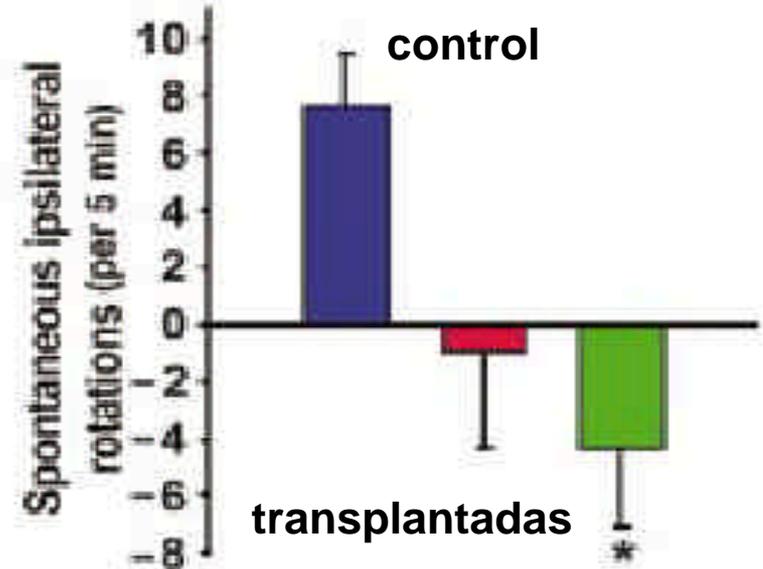
Jong-Hoon Kim\*, Jonathan M. Auerbach\*†, José A. Rodríguez-Gómez, Iván Velasco, Denise Gavin, Nadya Lumelsky, Sang-Hun Lee, John Nguyen†, Rosario Sánchez-Pernaute†, Krys Bankiewicz† & Ron McKay

Laboratory of Molecular Biology, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institute of Health, Bethesda, Maryland 20892, USA  
\* These authors contributed equally to this work

En el cultivo se forman neuronas que fabrican dopamina a partir de las células troncales (neuronas marcadas con rojo)



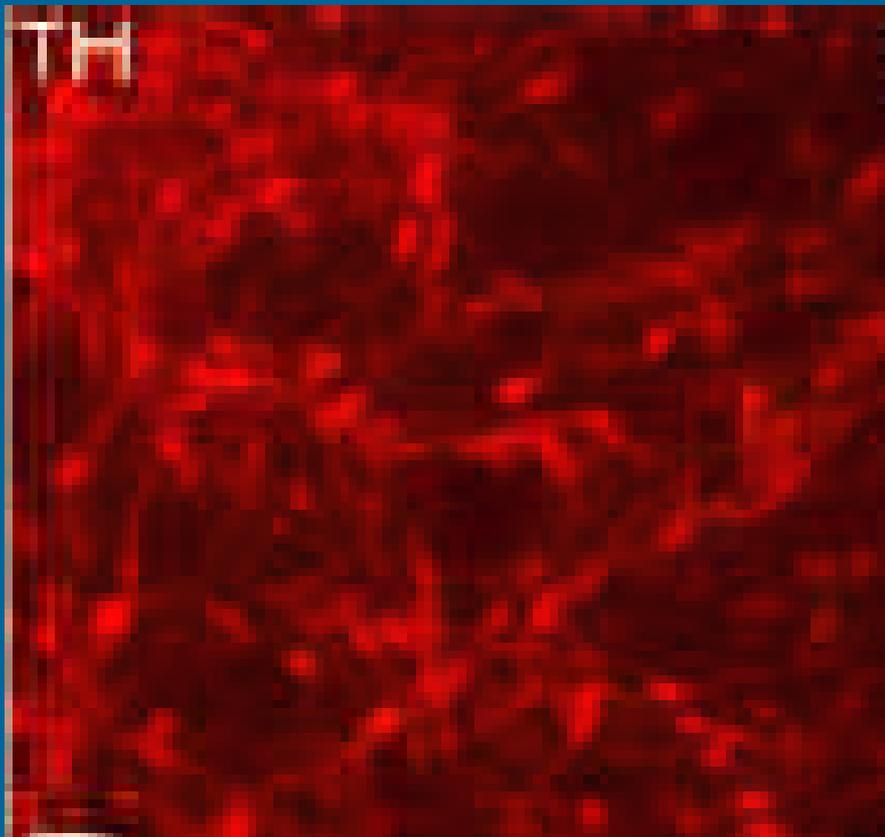
La conducta de tipo parkinsónico en la rata desaparece después del transplante de las neuronas dopaminérgicas



# Derivation of midbrain dopamine neurons from human embryonic stem cells

Anselme L. Perrier<sup>a</sup>, Viviane Tabar<sup>a</sup>, Tiziano Barberi<sup>a</sup>, Maria E. Rubio<sup>b</sup>, Juan Bruses<sup>b</sup>, Norbert Topf<sup>b</sup>, Neil L. Harrison<sup>c</sup>, and Lorenz Studer<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Laboratory of Stem Cell and Tumor Biology, Division of Neurosurgery and Developmental Biology Program, and <sup>b</sup>Cell Biology Program, Sloan-Kettering Institute, New York, NY 10021; <sup>c</sup>Departments of Anesthesiology and Pharmacology, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY 10021; and <sup>d</sup>Department of Physiology and Neurobiology, University of Connecticut, Storrs, CT 06269



Proc. Nat. Acad. Sci. USA 101:12543, 2004

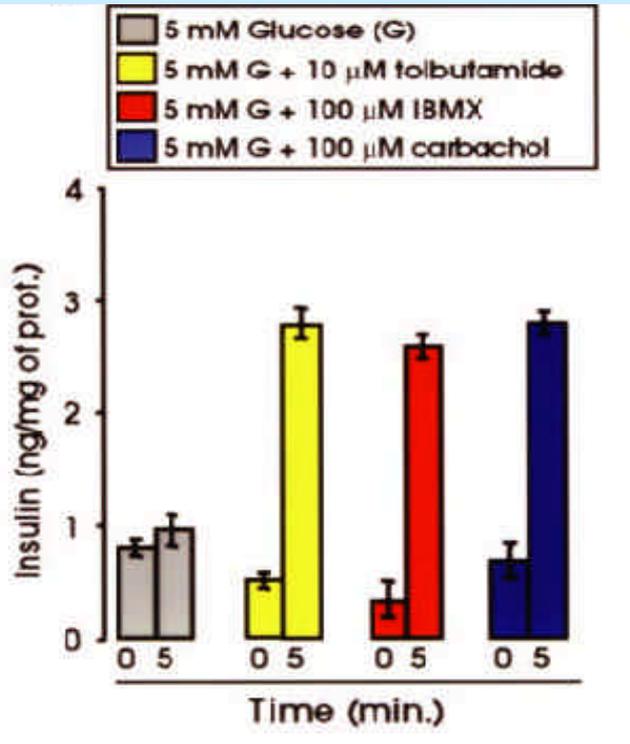
Neuronas que pueden fabricar dopamina (rojo) derivadas de células troncales embrionarias humanas

# DIABETES

Science, mayo 2001

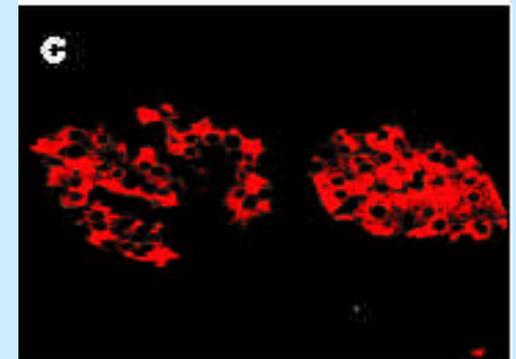
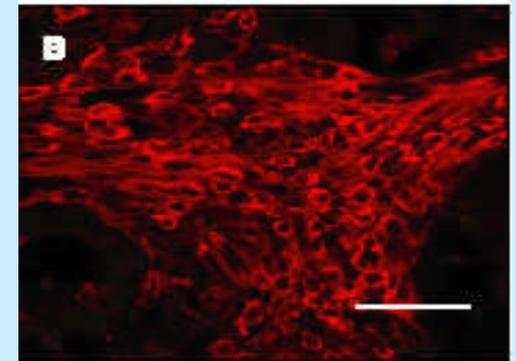
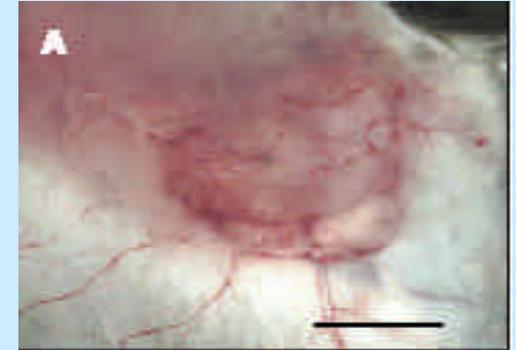
## Differentiation of Embryonic Stem Cells to Insulin-Secreting Structures Similar to Pancreatic Islets

Nadya Lumelsky,<sup>1</sup> Olivier Blondel,<sup>1,3</sup> Pascal Laeng,<sup>2,4</sup>  
Ivan Velasco,<sup>1</sup> Rea Ravin,<sup>1</sup> Ron McKay<sup>1\*</sup>

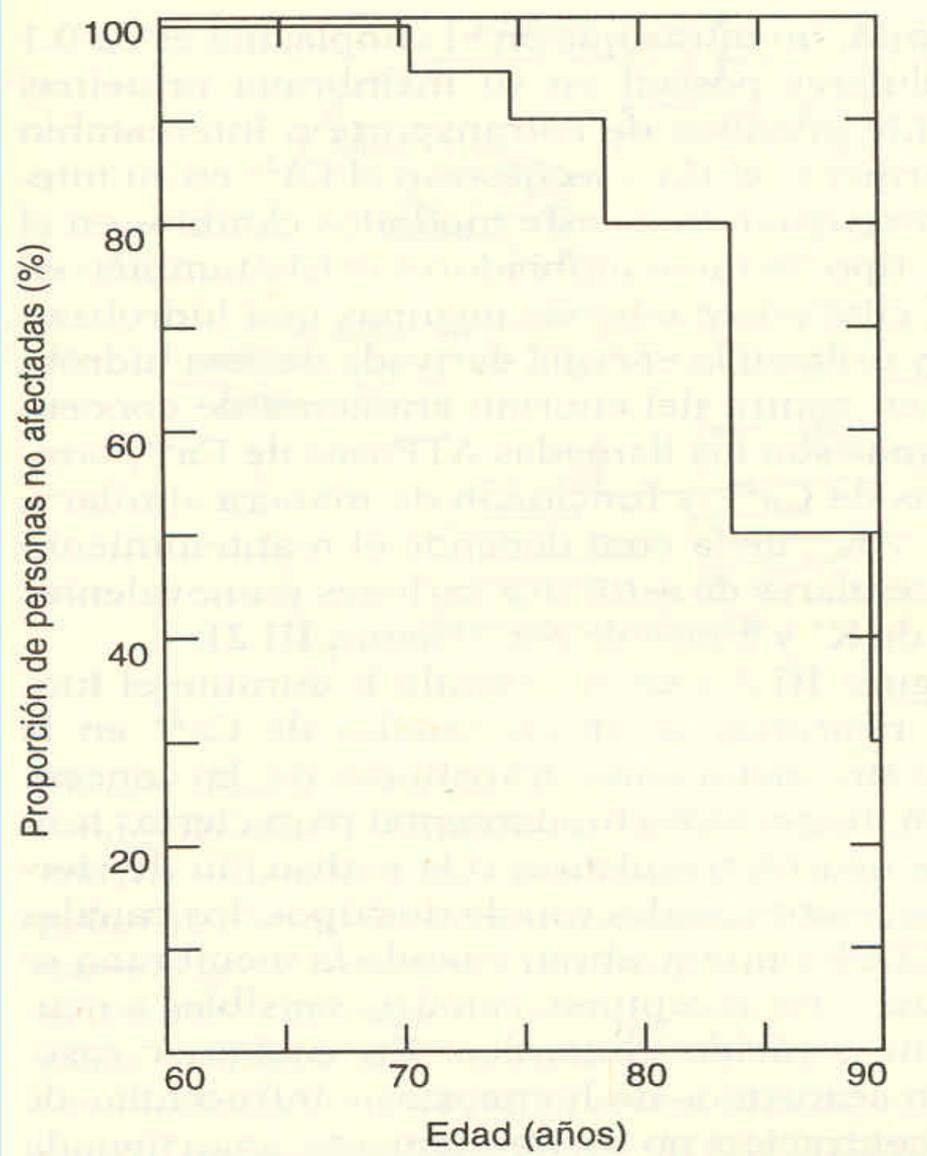


Producción de insulina por las células troncales diferenciadas en islotes pancreáticos

Ratón diabético inyectado con células troncales capaces de producir insulina (células rojas)

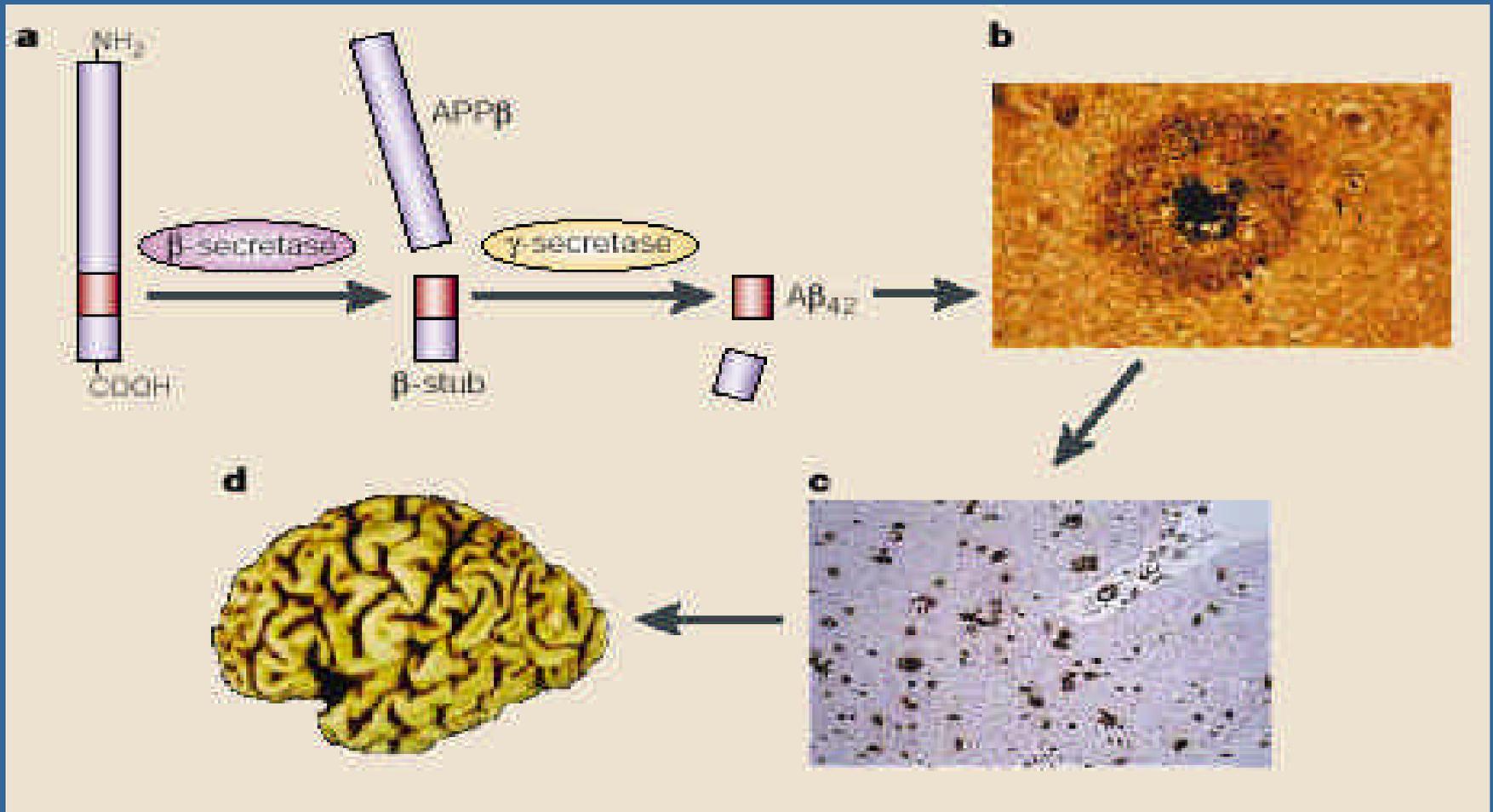


# SUSCEPTIBILIDAD A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN FUNCION DE LA EDAD

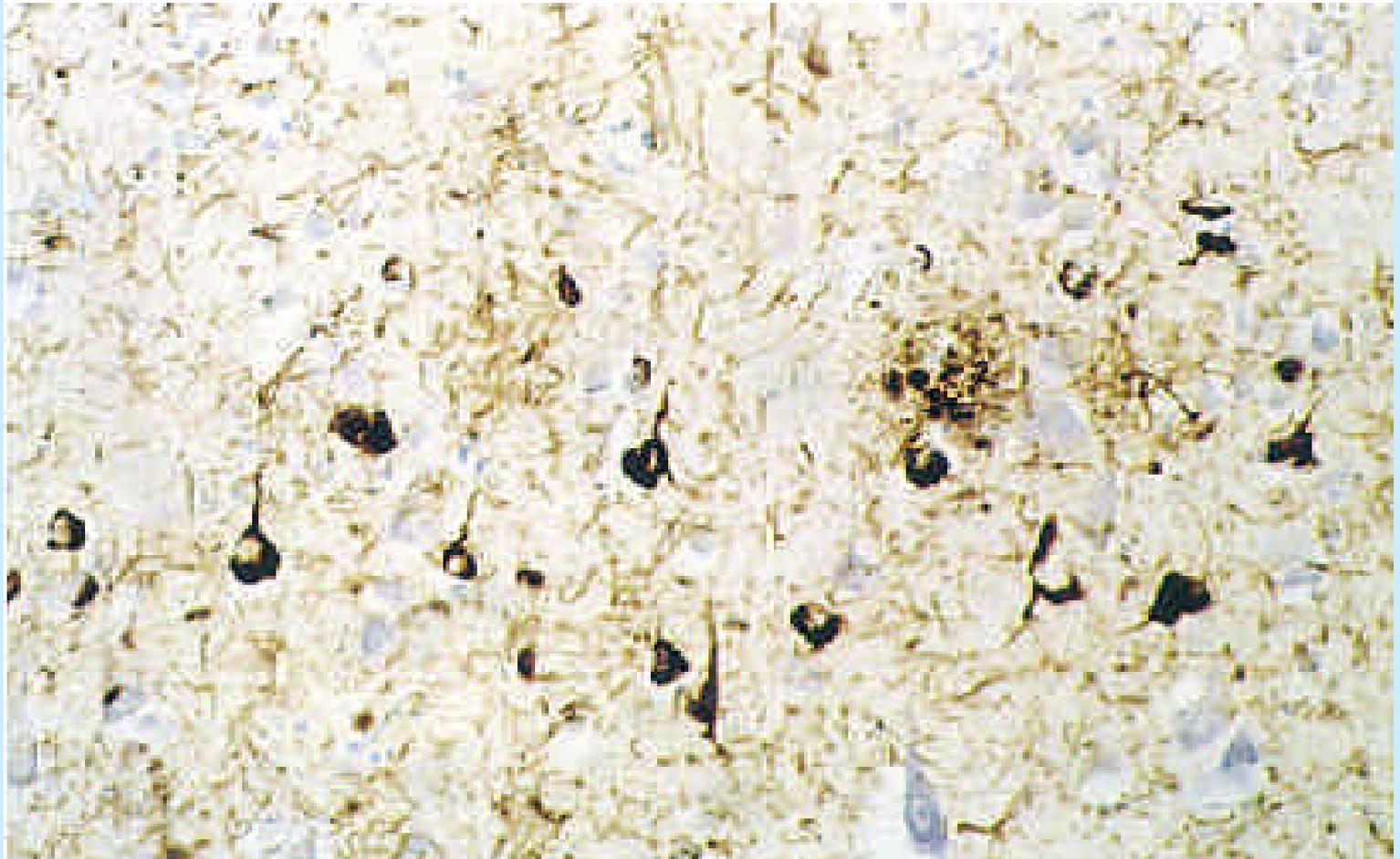


# ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

## PLACAS AMILOIDES FORMADAS POR LA AGREGACION DE FRAGMENTOS DE LA PROTEINA b-AMILOIDE



**CORTEZA CEREBRAL EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER,  
QUE MUESTRA PLACAS SENILES Y NEURONAS DEGENERADAS**



**LAS NEURONAS QUE MUEREN PRODUCEN ACETILCOLINA (ChAT)**

Nature Neurosci., dic. 2002

# Region-specific generation of cholinergic neurons from fetal human neural stem cells grafted in adult rat

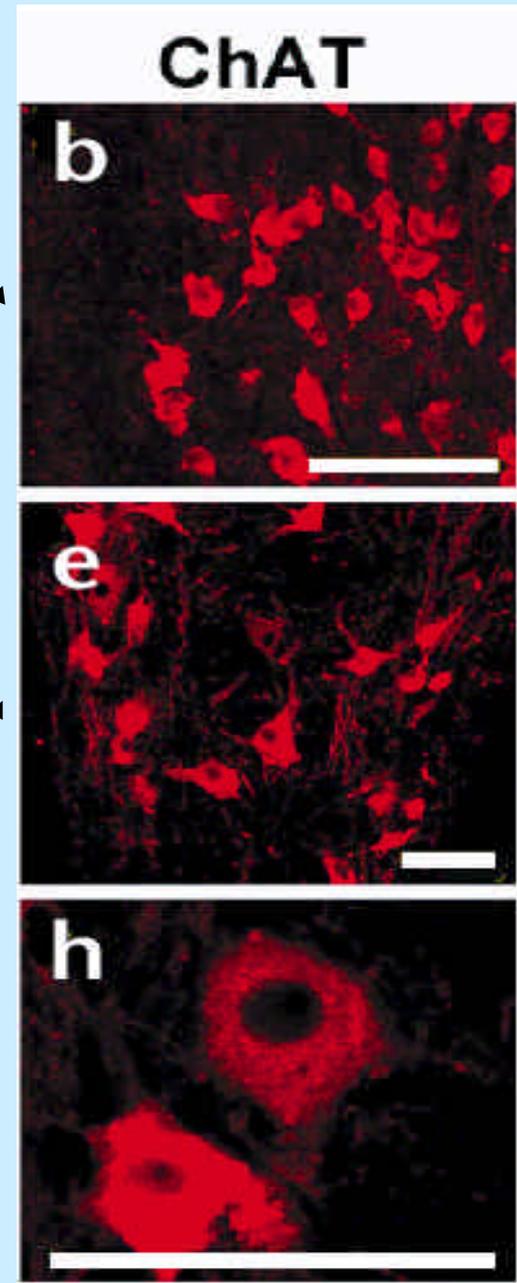
Ping Wu<sup>1,2</sup>, Yevgeniya I. Tarasenko<sup>1</sup>, Yanping Gu<sup>1</sup>, Li-Yen M. Huang<sup>2,3</sup>, Richard E. Coggeshall<sup>1,2</sup> and Yongjia Yu<sup>4</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Anatomy & Neurosciences, <sup>2</sup>Physiology & Biophysics and <sup>4</sup>Radiation Oncology, <sup>3</sup>Marine Biomedical Institute, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas 77555, USA*

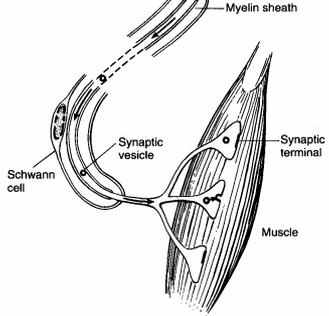
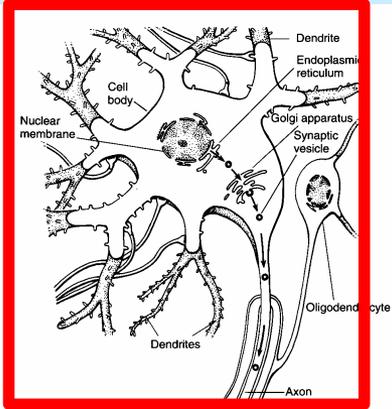
Células troncales de embriones humanos  
generan en el cerebro de la rata las neuronas del  
tipo que muere en la enfermedad de Alzheimer,  
y en la médula espinal las neuronas que  
mueren en la esclerosis lateral amiotrófica  
(ALS) (neuronas tipo ChAT)

CEREBRO

MEDULA  
ESPINAL

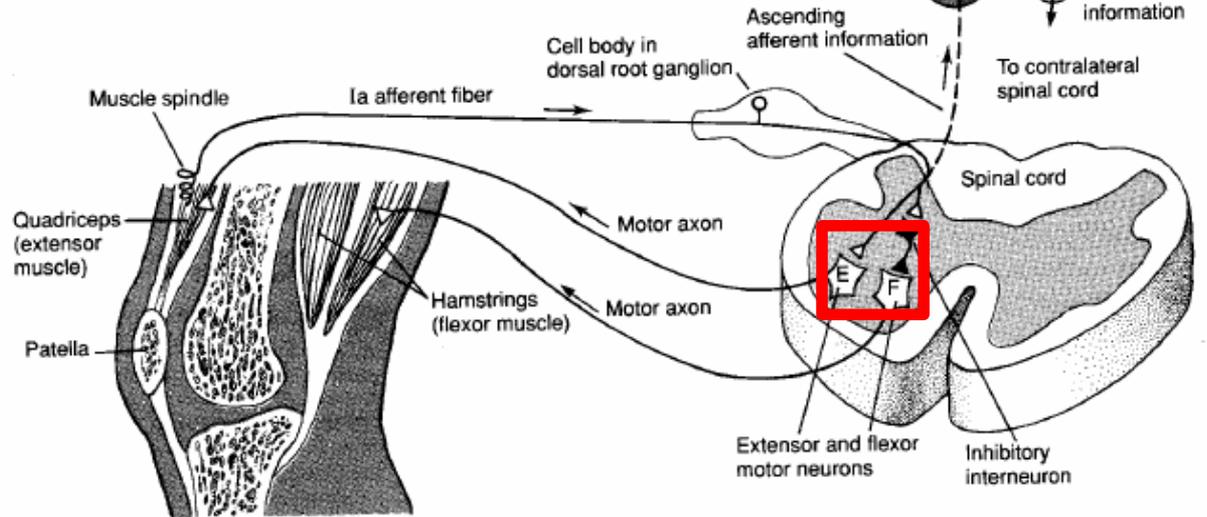
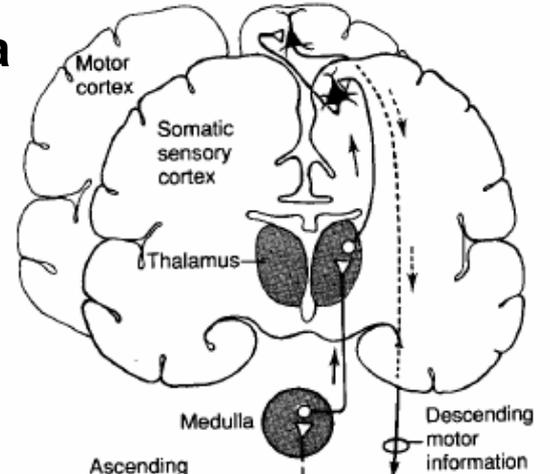


# NEURONAS MOTORAS



## Corteza motora

## CEREBRO



## MEDULA ESPINAL

**EN LA ALS LAS NEURONAS  
MOTORAS DE LA MEDULA  
ESPINAL MUEREN  
PROGRESIVAMENTE, HASTA  
PRODUCIR PARALISIS  
COMPLETA. LA ACTIVIDAD  
MENTAL NO SE AFECTA**

**STEPHEN HAWKIN, EL FISICO Y  
COSMOLOGO QUE OCUPA LA  
CATEDRA NEWTON EN LA  
UNIVERSIDAD DE CAMBRIDGE,  
PARALITICO DURANTE MAS DE  
20 AÑOS, CON ALS**



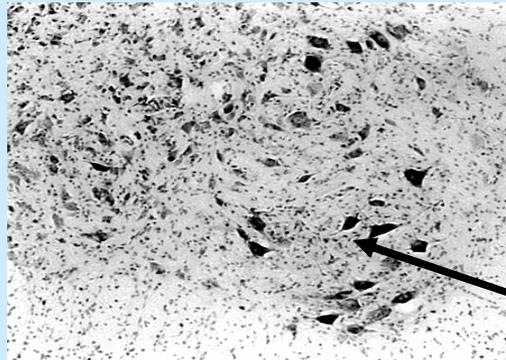
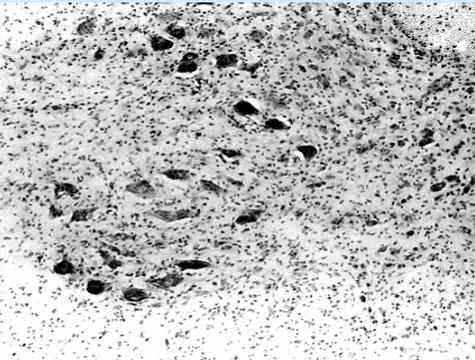
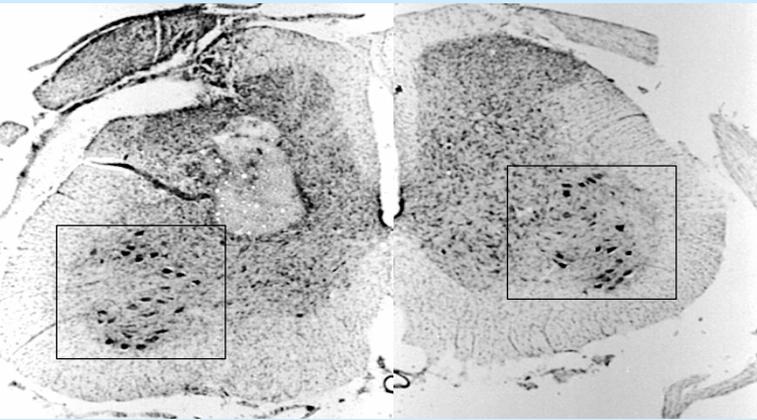
## MODELO DE ALS

AMPA receptor activation, but not the accumulation of endogenous extracellular glutamate, induces paralysis and motor neuron death in rat spinal cord *in vivo*

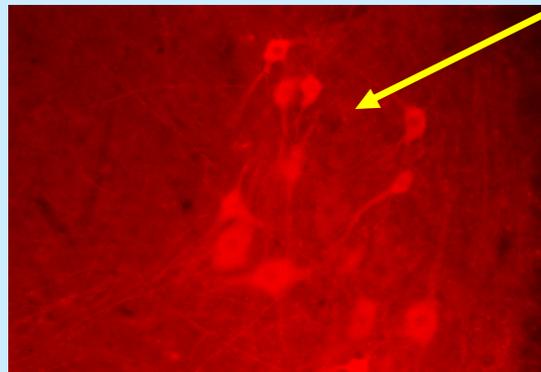
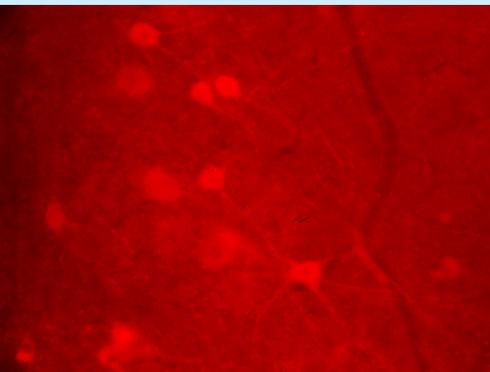
Juan Carlos Corona and Ricardo Tapia

**J. Neurochem. 89:988, 2004**

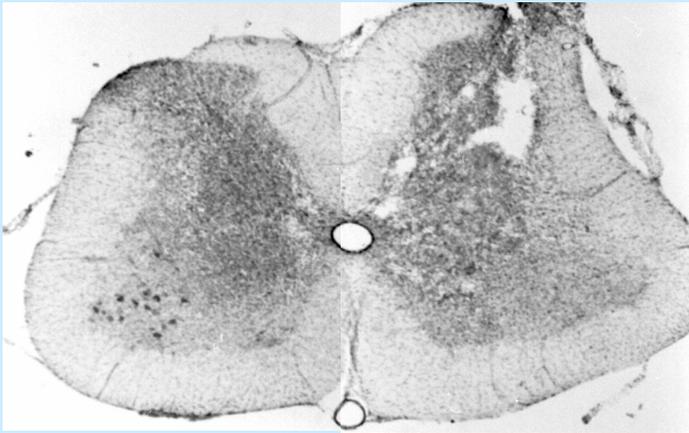
*Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F., México*



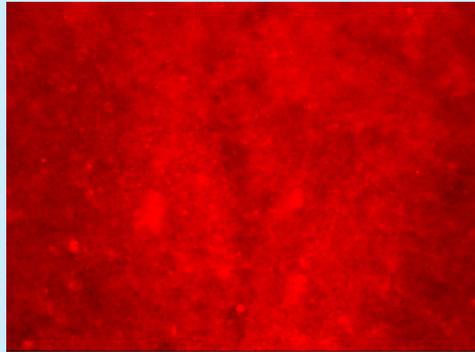
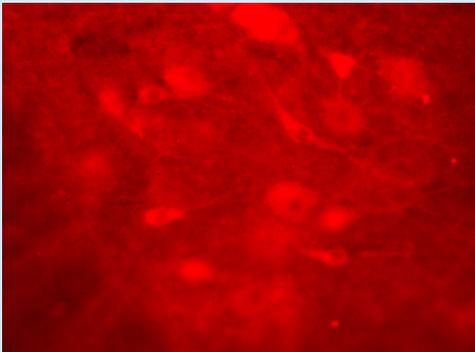
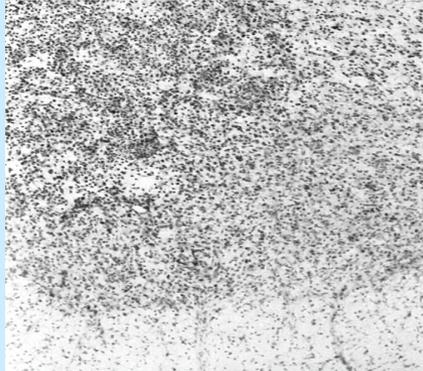
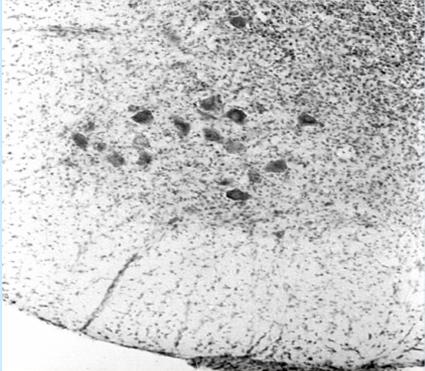
**Neuronas motoras  
(tipo ChAT)**



**RATAS CONTROL  
TRATADAS CON SOLUCION  
SALINA: LAS NEURONAS  
MOTORAS ESTAN INTACTAS  
Y LOS MOVIMIENTOS DEL  
ANIMAL NO SE AFECTAN**



**RATA INYECTADA EN LA  
MEDULA ESPINAL CON UN  
COMPUESTO TOXICO  
QUE DESTRUYE  
ESPECIFICAMENTE LAS  
NEURONAS MOTORAS:  
LA PATA TRASERA DEL  
LADO INYECTADO QUEDA  
PARALIZADA**



**Hemos generado así un nuevo modelo de ALS, que es muy adecuado para ensayar las células troncales embrionarias como procedimiento para reemplazar las neuronas motoras muertas, o bien para salvarlas o para proteger a las sobrevivientes.**

**Para estos estudios lo mejor es usar las células embrionarias humanas, pues sólo así se podrá ver su capacidad de diferenciarse en neuronas motoras o de proteger o salvar las neuronas dañadas. Esto es lo que nos puede dar seguridad para su uso futuro en pacientes.**

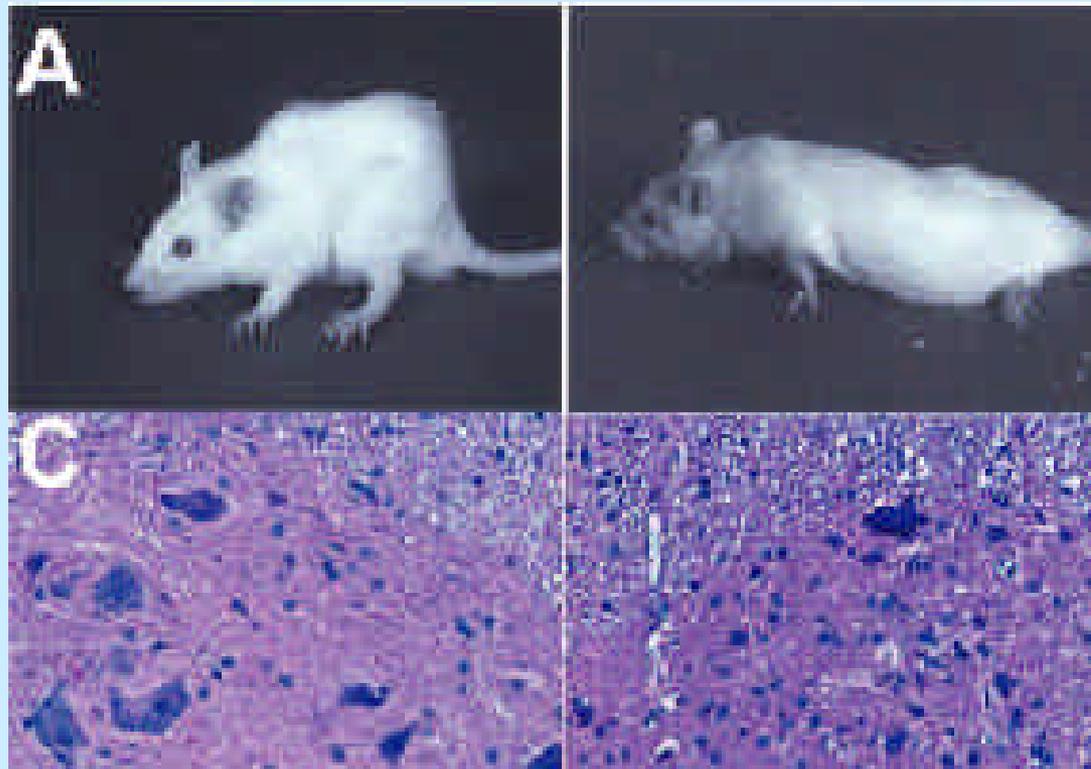
# Human Embryonic Germ Cell Derivatives Facilitate Motor Recovery of Rats with Diffuse Motor Neuron Injury

J. Neurosci. 23:5131, 2003

Douglas A. Kerr,<sup>1</sup> Jerònia Lladó,<sup>1</sup> Michael J. Shamblott,<sup>2</sup> Nicholas J. Maragakis,<sup>1</sup> David N. Irani,<sup>1</sup> Thomas O. Crawford,<sup>1</sup> Chitra Krishnan,<sup>2</sup> Sonny Dike,<sup>1</sup> John D. Gearhart,<sup>2</sup> and Jeffrey D. Rothstein<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Neurology and <sup>2</sup>Gynecology and Obstetrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland 21287

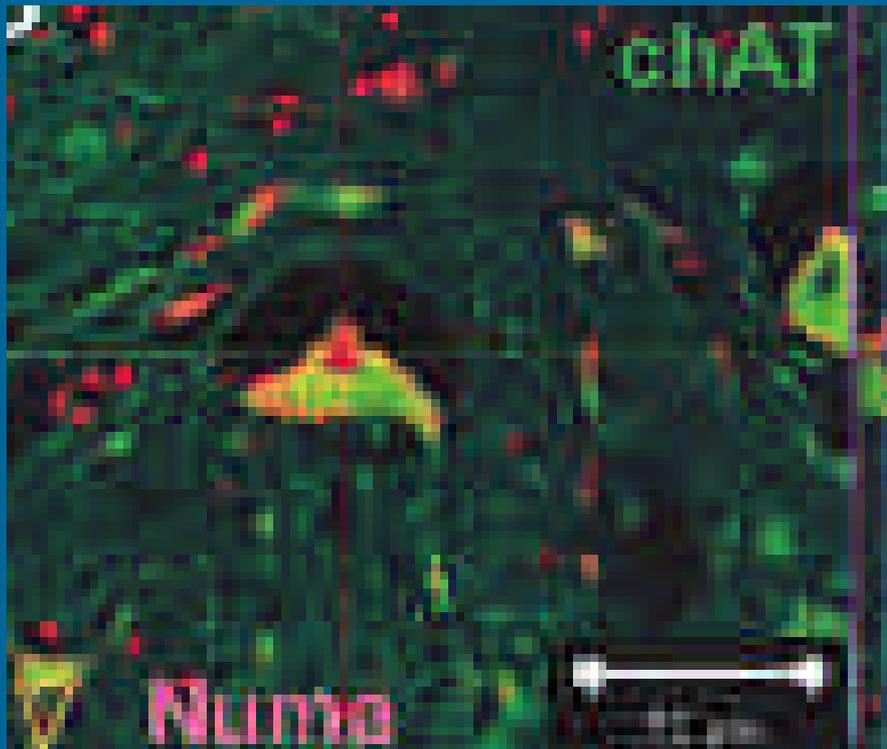
## Muerte de las motoneuronas causada por un virus



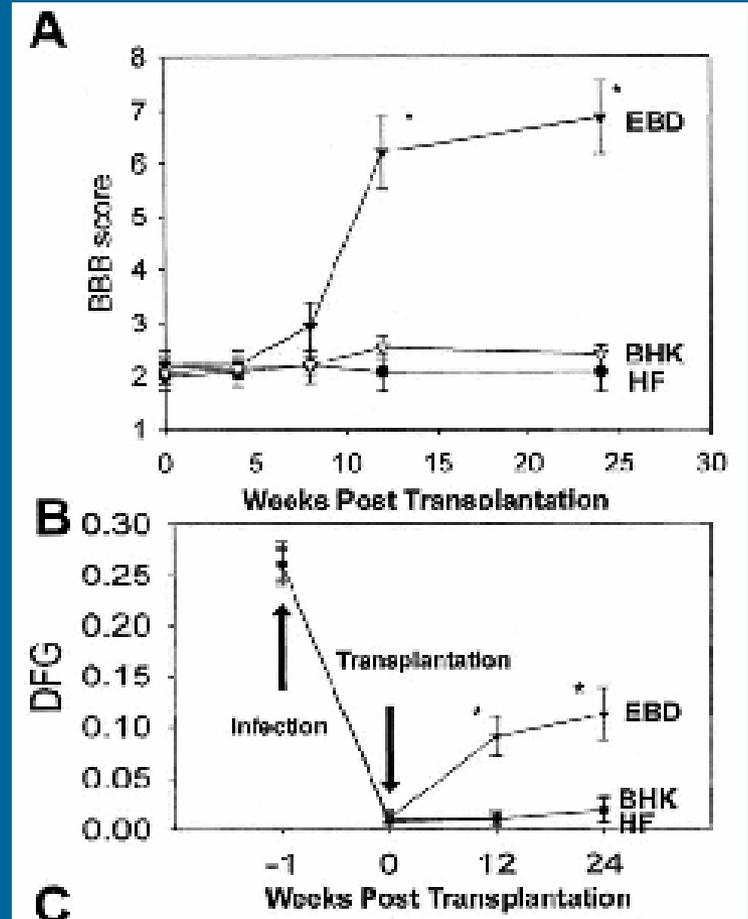
Médula  
espinal, no  
paralizados

Paralizados

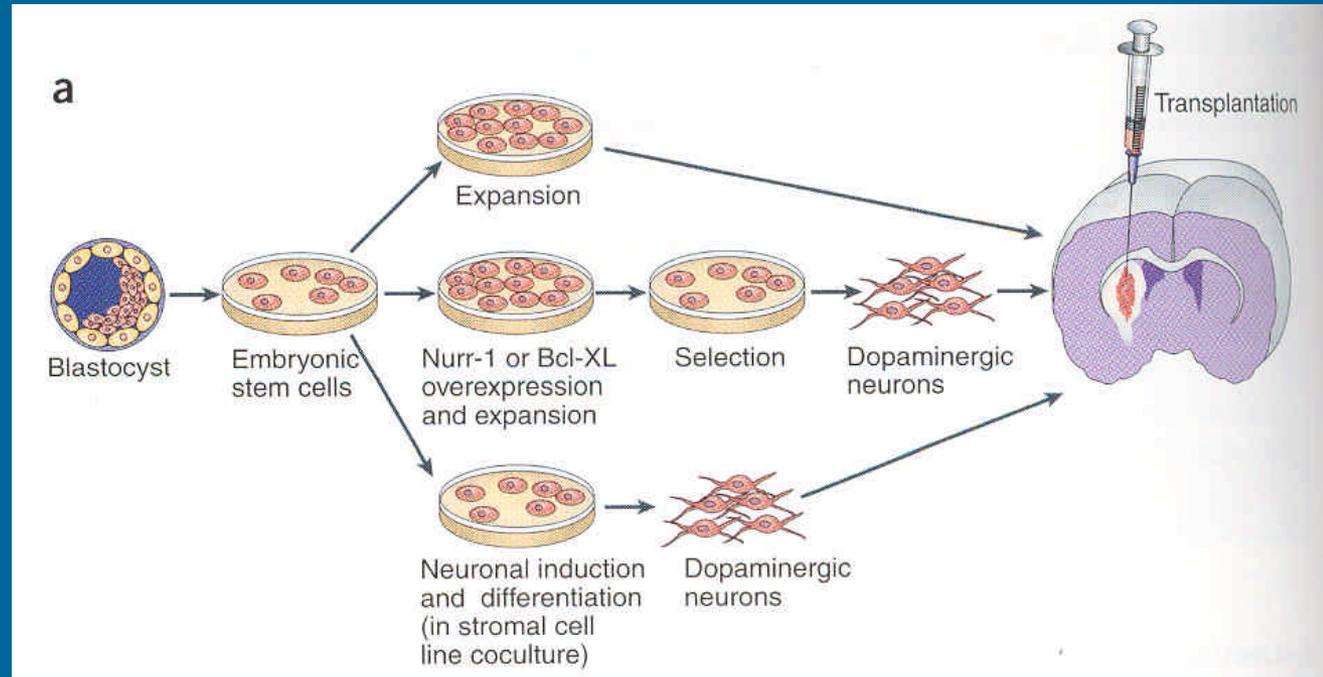
Células troncales embrionarias humanas transplantadas que adquirieron las características de las neuronas motoras muertas



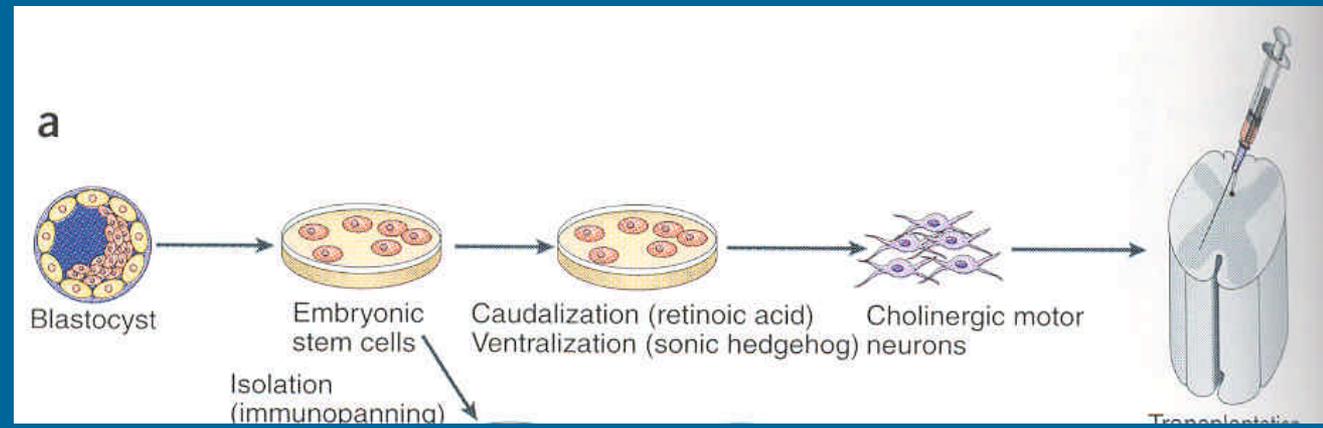
Recuperación de la movilidad por el transplante con células troncales embrionarias



**Cultivo y diferenciación de las células troncales embrionarias para producir neuronas de dopamina para transplantarlas al cerebro en la enfermedad de Parkinson,**



**o neuronas motoras con acetilcolina para transplantarlas a la médula espinal en la ALS**

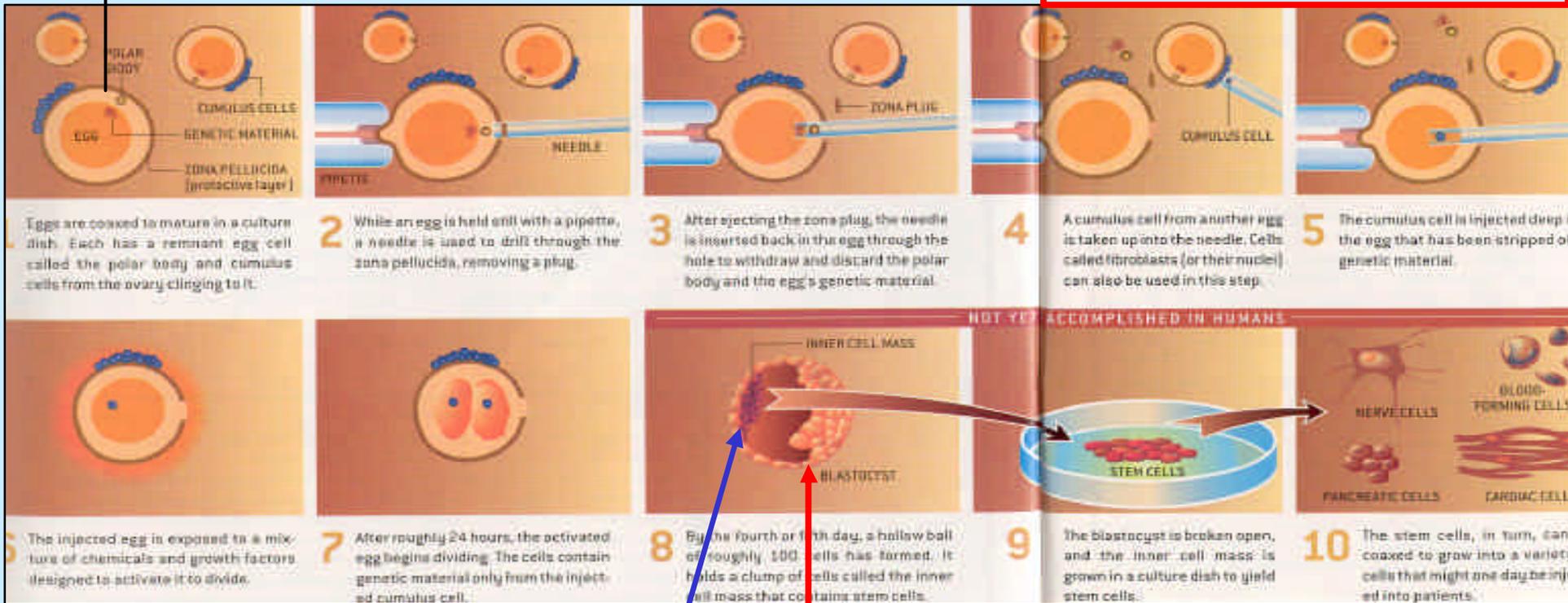


# RECIENTE AVANCE FUNDAMENTAL EN LA METODOLOGIA PARA LA CLONACION TERAPEUTICA

OVULO

Extracción del material genético

*Fusión* del mat. genético de la célula donadora



Cultivo en presencia de activadores de la división celular, hasta la formación del **BLASTOCISTO**, que contiene las **CELULAS TRONCALES**

Extracción, cultivo y diferenciación de las células troncales

# OVULOS fertilizados iv clonados

Science online, 12 febrero 2004

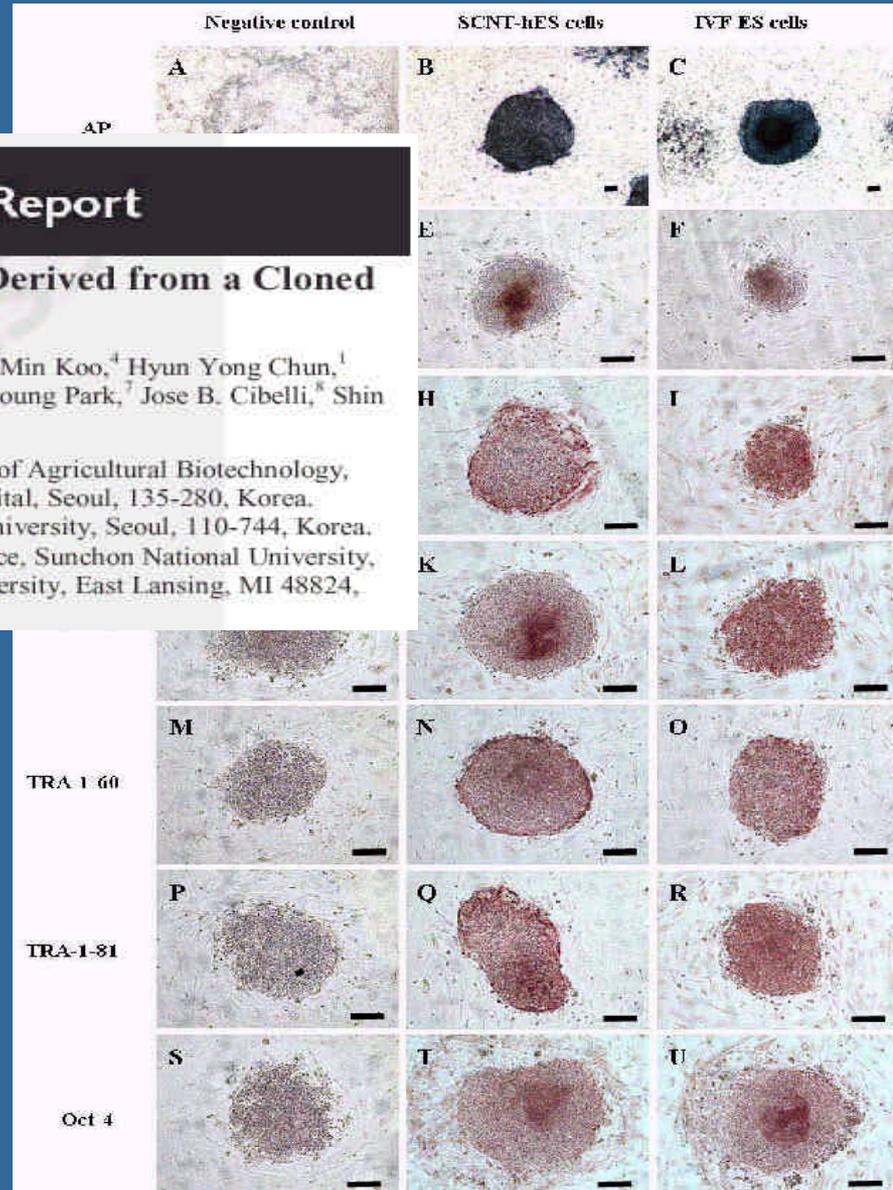
Scienceexpress

Report

## Evidence of a Pluripotent Human Embryonic Stem Cell Line Derived from a Cloned Blastocyst

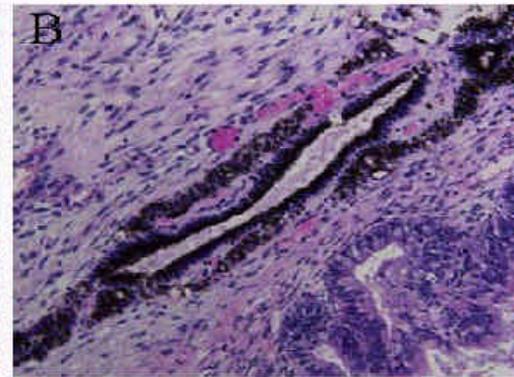
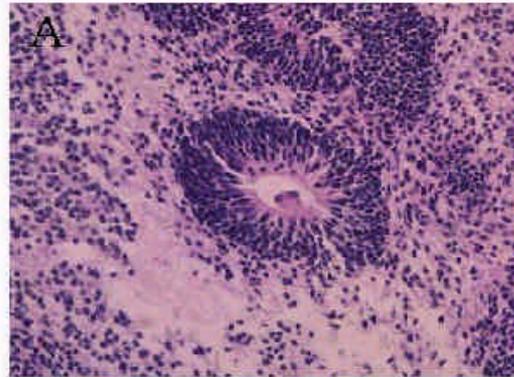
Do Suk Hwang,<sup>1,2\*</sup> Young June Ryu,<sup>1</sup> Jong Hyuk Park,<sup>3</sup> Eul Soon Park,<sup>1</sup> Eu Gene Lee,<sup>1</sup> Ja Min Koo,<sup>4</sup> Hyun Yong Chun,<sup>1</sup> Jeong Chun Lee,<sup>1</sup> Sung Keun Kang,<sup>1</sup> Sun Jong Kim,<sup>3</sup> Curie Ahn,<sup>5</sup> Jung Hye Hwang,<sup>6</sup> Ky Young Park,<sup>7</sup> Jose B. Cibelli,<sup>8</sup> Shin Yong Moon<sup>7\*</sup>

<sup>1</sup>College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea. <sup>2</sup>School of Agricultural Biotechnology, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea. <sup>3</sup>Medical Research Center, Mizmedi Hospital, Seoul, 135-280, Korea. <sup>4</sup>Sunchon Medical School, Incheon, 417-840, Korea. <sup>5</sup>College of Medicine, Seoul National University, Seoul, 110-744, Korea. <sup>6</sup>School of Medicine, Hanyang University, Seoul, 471-701, Korea. <sup>7</sup>College of Natural Science, Sunchon National University, Sunchon, 540-742, Korea. <sup>8</sup>Department of Animal Science-Physiology, Michigan State University, East Lansing, MI 48824, USA.



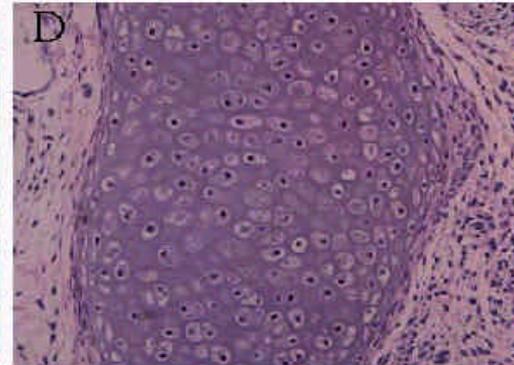
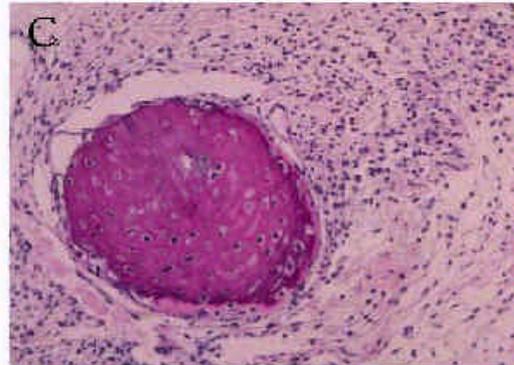
**Tejidos formados por las células humanas clonadas por transplante nuclear, 12 semanas después de su inyección en el testículo de ratón**

**Neuroepitelio**



**Epitelio retiniano**

**Hueso**



**Cartílago**

**Epitelio glandular con músculo liso**



# CONCLUSIONES

Las enfermedades que se caracterizan por la degeneración celular no tienen hasta la fecha un tratamiento efectivo. En el mejor de los casos es sustitutivo, eficaz sólo parcialmente y por tiempo limitado. Estas enfermedades son discapacitantes y su frecuencia tiende a aumentar, especialmente en el caso del Alzheimer.

Los resultados experimentales hasta ahora obtenidos con las células troncales son extraordinariamente prometedores para el futuro terapéutico en estas enfermedades. Múltiples evidencias científicas indican que las células de origen embrionario (totipotenciales) son más versátiles y mucho más efectivas que las obtenidas de organismos adultos (pluripotenciales).

La clonación terapéutica tiene como objetivo generar tejidos de reemplazo, o células que protejan o salven a las dañadas, a partir de las células troncales.

**En noviembre de 2003, México votó en las Naciones Unidas a favor de una moratoria por dos años para discutir este tema en la ONU y, por lo tanto, votó en contra de la prohibición de la investigación con células troncales humanas que propusieron varios países. Esta moratoria fue aprobada por 80 votos contra 79 y 15 abstenciones.**

**También en noviembre de 2003, el Parlamento Europeo aprobó, por 300 votos contra 210, la investigación con células troncales extraídas de embriones humanos, así como la investigación médica en células humanas clonadas siguiendo la misma técnica con la que se clonó la oveja Dolly (y que ya desarrollaron los coreanos). Este tema está ahora en discusión en el Consejo de Europa.**

**La Academia Mexicana de Ciencias firmó el documento que el Inter Academy Panel (IAP) -una asociación que reúne las academias de ciencias de todo el mundo- envió a la ONU en 2003 pidiendo que no se prohibiera la clonación terapéutica, incluyendo en este término la investigación con células troncales embrionarias humanas. Este documento fue firmado por 67 academias científicas de otros tantos países, y en estos días se reenviará a la ONU, ya que en octubre esta organización volverá sobre el tema y habrá una nueva votación.**

# LAS 67 ACADEMIAS DE CIENCIAS QUE FIRMARON EL DOCUMENTO DEL IAP

---

African Academy of Sciences

The Caribbean Academy of Sciences

Latin American Academy of Sciences

Third World Academy of Sciences

The Academy of Sciences of Albania

National Academy of Exact, Physical and Natural Sciences, Argentina

Australian Academy of Science

Bangladesh Academy of Sciences

National Academy of Sciences of Belarus

National Academy of Sciences of Bolivia

Brazilian Academy of Sciences

Bulgarian Academy of Sciences

Cameroon Academy of Sciences

Chinese Academy of Sciences

Academia Sinica, China Taiwan

Croatian Academy of Arts and Sciences

Cuban Academy of Sciences

Academy of Sciences of the Czech Republic

Royal Danish Academy of Science and Letters

Academia de Ciencias de la República Dominicana

Academy of Scientific Research and Technology, Egypt

Estonian Academy of Sciences

The Delegation of the Finnish Academies of Science and Letters

Académie des Sciences, France

Macedonian Academy of Sciences and Arts

- Académia Mexicana de Ciencias
- Academy of Sciences of Moldova
- Mongolian Academy of Sciences
- Academy of the Kingdom of Morocco
- The Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences
- Academy Council of the Royal Society of New Zealand
- Nigerian Academy of Sciences
- Norwegian Academy of Sciences and Letters
- Pakistan Academy of Sciences
- Palestine Academy for Science and Technology
- Academia Nacional de Ciencias del Peru
- National Academy of Science and Technology, Philippines
- Romanian Academy
- Russian Academy of Sciences
- Académie des Sciences et Techniques du Sénégal
- Singapore National Academy of Sciences
- Academy of Science of South Africa
- National Academy of Sciences of Sri Lanka
- Royal Swedish Academy of Sciences
- Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan
- Thai Academy of Science and Technology
- Turkish Academy of Sciences
- The Uganda National Academy of Sciences
- The Royal Society, UK
- US National Academy of Sciences
- Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales de Venezuela

The following IAP Member Academies have also endorsed the statement since its release on 22 September 2003:

- Academy of Sciences of the Islamic Republic of Iran
- Academy of Sciences and Arts of Bosnia and Herzegovina
- Union of German Academies of Sciences and Humanities
- Akademi Sains Malaysia

**La Royal Society británica ha declarado que si la ONU prohíbe toda forma de clonación, como presiona el gobierno de Bush, el Reino Unido y otros países que permiten la clonación terapéutica regulada no firmarán el acuerdo.**

**Además del ya mencionado exitoso trabajo de la Universidad de Seúl, recientemente la Autoridad para la Fertilización Humana y Embriología de Gran Bretaña autorizó a la Universidad de Newcastle para clonar embriones humanos con fines terapéuticos, de manera similar a lo realizado por los los científicos coreanos.**

**En México se está haciendo investigación sobre este tema y hay la capacidad, las condiciones y el propósito de continuarla y ampliarla. México no puede quedarse atrás en el desarrollo de estas investigaciones.**

**Tomando en consideración el estado actual de la investigación en el tema y su enorme potencialidad, así como las conclusiones de numerosos países, no hay razón alguna, ni científica ni ética, para que en México, que es un país laico, se promulguen leyes que prohíban o limiten la investigación con células troncales embrionarias humanas o la clonación terapéutica.**