



# QUIMERAS HUMANO-ANIMALES. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LOS PROBLEMAS ÉTICOS QUE PLANTEAN Y SUS POSIBLES SOLUCIONES

## HUMAN-ANIMAL CHIMERAS. A SYSTEMATIC REVIEW OF THE ETHICAL PROBLEMS THEY RAISE AND THEIR POSSIBLE SOLUTIONS.

MARCO A. GONZÁLEZ THOMAS<sup>1</sup> Y LUCÍA GÓMEZ-TATAY<sup>1\*</sup>

1. Instituto de Ciencias de la Vida. Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir.

\* lucia.gomez@ucv.es. ORCID: 0000-0003-3478-9436

### RESUMEN:

#### Palabras clave:

quimeras humano-animales, bioética, soluciones

Recibido: 01/02/2023

Aceptado: 17/04/2023

Las investigaciones con quimeras humano-animales han evolucionado gradualmente hasta día de hoy, en que se plantean grandes proyectos relacionados con el intento de solucionar patologías que nos ayuden a los seres humanos a paliar enfermedades. Sin embargo, se debe tener en cuenta, que muchos de estos avances científicos llevan implícito un dilema ético importante en muchos casos, y más si se involucra a personas en dichos experimentos. En la presente revisión sistemática se buscó identificar estos problemas éticos relacionados con las quimeras, así como posibles soluciones a los mismos propuestas en la literatura, incluyendo medios técnicos para la realización de quimeras menos humanizadas. Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos Pubmed, Embase y Medes con fecha 4 de enero de 2022. Se seleccionan los artículos que cumplían estrictamente con los objetivos seleccionados para la realización del trabajo. Un total de 21 artículos componen nuestra muestra, de los cuales se extraen problemas éticos relacionados con las quimeras, posibles soluciones y medios técnicos para evitar la obtención de quimeras demasiado humanizadas. Las cuestiones identificadas en los artículos seleccionados son problemas relacionados con el bienestar animal, adquisición de rasgos humanos de las quimeras, preocupaciones médicas derivadas de la experimentación como pueden ser las zoonosis, el origen de las células pluripotenciales para la realización de quimeras, la creación de gametos humanos por parte de dichas quimeras, el quimerismo neurológico y el estatus moral de las quimeras. En el trabajo se aportan soluciones para estos problemas, tales como la utilización de genes suicidas en las células humanas que se activarían si estas se diferencian en células neuronales o el uso de la edición genética mediante el mecanismo CRISPR/Cas9 para incapacitar a estas células para que no se diferencien en células neuronales. La única cuestión que permanece elusiva a la propuesta de soluciones es la relativa al potencial estatus moral de las quimeras. Ciertamente es una cuestión compleja dada la variedad de propuestas sobre el concepto de estatus moral disponibles en la literatura. Es necesario por tanto aterrizar estas propuestas en la reflexión respecto a las quimeras humano-animales para iniciar una discusión que pueda arrojar luz sobre esta cuestión.

**ABSTRACT:****Keywords:**

Human-animal chimera, bioethics, solutions

Human-animal chimera research has gradually evolved to the present day, in which large projects related to the attempt to solve pathologies that help us human beings to alleviate diseases. However, it must be considered that many of these advances in science imply an important ethical dilemma in many cases, and even more so if we involve people in said experiments. In the present systematic review we sought to identify these ethical problems related to chimeras, as well as possible solutions to them proposed in the literature, including technical means for the realization of less humanized chimeras. A bibliographic search was carried out in the Pubmed, Embase and Medes databases on January 4<sup>th</sup>, 2022. The articles that strictly comply with the objectives selected for the completion of the work will be selected. A total of 21 articles makes up our sample, from which ethical problems related to chimeras, possible solutions and technical means to avoid obtaining too humanized chimeras will be extracted. The issues identified in the articles are problems related to animal welfare, acquisition of human traits from chimeras, medical concerns derived from experimentation such as zoonoses, the origin of pluripotential cells for chimera production, the creation of human gametes by said chimeras, neurological chimerism and the moral status of chimeras. This paper provides solutions for these problems, such as the use of suicide genes in human cells that would be activated if they differentiate into neuronal cells or the use of gene editing through the CRISPR/Cas9 mechanism to incapacitate these cells so that they do not differentiate into neuronal cells. The only question that remains elusive to the proposal of solutions is the one related to the potential moral status of chimeras. It is certainly a complex issue given the variety of proposals on the concept of moral status available in literature. It is therefore necessary to bring these proposals closer to reflection on human-animal chimeras in order to initiate a discussion that can shed light on this issue.

## 1. Introducción

El término quimera se encuentra definido en la Real Academia Española de la Lengua (2022) como “aquello que se propone a la imaginación como posible o verdadero, no siéndolo” o “En la mitología clásica, monstruo imaginario que vomitaba llamas y tenía cabeza de león, vientre de cabra y cola de dragón”<sup>1</sup>. En biología, se considera una quimera a aquel “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”<sup>2</sup>. Estas quimeras pueden ser de dos tipos. Por un lado, se encuentran las llamadas quimeras intraespecie, que son aquellas en las que se trasplanta un órgano, tejido o células entre miembros de la misma especie, como por ejemplo un trasplante de hígado de una persona a otra. Por otro lado, están las llamadas quimeras

interespecies, que son aquellas en las que se utilizan células, tejido u órganos de una especie y se transfieren a un individuo de otra especie distinta, como la colocación de una válvula cardíaca de cerdo en una persona.

Por otra parte, se pueden generar quimeras por distintos medios. Este trabajo se centra en la generación de quimeras humano-animal por complementación de blastocistos. Esta técnica consiste en la microinyección de células troncales pluripotenciales humanas en embriones animales en fase de blastocisto, como pueda ser un embrión de cerdo<sup>3</sup>. El objetivo último de las quimeras humano-animal, que todavía se prevé lejano, sería poder generar órganos humanos en los animales para poder utilizarlos en trasplantes. Para ello, la estrategia de complementación de blastocistos implica dos procesos clave. En primer lugar, los genes responsables del crecimiento de un órgano específico se eliminan o inactivan en el embrión animal huésped mediante técnicas de ingeniería genética. Se trata de que el animal no sea capaz de gene-

1 Real academia española de la lengua. «Quimera». [Publicación en línea]. <<https://dle.rae.es/quimera>> [Consulta: 1/5/2023]

2 Lacadena, J. R. «Quimeras macaco-humanas: aspectos científicos y consideraciones». *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2021; 87(2): 123-133.

3 Ibid.

rar por sí mismo un determinado órgano, para que sean las células humanas las que desarrollen dicho órgano en el animal. En segundo lugar, se inyectan las células madre pluripotentes humanas en ese embrión animal, que posteriormente se implantaría en una madre subrogada de su misma especie para continuar con su desarrollo. La criatura resultante estaría por tanto compuesta por células de diferentes orígenes embrionarios. Idealmente, la mayoría de los órganos y tejidos de la quimera estarían compuestos por células del animal, mientras que el órgano objetivo sería completamente humano y serviría así para ser trasplantado, aunque esto todavía no se ha conseguido. De entre los animales propuestos para este objetivo, destaca el cerdo, por la similitud de tamaño de sus órganos con los órganos humanos, la facilidad con la que es posible modificar genéticamente esta especie, la gran cantidad de descendencia y su tiempo de reproducción y crecimiento relativamente cortos<sup>4</sup>.

Sin embargo, estos avances científicos plantean importantes cuestiones éticas. Desde la bioética, es necesario estudiar estas cuestiones y reflexionar sobre los límites que deberían guiar este campo de investigación. Por ello, el presente trabajo plantea una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de identificar los problemas éticos asociados a la realización de futuras quimeras humano-animales, las posibles soluciones a estos problemas y las medidas técnicas disponibles para evitar la obtención de animales quiméricos “demasiado” humanizados. Una revisión sistemática de los argumentos a favor y en contra de la producción de quimeras ya se ha publicado con anterioridad<sup>5</sup>. El presente trabajo, no obstante, actualiza este debate y aporta una revisión de las soluciones propuestas en la literatura ante los problemas planteados. El objetivo es contribuir en el trazado de una hoja de ruta en la investigación con quimeras humano-animales que permita obtener los fines médicos propuestos mediante medios moralmente acep-

4 Loike, J. D., Kadish, A. «Ethical rejections of xenotransplantation? The potential and challenges of using human-pig chimeras to create organs for transplantation». *EMBO reports*. 2018; 19(8): e46337.

5 Kwisda, K., White, L., Hübner, D. «Ethical arguments concerning human-animal chimera research: a systematic review». *BMC medical ethics*. 2020; 21(1): 24.

tables, antes que oponerse categóricamente a cualquier forma de investigación con quimeras humano-animales.

## 2. Materiales y métodos

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos Pubmed, Embase y MEDES a fecha 4 de enero del año 2022. Para la selección de los descriptores, se utilizaron los MeSH (Medical Subjects Heading), de la base de datos de ciencias de la salud Pubmed. Con la utilización de esta herramienta se llegó a la utilización del MeSH “Chimera” y como término libre utilizamos “Ethic”. La Tabla 1 recoge la estrategia de búsqueda realizada en las bases de datos bibliográficas Pubmed, Embase Y MEDES. Cada búsqueda contempla los descriptores y/o palabras claves empleados, los límites propios de cada base de datos escogidos según los criterios de selección y los resultados encontrados.

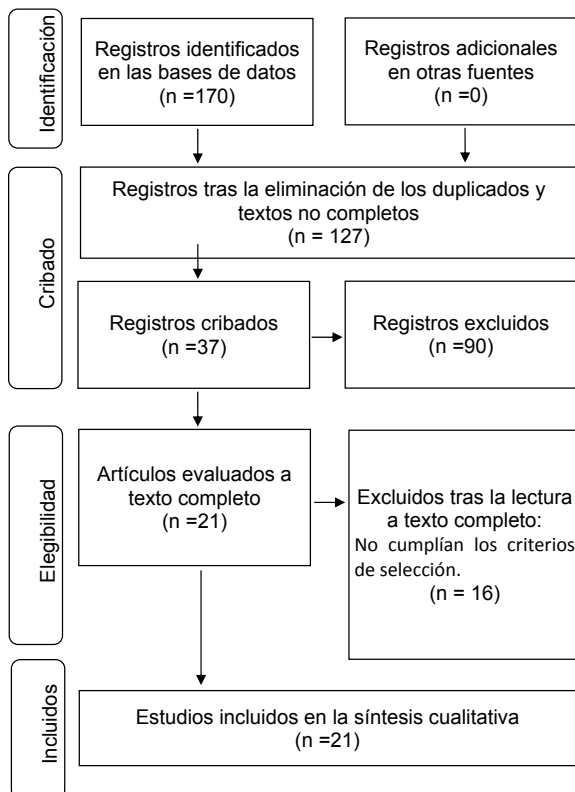
**Tabla 1. Búsquedas bibliográficas realizadas y resultados obtenidos.**

PUBMED		
NUMERO DE BÚSQUEDA	CONSULTA	RESULTADO
#1	Search (“Chimera [Mesh] AND Ethic”)	443
#2	Search (“Chimera [Mesh] AND Ethic”) Filters: 10 years	187
#3	Search (“Chimera [Mesh] AND Ethic”) Filters:10 years; English; Spanish	183
#4	Search (“Chimera [Mesh] AND Ethic”) Filters:10 years; English; Spanish; Full Free Text	92
EMBASE		
NUMERO	CONSULTA	RESULTADO
#1	Search (“Chimera [Mesh] AND Ethic”)	162
#2	Search (“Chimera [Mesh] AND Ethic”) Filters: 10 years	94
#3	Search (“Chimera [Mesh] AND Ethic”) Filters:10 years; Review articles and research articles	75
MEDES		
NUMERO	CONSULTA	RESULTADO
#1	Search (“Quimera AND Ética”)	1

Fuente: elaboración propia.

Tras la realización de las búsquedas en las distintas bases de datos, se eliminaron todos aquellos artículos que no se encontraron a texto completo, así como los duplicados, proceso que redujo el número de artículos de 170 a 127. Posteriormente, tras la lectura del título y el resumen de los 127 artículos, se descartaron aquellos que no respondían a los objetivos propuestos, quedando un total de 21 artículos que componen la muestra final incluida en la revisión sistemática (Figura 1). Cada artículo seleccionado se revisó para extraer de ellos la descripción de los problemas asociados a la producción de quimeras humano-animales y sus posibles soluciones. Problemas que meramente se citaban sin profundizar en ello no eran contabilizados, sino que se contabilizaban solo aquellos problemas éticos sobre los que los autores reflexionaban en sus artículos. Tampoco se contempló el problema ético-legal del consentimiento informado de los donantes de embriones o células iPS, mencionado en algunos artículos, por no ser particular de este tipo de investigaciones.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos.



Fuente: elaboración propia.

### 3. Resultados y discusión

La eventual producción de órganos humanos en animales podría dar solución a un grave problema médico actual, la escasez de órganos por trasplante, responsable de gran cantidad de muertes anuales. Sin embargo, la generación de estas quimeras humano-animales plantea serias objeciones éticas que deben solventarse para garantizar un progreso de la técnica adecuado. Tras la lectura detallada de los artículos que componen la muestra de estudio se identificaron estas cuestiones, así como posibles soluciones propuestas. La figura 2 muestra las cuestiones identificadas y el porcentaje de aparición en los artículos seleccionados. La figura 3 muestra las soluciones propuestas en la bibliografía y el porcentaje de artículos que las mencionan. La tabla 2 relaciona las distintas cuestiones y soluciones con las referencias bibliográficas en las que son discutidas.

#### 3.1. Bienestar animal

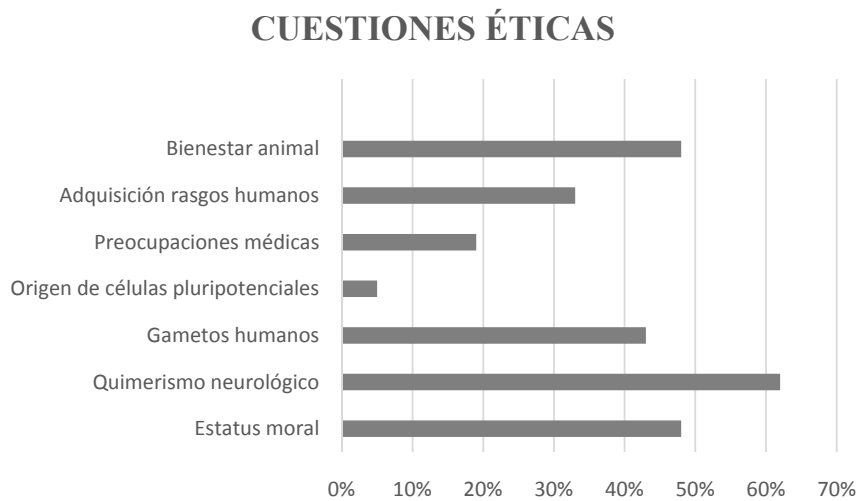
El 48% de los artículos menciona la preocupación por el bienestar animal y el costo moral del criar quimeras para ejecutarlas. La creación de animales que contengan órganos humanos, para luego sacrificarlos, obteniendo así los órganos para trasplantes es éticamente problemático, aunque en general esto se considera aceptable cuando el objetivo final es salvar vidas humanas<sup>6</sup>. A este respecto, algunos autores abrazan un concepto de persona dependiente de la presencia de ciertas capacidades, no de la mera pertenencia a la especie humana. En base a ese concepto, argumentan que el uso de “personas no humanas”, como podrían ser los chimpancés, en la investigación y aplicación médica de las quimeras humano-animales es tanto o más moralmente objetable que el uso de “seres humanos que no son personas”, como seres humanos en estado de coma irreversible o fetos<sup>7, 8</sup>. Además, las quimeras podrían tener un estatus moral que implicara ciertas obligaciones en el trato que se haría de ellas. En palabras

6 Loike y Kadish, *op. cit.*

7 Casal, P., Williams, A. «Human iPSC-Chimera Xenotransplantation and the Non-Identity Problem». *Journal of clinical medicine*. 2019; 8(1): 95.

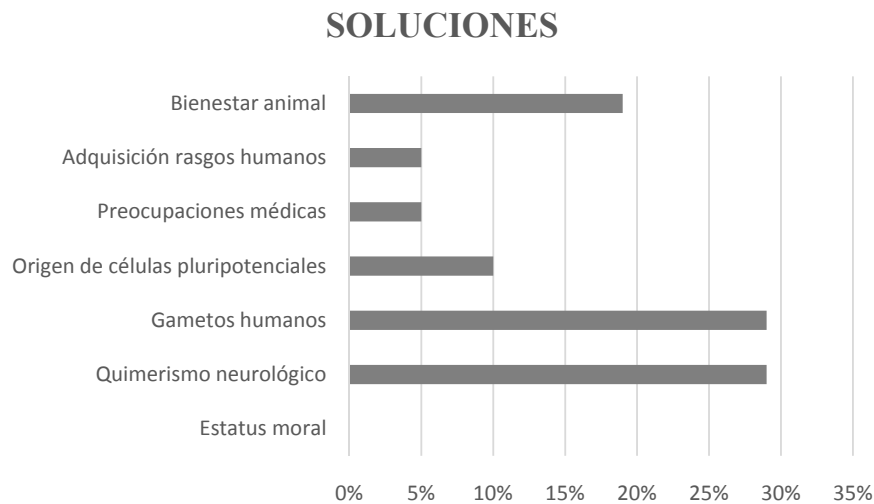
8 Palacios, C. «The ethics of killing human/great-ape chimeras for their organs: a reply to Shaw et al.» *Medicine, health care, and philosophy*. 2016; 19(2): 215-225.

Figura 2. Cuestiones éticas identificadas y porcentaje de mención en los artículos.



Fuente: elaboración propia.

Figura 3. Soluciones propuestas en la bibliografía y número de artículos que las mencionan.



Fuente: elaboración propia.

de Palacios<sup>9</sup>, “independientemente de las intenciones para las que se crearan las quimeras humano-no humano, los agentes morales tendrían la obligación moral de tratarlas de acuerdo con su estatus moral”. Por su parte, Bourret y cols.<sup>10</sup> sostienen que el hecho de que los animales quimé-

ricos se críen con el fin de cultivar órganos humanos no debería enfrentar más debates éticos que criarlos para el consumo, pensando especialmente en los cerdos que es el animal que se plantea como ideal para este fin. Koplin y Savulescu<sup>11</sup> coinciden en este punto, pero añaden dos preocupaciones que se deben sobre el bienestar animal:

9 Palacios, C. «Human dignity and the creation of human-nonhuman chimeras». *Medicine, health care, and philosophy*. 2015; 8(4): 487-499. p. 495.

10 Bourret, R., Martinez, E., Vialla, F., y cols.. «Human-animal chimeras: ethical issues about farming chimeric animals bearing human organs». *Stem cell research & therapy*. 2016; 7(1): 87.

11 Koplin, J.J., Savulescu, J. «Time to rethink the law on part-human chimeras». *Journal of law and the biosciences*. 2019; 6(1): 37-50.

**Tabla 2. Aparición de las cuestiones éticas y soluciones propuestas en la bibliografía analizada.**

	Bienestar animal		Rasgos humanos		Preocupaciones médicas		Origen células madre		Gametos humanos		Quimerismo neural		Estatus moral	
	Cuestiones	Soluciones	Cuestiones	Soluciones	Cuestiones	Soluciones	Cuestiones	Soluciones	Cuestiones	Soluciones	Cuestiones	Soluciones	Cuestiones	Soluciones
Bourret, R., Martinez, E., Vialla, F., et al. 2016.	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	
Casal, P., Williams, A. 2019.	X	X			X									
Crane, A. T., Voth, J. P., Shen, F. X., Low, W. C. 2019.											X	X		
Garry, D., Caplan, A., Garry, M. 2020.			X						X		X		X	
Hashimoto, H., Eto, T., Yamamoto, M., y cols. 2019.									X	X	X	X		
Hyun, I. 2019.											X	X		
Hyun, I. 2017.	X		X								X	X	X	
Koplin, J., Wilkinson, D. 2019.													X	
Koplin, J.J., Savulescu, J. 2019.	X	X							X	X	X		X	
Lacadena, J. R. 2021.			X											
Levine, S., Grabel, L. 2017.			X						X				X	
Loike, J. D., Kadish, A. 2018.	X				X						X			
Moy, A. 2017.	X							X						
National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2021.			X						X	X	X			
Palacios, C. 2015a.									X	X				
Palacios, C. 2015b.	X												X	
Palacios, C. 2016.	X	X											X	
Porsdam Mann, S., Sun, R., Hermerén, G. 2019.	X	X									X		X	
Raposo, V.L. 2021.	X										X		X	
Rashid, T., Kobayashi, T., Nakauchi, H. 2014.			X		X	X			X	X	X	X		
Sawai, T., Hatta, T., Fujita, M. 2017.									X		X			

Fuente: elaboración propia.

la posibilidad de que las quimeras sean propensas a sufrir disfunciones biológicas que podrían contribuir a un sufrimiento grave, algo que también preocupa a Hyun<sup>12</sup>, y la posible necesidad de que deban criarse en condiciones adversas para el bienestar animal, por ejemplo, aisladas de otros animales de su propia especie. Así mismo, Raposo también menciona que algunos animales quiméricos sufren síntomas negativos y que son más propensos a ser infectados por virus humano, como el VIH<sup>13</sup>. Por su parte, Moy se pregunta si las quimeras humano-animales podrían percibir el dolor y el sufrimiento de manera diferente a sus contrapartes naturales<sup>14</sup>.

Respecto a posibles soluciones al problema del bienestar animal, el 19% de los artículos de la muestra abordó esta cuestión. Por un lado, Casal y Williams<sup>15</sup>, contrarios a la investigación con grandes simios y sensibles al uso de cerdos, aunque admiten que esto último puede ser éticamente aceptable, sugieren que sería mejor el desarrollo de técnicas alternativas, como la impresión de células o andamios biodegradables en los que cultivar órganos. Además de estos procedimientos científicos alternativos, también proponen medidas legales, tales como la presunción de consentimiento para ser donante póstumo, la reducción del poder de veto de los familiares sobre las donaciones, aumentar la prioridad en el acceso a los trasplantes de órganos a las personas que deseen poner sus órganos a disposición después de su muerte y asegurar una mayor cooperación internacional para encontrar coincidencias adecuadas. De la misma manera, Palacios<sup>16</sup> argumenta que hay animales con estatus moral, en particular los grandes simios, y que es inaceptable sacrificarlos para obtener órganos, problema ante el cual una solución es disminuir la necesidad de esta forma de producción de órganos. Para ello propone adoptar programas de salud que promuevan estilos de vida saludables, un sistema de donación de

órganos por defecto, es decir, que si no se ha expresado lo contrario se presume el consentimiento, crear incentivos para que las personas realicen donaciones de órganos en vida, invertir en investigación destinada a la creación de órganos mecánicos, órganos humanos impresos en 3D u órganos in vitro e incluso la posibilidad de hacer obligatoria la donación de órganos después de la muerte. Koplin y Savulescu<sup>17</sup> abogan por el desarrollo de regulaciones que, más allá de preocuparse por el bienestar animal en general, sean sensibles a “los grados de estatus moral” entre distintos animales, incluyendo posiblemente entre los animales quiméricos y sus contrapartes no quiméricas. De forma similar, Porsdam y cols.<sup>18</sup> argumentan que los marcos existentes de protección animal y minimización de riesgos deben ampliarse para abarcar a los animales quiméricos.

### 3.2. Humanización de las quimeras

El 33% de los artículos cita problemas relacionados con la adquisición de rasgos humanos por parte de las quimeras. La obtención de animales con rasgos humanos podría considerarse contraria a la dignidad humana<sup>19</sup>. A diferencia de otros tipos de quimeras humano-animal, “el quimerismo basado en células madre tiene el potencial de humanizar radicalmente la biología de los animales de laboratorio, según el tipo y la cantidad de células madre humanas trasplantadas, la especie y la etapa de desarrollo del animal huésped, y la ubicación anatómica del huésped animal donde se transfieren las células madre humanas. Cuando se trasplantan células madre humanas a un animal posnatal, es poco probable que estas células se integren significativamente en las estructuras biológicas existentes del animal. Pero si se introducen células madre humanas en un huésped animal embrionario o fetal que luego se gesta, entonces el porcentaje fraccional de células humanas en diferenciación y el grado de integración fisiológica humana en el

12 Hyun, I. «What's Wrong with Human/Nonhuman Chimera Research?» *PLoS biology*. 2017; 14(8): e1002535

13 Raposo, V.L. «The new Japanese regulation on human/non-human chimeras: should we worry?» *JBRA assisted reproduction*. 2021; 25(1): 155–161.

14 Moy, A. «Why the moratorium on human-animal chimera research should not be lifted». *The Linacre quarterly*. 2017; 84(3): 226–231.

15 Casal y Williams, *op. cit.*

16 Palacios, 2016, *op. cit.*

17 Koplin y Savulescu, *op. cit.*

18 Porsdam Mann, S., Sun, R., Hermerén, G. «A framework for the ethical assessment of chimeric animal research involving human neural tissue». *BMC medical ethics*. 2019; 20(1): 10.

19 Levine, S., Gabel, L. «The contribution of human/non-human animal chimeras to stem cell research». *Stem cell research*. 2017; 24: 128–134.

animal quimérico en desarrollo pueden resultar altos, especialmente si hay poca distancia evolutiva entre las especies animales utilizadas y los humanos<sup>20</sup>. Lacadena<sup>21</sup> y las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina estadounidenses<sup>22</sup> se muestran especialmente preocupados respecto a las investigaciones con quimeras humano-mono, particularmente con la posibilidad de utilizar grandes simios en estos experimentos, como el chimpancé, el gorila o el orangután. Al ser estos animales los más cercanos evolutivamente al ser humano, es una incógnita (y un inconveniente ético), el grado de humanización que podrían alcanzar este tipo de quimeras. Por su parte, Garry y cols.<sup>23</sup> plantean distintas cuestiones al respecto: ¿qué grado de quimerismo es éticamente aceptable, un porcentaje de un órgano completo, un órgano completo o múltiples órganos?, ¿cuándo para una quimera a considerarse más humana que no humana? Un aspecto de particular importancia a este respecto es la apariencia física, pues, como explican Bourret y cols., nuestra intuición moral está particularmente influida por los atributos de identidad<sup>24</sup>.

En cuanto a las posibles soluciones a este respecto, solo Bourret y cols.<sup>25</sup> (5%) realizan una propuesta, abogando por un control estricto de las quimeras con controles prenatales para la detección de presencia de rasgos humanos, dejando nacer solo a aquellos fetos sin presencia de ningún rasgo humano.

### 3.3. Preocupaciones médicas

El 19% de los textos cita preocupaciones médicas relacionadas con el cruce de especies. Podría dar lugar a nuevas zoonosis, perjudicándonos gravemente a las personas<sup>26</sup>. Principalmente, se teme la posible reactivación de virus endógenos porcinos (PERV, por

sus siglas en inglés) tras el trasplante de órganos humanos generados en cerdos<sup>27</sup>. A este respecto, Casal y Williams<sup>28</sup> añaden que no debemos asumir que los procedimientos siempre se llevarán a cabo en condiciones de perfecto cumplimiento de las normas y protocolos pertinentes, sino asumir que a veces se producirán fallas y conductas humanas indebidas. Así mismo, no podemos estar seguros de cómo actuarán todos los gobiernos, lo que podría conducir al xenoturismo, es decir, la práctica de viajar a otro país para adquirir un órgano generado en un animal quimérico no disponible donde reside un paciente. Esto podría imposibilitar que cualquier país se proteja de los riesgos zoonóticos, ya que una persona que regresa del extranjero con un órgano que no ha sido debidamente preparado podría eventualmente infectar no solo a amigos y familiares, sino también al personal sanitario. Otra preocupación médica al respecto del trasplante de órganos generados de esta manera es el posible rechazo inmune<sup>29, 30</sup>, ya que estos órganos contendrían células huésped xenogénicas intersticialmente y en vasos y nervios. Sin embargo, dado que todas las células parenquimatosas se derivarían idealmente de iPSC de pacientes, las respuestas inmunitarias esperadas deberían ser mínimas<sup>31</sup>.

Solo Rashid y cols.<sup>32</sup> discuten soluciones a estas preocupaciones médicas, las cuales pasarían por utilizar herramientas de edición genética, como TALENS o CRISPR para eliminar en los animales huéspedes los genes asociados a virus. Respecto a la preocupación sobre el rechazo inmune, puede ser necesario reemplazar las células endoteliales del huésped con células derivadas de iPSC de donante mediante la complementación de embriones huésped con vasculogénesis deshabilitada. Por lo tanto, al combinar dos o más mutaciones genéticas, podemos proporcionar nichos adecuados que maximicen la contribución de las células del donante iPSC en

20 Hyun, 2017, *op. cit.* p. 2.

21 Lacadena, *op. cit.*

22 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. «*The Emerging Field of Human Neural Organoids, Transplants, and Chimeras: Science, Ethics, and Governance*». 2021. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/26078>.

23 Garry, D., Caplan, A., Garry, M. «Chimeric Humanized Vasculature and Blood: The Intersection of Science and Ethics». *Stem cell reports*. 2020; 14(4): 538–540.

24 Bourret y cols., *op. cit.*

25 Ibid.

26 Bourret y cols., *op. cit.*

27 Rashid, T., Kobayashi, T., Nakauchi, H. «Revisiting the flight of Icarus: making human organs from PSCs with large animal chimeras». *Cell stem cell*. 2014; 15(4), 406–409.

28 Casal y Williams, *op. cit.*

29 Rashid y cols., *op. cit.*

30 Loike y Kadish, *op. cit.*

31 Rashid y cols. *op. cit.*

32 Ibid.



el órgano generado y, al mismo tiempo, reduzcan el posible rechazo inmunológico.

### 3.4. Origen de las células pluripotenciales

Solo uno de los artículos (5%) menciona problemas referidos al origen de las células pluripotenciales para la realización de quimeras. Para la creación de las quimeras se utilizan células madre pluripotenciales (PSC, por sus siglas en inglés), las cuales pueden dar lugar a cualquier tipo de tejido. Estas células se encuentran en el embrión temprano y para su obtención es necesario la destrucción de embriones, lo que supone una importante dificultad ética, para muchos inasumible<sup>33</sup>.

Dos artículos (10%) discuten una solución a esta cuestión, en la que ambos coinciden<sup>34,35</sup>. Existen otro tipo de PSC generadas artificialmente a partir de células somáticas, las células madre pluripotenciales inducidas (iPSC, por sus siglas en inglés), desarrolladas por Yamanaka en 2007 y que no implican la manipulación ni destrucción de embriones. El uso de estas células en lugar de las de origen embrionario se propone como una solución para evitar el problema ético de la destrucción de embriones humanos en la producción de quimeras. Las iPSC se crean mediante la introducción de factores genéticos que reprograman una célula adulta en una célula madre de tipo embrionario sin necesidad de utilizar un embrión. Las iPSC tienen las mismas características que una célula madre embrionaria y pueden diferenciarse en todos los mismos tejidos especializados que una célula madre embrionaria. Por lo tanto, las iPSC podrían hacer innecesarias las células madre embrionarias humanas para la investigación con quimeras. Además, si las células madre pluripotentes para la transferencia se crean usando una muestra de tejido del propio paciente, entonces, en teoría, el órgano resultante sería inmunocompatible con el paciente, lo cual es una ventaja añadida del uso de las iPSC sobre las PSC de procedencia embrionaria.

33 Bourret y cols., *op. cit.*

34 *Ibid.*

35 Moy, *op. cit.*

### 3.5. Gametos humanos

En el 43% de los textos se mencionan problemas relacionados con la creación de gametos humanos por parte de las quimeras, lo que podría conducir a la concepción de seres humanos por parte de animales quiméricos. Así mismo, esto podría tener un impacto en nuestra concepción de la reproducción, del linaje familiar y del papel de la mujer en la gestación<sup>36</sup>. Generalmente, esta posibilidad se considera un problema ético a evitar, como demuestran los resultados de una encuesta realizada en Japón, en la que el 52,1 % del público y el 74,3 % de los investigadores participantes eran contrarios a cualquier contribución de las células humanas a la línea germinal del animal huésped<sup>37</sup>. No obstante, algunos de los artículos analizados muestran una opinión divergente. Así, Koplín y Savulescu<sup>38</sup> coinciden con Palacios<sup>39</sup> en que esto no tiene que ser necesariamente un problema, siempre y cuando el embarazo no resulte en un daño moralmente inaceptable para el animal quimérico, y el embrión humano no se desarrolle más allá del umbral en el que adquiere estatus moral (umbral que no definen). Incluso, argumentan, si naciera un ser humano por este medio y pudiera continuar viviendo una vida suficientemente buena, podría ser aceptable. Por su parte, Palacios<sup>40</sup> añade que hay una buena razón para crear quimeras capaces de producir gametos humanos: resolver el problema de la escasez de óvulos humanos para la investigación.

El 29% de los artículos proponen soluciones al problema de los gametos humanos generados por las quimeras. La solución más práctica y sencilla, sería la esterilización rutinaria de las quimeras, evitando con ello el problema<sup>41,42,43</sup>. Otras medidas sencillas incluyen la

36 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, *op. cit.*

37 Sawai, T., Hatta, T., Fujita, M. «The Japanese Generally Accept Human-Animal Chimeric Embryo Research but Are Concerned About Human Cells Contributing to Brain and Gametes». *Stem cells translational medicine*. 2017; 6(8): 1749-1750.

38 Koplín y Savulescu, *op. cit.*

39 Palacios, C. «Ethical aspects of creating human-nonhuman chimeras capable of human gamete production and human pregnancy». *Monash bioethics review*. 2015; 33(2-3): 181-202.

40 *Ibid.*

41 Bourret y cols., *op. cit.*

42 Koplín y Savulescu, *op. cit.*

43 Palacios, 2015a, *op. cit.*

creación de quimeras de un solo sexo o la segregación física de quimeras masculinas y femeninas<sup>44,45</sup>, así como utilizar quimeras reproductivamente inmaduras y sacrificarlas antes de que alcancen la madurez reproductiva o sacrificarlas si quedan embarazadas<sup>46</sup>. Otras alternativas propuestas son la modificación genética para conseguir que las células iPSC sean incapaces de diferenciarse en células germinales, o la introducción de genes suicidas, que provoquen la muerte celular si ocurre una diferenciación celular germinal<sup>47,48</sup>. Hashimoto y cols.<sup>49</sup> demostraron que la eliminación del gen Prdm14 en células madre embrionarias de ratón conseguía que esas células no contribuyeran a los gametos al ser trasplantadas en embriones de ratón. Así mismo, se ha observado que la expresión condicional del factor de transcripción Mixl1 induce la diferenciación celular selectivamente hacia el linaje endodérmico, reduciendo así la cantidad de células derivadas de PSC no endodérmicas<sup>50</sup>. Las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina también afirman que nuestro conocimiento actual sobre la genética de la gametogénesis permitiría manipular las células humanas usadas en las quimeras para que no pudieran dar lugar a gametos<sup>51</sup>. Finalmente, Rashid y cols.<sup>52</sup> proponen la posibilidad de utilizar progenitores comprometidos en lugar de PSC, inyectándolos en el embrión huésped en el lugar correcto y en el momento adecuado, lo que debería reducir las posibilidades de generar tejidos humanizados fuera del objetivo.

### 3.6. Quimerismo neurológico

El 62% de los artículos menciona problemas relacionados con el quimerismo neurológico. Las Academias Nacionales de Ciencia, Ingeniería y Medicina estadouni-

denses publicaron en 2021 un extenso informe centrado en las quimeras neurales (así como en los organoides y los trasplantes neurales). En él, se recogen distintas cuestiones derivadas de este tipo de quimerismo, como son la confusión moral derivada de cruzar los límites entre especies, la repugnancia instintiva que muchos pueden sentir ante esta forma de quimerismo, la asociación entre las capacidades neurológicas humanas y nuestro estatus moral, que haría inadecuado obtener ese tipo de capacidades en animales no humanos, o la posible necesidad de cambiar nuestra forma de tratar a las quimeras mejoradas cognitivamente<sup>53</sup>. Koplin y Savulescu<sup>54</sup> sostienen que la creación de quimeras con habilidades cognitivas moralmente relevantes es quizás la cuestión ética más seria planteada por este campo de investigación. En la encuesta realizada en Japón, los resultados mostraron que el 48,5 % del público en general y el 45,7 % de los investigadores consideraban que ningún porcentaje de células humanas debía contribuir al cerebro animal<sup>55</sup>. Hyun<sup>56, 57</sup> y Bourret y cols.<sup>58</sup> señalan una característica especialmente preocupante a la hora de pensar en que se dé en una quimera humano-animal, la autoconciencia. Así, Hyun afirma: “parece que la principal preocupación no es que las quimeras neurológicas humano-animal puedan obtener acceso consciente a la estimulación sensorial, o la vigilia, la vigilancia, la atención focal o la sensibilidad a través de su quimerismo. Más bien, la preocupación ética clave parece reducirse a si estos animales de laboratorio podrían de alguna manera obtener la característica adicional y moralmente significativa de la autoconciencia subjetiva similar a la humana, es decir, la conciencia de uno mismo como un ser temporalmente extenso con experiencias, creencias, e intereses, todo lo cual puede ser reflejado mentalmente por uno mismo”<sup>59</sup>. Ante esta posibilidad, Bourret y cols. sostienen que “si la presencia de células hu-

44 Koplin y Savulescu, *op. cit.*

45 Palacios, 2015a, *op. cit.*

46 Ibid.

47 Bourret y cols., *op. cit.*

48 Rashid y cols., *op. cit.*

49 Hashimoto, H., Eto, T., Yamamoto, M., y cols. «Development of blastocyst complementation technology without contributions to gametes and the brain». *Experimental animals*. 2019; 68(3): 361–370.

50 Rashid y cols., *op. cit.*

51 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, *op. cit.*

52 Rashid y cols., *op. cit.*

53 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, *op. cit.*

54 Koplin y Savulescu, *op. cit.*

55 Sawai y cols., *op. cit.*

56 Hyun, I. «Ethical considerations for human-animal neurological chimera research: mouse models and beyond». *The EMBO journal*. 2019; 38(21): e103331.

57 Hyun, 2017, *op. cit.*

58 Bourret y cols., *op. cit.*

59 Hyun, 2019, *op. cit.*

manas en el cerebro animal diera como resultado una forma de conciencia similar a la humana, tales experimentos científicos se volverían éticamente inaceptables porque una gran distinción entre humanos y animales se basa en la conciencia. Seguramente, si los animales quiméricos fueran a adquirir una conciencia similar a la humana, sería necesario tratarlos como humanos y, en consecuencia, cualquier forma de cultivo de órganos estaría prohibida<sup>60</sup>. En cualquier caso, quedan muchos interrogantes científicos por resolver respecto a estas posibles quimeras neurales, por ejemplo, cuántas células cerebrales humanas serían necesarias para que un animal desarrolle comportamientos humanos y qué tipo de comportamientos serían esos y si hay un momento específico en el que las células cerebrales humanas deben introducirse en los embriones no humanos para lograr determinadas habilidades cognitivas. Lo que sí parece estar claro es que la principal característica a tener en cuenta es el tamaño del cerebro del animal huésped, ya que si se realizan experimentos de este tipo en animales con cerebros más grandes (como es el caso de los grandes simios), aumenta la posibilidad de que esos cerebros funcionen de manera similar a los humanos<sup>61</sup>. Sin embargo, Hyun<sup>62</sup> considera muy poco probable que la característica de la autoconciencia pueda aparecer en un cerebro animal aún con células humanas, ya que, argumenta, lleva varios años para desarrollarse en cerebros infantiles 100% humanos y solo bajo las condiciones sociales y de crianza adecuadas. En relación con esta consideración, un artículo<sup>63</sup> revisó los resultados de 150 estudios de trasplante de células humanas al sistema nervioso central (SNC) de mamíferos, en concreto ratones, ratas y primates no humanos, con el objetivo de determinar cómo la integración de células humanas en el circuito neuronal no humano puede alterar el comportamiento del huésped. Aunque los autores señalan que investigaciones adicionales son necesarias, no en-

contraron evidencias de que el quimerismo humano/animal generara animales que posean un estado cognitivo o conductual alterado similar al humano. No obstante, apuntan que el 94% implantaron células humanas en ratones o ratas, cuyo cerebro es muy diferente al humano, y que el 84% de los estudios trasplantaron tejido neural humano a animales ya adultos, mientras que el cerebro en desarrollo es más plástico para la integración de las células trasplantadas.

El 29% de los artículos dan posibles soluciones al quimerismo neurológico. Para un correcto desarrollo de quimeras sin capacidades neuronales desarrolladas que inicien graves problemas éticos, Bourret y cols.<sup>64</sup> y Rashid y cols.<sup>65</sup> mencionan mecanismos como la utilización de genes suicidas en las células pluripotenciales inducidas que se activarían si estas se diferenciaban en células neuronales. También se comenta el mecanismo de expresión forzada del Gen Mixl1, que forzaría a las células iPSC a destinos viscerales, evitando con ello la diferenciación neuronal<sup>66</sup>. Otra posibilidad sería utilizar células madre de linaje restringido<sup>67</sup>,<sup>68</sup> o modificar las células pluripotentes humanas mediante edición genética para que no puedan diferenciarse en células neuronales<sup>69</sup>,<sup>70</sup>. A este respecto Hashimoto y cols.<sup>71</sup> demostraron que la eliminación del gen *Otx2* en células madre embrionarias de ratón conseguía que esas células no contribuyeran al cerebro al ser trasplantadas en embriones de ratón. Además, la eliminación de *Otx2* provocó que el cerebro no se formara correctamente en el embrión. Así mismo, Bourret y cols.<sup>72</sup> proponen definir un límite máximo de quimerismo humano en el cerebro de cerdo, basado en estudios en animales quiméricos sacrificados en diferentes momentos durante la gestación y después del nacimiento a diferentes edades. De forma similar, Hyun<sup>73</sup> y Crane y cols.<sup>74</sup> re-

60 Bourret y cols. *op. cit.* p. 4.

61 Raposo, *op. cit.*

62 Hyun, 2017, *op. cit.*

63 Crane, A. T., Voth, J. P., Shen, F. X., Low, W. C. «Concise Review: Human-Animal Neurological Chimeras: Humanized Animals or Human Cells in an Animal?» *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2019; 37(4), 444-452.

64 Bourret y cols., *op. cit.*

65 Rashid y cols., *op. cit.*

66 *Ibid.*

67 *Ibid.*

68 Hyun, 2017, *op. cit.*

69 *Ibid.*

70 Hyun, 2019, *op. cit.*

71 Hashimoto y cols., *op. cit.*

72 Bourret y cols., *op. cit.*

73 Hyun, 2017, *op. cit.*

74 Crane y cols., *op. cit.*

comiendan proceder paso a paso a través de estudios piloto, deteniendo los primeros experimentos antes del ciclo completo de gestación para examinar los tejidos fetales en busca de cualquier migración no deseada de células humanas y analizar el grado de quimerismo alcanzado en los distintos tejidos.

### 3.7. Estatus moral de las quimeras

En el 48% de los textos se discuten problemas relacionados con el estatus moral de las quimeras. Estos autores coinciden en señalar como un problema ético planteado por este tipo de investigaciones el hecho de generar animales cuyo estatus moral sea incierto y potencialmente significativo, lo que haría ilícito utilizarlos para obtener sus órganos. La cuestión es cómo afecta la generación de animales quiméricos al estatus moral del animal, principalmente ante la posible contribución de las células humanas al cerebro animal<sup>75</sup>. Así, Bourret y cols.<sup>76</sup> se preguntan si una contribución significativa de las células humanas al cerebro animal podría modificar las características de la especie receptora hasta el punto de afectar a la evaluación del estatus moral del animal, especialmente en el caso de animales grandes, como los cerdos y, en particular, los primates no humanos. Koplin y Savulescu, por su parte, no ven esto necesariamente como un problema. Así, argumentan que “no está claro por qué es importante para nosotros preservar la visión de que la humanidad biológica es tanto necesaria como suficiente para el estatus moral completo. De hecho, existen buenas razones filosóficas para pensar que el estatus moral no se confiere por la pertenencia a una especie *per se*, sino por algún conjunto de capacidades moralmente relevantes, como la sensibilidad, la autonomía y/o la autoconciencia. [...] En consecuencia, sería bueno que la creación de quimeras parcialmente humanas nos lleve a repensar el significado que actualmente le damos a la pertenencia a una especie”<sup>77</sup>. No obstante, coinciden con el resto de los autores en que, si las quimeras vieran aumentado su

estatus moral, entonces habría que replantearse el uso que podemos hacer de ellas. En palabras de Raposo, “si la quimera resultante se considera humana (porque de hecho tiene células humanas), o incluso si simplemente se le otorga un estatus superior al otorgado a los animales NH (no humanos), habrá que reevaluar los fundamentos, el contenido y los propósitos de la investigación que involucra a estas criaturas. En particular, se requerirá una base ética y legal adecuada para su eliminación al final de la investigación. [...] En última instancia, podría implicar el reconocimiento de la dignidad y algún tipo de derechos legales para la quimera”<sup>78</sup>.

Ningún artículo de la muestra menciona soluciones ante esta cuestión.

## 4. Conclusiones

En los artículos que componen la muestra, se han identificado diferentes cuestiones éticas relacionadas con la realización de quimeras humano-animales, así como posibles soluciones. En primer lugar, se señalan problemas relacionados con el bienestar animal, cuya posible solución sería conseguir una vida agradable para las quimeras hasta cumplir su objetivo. Destaca también la preocupación por la adquisición de rasgos humanos por parte de las quimeras, frente a lo cual se plantea un control prenatal, seleccionando aquellas a las que se permite nacer y a las que no en base a su grado de humanización. Por otra parte, se mencionan preocupaciones médicas (zoonosis) en algunos textos. La solución de este posible problema pasaría por la edición genética para la eliminación de genes causantes de enfermedad en los organismos quiméricos. Otra cuestión ética se relaciona con el origen de las células pluripotenciales, que pueden ser embrionarias. La resolución de este problema podría ser la utilización de iPSC. También se señala como problemática la posibilidad de que las quimeras generen gametos humanos, ante lo cual se puede proceder a la esterilización de las quimeras para evitar que puedan concebir seres humanos. Finalmente, se mencionan como problemas éticos el quimerismo neurológico y el estatus moral que po-

75 Koplin, J., Wilkinson, D. «Moral uncertainty and the farming of human-pig chimeras». *Journal of medical ethics*. 2019; 5(7): 440–446.

76 Bourret y cols., *op. cit.*

77 Koplin y Savulescu, *op. cit.* p. 43.

78 Raposo, *op. cit.* pp. 157-158.

seerían las quimeras. Frente a esta cuestión, la solución puede pasar por el uso de genes suicidas en las células pluripotenciales inducidas que se activarían si estas se diferenciaron en células neuronales, la expresión forzada del Gen *Mixl1*, que dirigiría a las células iPSC a destinos viscerales, evitando con ello la diferenciación neuronal y la aplicación de la edición genética CRISPR/Cas9 para incapacitar a las células iPSC y que estas no se diferencien en células neuronales. La única cuestión que permanece elusiva a la propuesta de soluciones es la relativa al potencial estatus moral de las quimeras. Ciertamente es una cuestión compleja dada la variedad de propuestas sobre el concepto de estatus moral disponibles en la literatura. Es necesario por tanto aterrizar estas propuestas en la reflexión respecto a las quimeras humano-animales para iniciar una discusión que pueda arrojar luz sobre esta cuestión.

## Referencias

- Bourret, R., Martinez, E., Vialla, F., et al. «Human-animal chimeras: ethical issues about farming chimeric animals bearing human organs». *Stem cell research & therapy*. 2016; 7(1): 87.
- Casal, P., Williams, A. «Human iPSC-Chimera Xenotransplantation and the Non-Identity Problem». *Journal of clinical medicine*. 2019; 8(1): 95.
- Crane, A. T., Voth, J. P., Shen, F. X., Low, W. C. «Concise Review: Human-Animal Neurological Chimeras: Humanized Animals or Human Cells in an Animal?» *Stem cells (Dayton, Ohio)*. 2019; 37(4), 444–452.
- Garry, D., Caplan, A., Garry, M. «Chimeric Humanized Vasculature and Blood: The Intersection of Science and Ethics». *Stem cell reports*. 2020; 14(4): 538–540.
- Hashimoto, H., Eto, T., Yamamoto, M., et al. «Development of blastocyst complementation technology without contributions to gametes and the brain». *Experimental animals*. 2019; 68(3): 361–370.
- Hyun, I. «Ethical considerations for human-animal neurological chimera research: mouse models and beyond». *The EMBO journal*. 2019; 38(21): e103331.
- Hyun, I. «What's Wrong with Human/Nonhuman Chimera Research?» *PLoS biology*. 2017; 14(8): e1002535.
- Koplin, J., Wilkinson, D. «Moral uncertainty and the farming of human-pig chimeras». *Journal of medical ethics*. 2019; 5(7): 440–446.
- Koplin, J.J., Savulescu, J. «Time to rethink the law on part-human chimeras». *Journal of law and the biosciences*. 2019; 6(1): 37–50.
- Kwisda, K., White, L., Hübner, D. «Ethical arguments concerning human-animal chimera research: a systematic review». *BMC medical ethics*. 2020; 21(1): 24.
- Lacadena, J. R. «Quimeras macaco-humanas: aspectos científicos y consideraciones». *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2021; 87(2): 123-133.
- Levine, S., Grabel, L. «The contribution of human/non-human animal chimeras to stem cell research». *Stem cell research*. 2017; 24: 128–134.
- Loike, J. D., Kadish, A. «Ethical rejections of xenotransplantation? The potential and challenges of using human-pig chimeras to create organs for transplantation». *EMBO reports*. 2018; 19(8): e46337.
- Moy, A. «Why the moratorium on human-animal chimera research should not be lifted». *The Linacre quarterly*. 2017; 84(3): 226–231.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. «*The Emerging Field of Human Neural Organoids, Transplants, and Chimeras: Science, Ethics, and Governance*». 2021. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/26078>.
- Palacios, C. «Ethical aspects of creating human-nonhuman chimeras capable of human gamete production and human pregnancy». *Monash bioethics review*. 2015; 33(2-3): 181–202.
- Palacios, C. «Human dignity and the creation of human-nonhuman chimeras». *Medicine, health care, and philosophy*. 2015; 8(4): 487–499.
- Palacios, C. «The ethics of killing human/great-ape chimeras for their organs: a reply to Shaw et al.» *Medicine, health care, and philosophy*. 2016; 19(2): 215–225.
- Porsdam Mann, S., Sun, R., Hermerén, G. «A framework for the ethical assessment of chimeric animal research involving human neural tissue». *BMC medical ethics*. 2019; 20(1): 10.

- Raposo, V.L. «The new Japanese regulation on human/non-human chimeras: should we worry?» *JBRA assisted reproduction*. 2021; 25(1): 155–161.
- Rashid, T., Kobayashi, T., Nakauchi, H. «Revisiting the flight of Icarus: making human organs from PSCs with large animal chimeras». *Cell stem cell*. 2014; 15(4), 406–409.
- Real academia española de la lengua. «Quimera». [Publicación en línea]. <<https://dle.rae.es/quimera>> [Consulta: 1/5/2023]
- Sawai, T., Hatta, T., Fujita, M. «The Japanese Generally Accept Human-Animal Chimeric Embryo Research but Are Concerned About Human Cells Contributing to Brain and Gametes». *Stem cells translational medicine*. 2017; 6(8): 1749–1750.