

Clonación y células madre



Ximo Soriano Felipe, Antonio Guerrero Espejo y Santiago Bonanad Boix

Área de Diagnóstico Biológico. Hospital de La Ribera. Alzira. Valencia. España.

El desarrollo aplicado de las técnicas de clonación ha revolucionado el panorama científico de los últimos tiempos. Muchas de sus aplicaciones biotecnológicas (empleo de células madre, tratamiento tisular, trasplantes, etc.) se están desarrollando en algunos campos de la medicina, con perspectivas hasta ahora inimaginables. La producción a medida de recambios celulares y tisulares, a partir de células madre y su posterior diferenciación en cultivo, es un buen ejemplo de ello. Sin embargo, tanto algunas cuestiones técnicas del procedimiento como ciertos de sus posibles usos son objeto de un intenso debate, en el que la gran mayoría de la comunidad científica se muestra contraria a la clonación reproductiva y a favor de la terapéutica.

Este artículo intenta resumir las principales aplicaciones y problemas asociados a las técnicas de clonación y uso de células madre, desde la perspectiva de los profesionales sanitarios.

Palabras clave: Clonación. Células madre.

Cloning and stem cells

Applied cloning technologies have become a great scientific advance. Many of their biotechnological applications (stem cells, transplants, tissue therapy) are improving medical fields to extents that we could not imagine a few years ago. Thus, for example, we are now able to produce cellular and tisular spares via differentiating stem cells in vitro. Yet the scientific community maintains a vibrant debate over technical aspects and applications of cloning technologies, with most scientists positioned against reproductive cloning while agreeing on its therapeutic use. This article summarizes the foremost applications and problems related to cloning and stem cells technologies, from an academic and health professionals' point of view.

Key words: Cloning. Stem cells.

El proceso de la propagación de células idénticas a una primaria u original prescindiendo de métodos de reproducción sexual se denomina clonación y ha supuesto uno de los mayores avances científicos de los últimos tiempos. Los términos «trasplante nuclear», «transferencia nuclear» o «clonación nuclear» se refieren a la introducción de un núcleo de una célula de donante adulto en un oocito enucleado, para poder generar un embrión clonado. Este proceder ha estado siempre acompañado de intensos debates de opinión, que alcanzaron cotas muy importantes cuando en 1997 se anunció públicamente la obtención del primer mamífero superior clonado a partir de células adultas¹⁻³. En aquel momento, la oveja *Dolly* fue catapultada a la fama con innegable sensacionalismo por un proceso no tan novedoso, por entonces, como la opinión pública interpretaba. La posibilidad de extender la aplicación de la clonación a humanos a partir del éxito en la clonación de una oveja ge-

neró inmediatamente una gran tensión informativa y una considerable alarma social⁴⁻⁸. Debido a este impacto en la opinión pública, numerosos gobiernos han modificado su legislación y creado organismos reguladores.

Nos encontramos probablemente frente a uno de los debates más interesantes de la biología aplicada en un tema de gran impacto futuro en el tratamiento de las enfermedades, y concretamente la clonación de células madre ha abierto un debate con posiciones ideológicamente muy enfrentadas en el caso del empleo de células de origen embrionario. En este texto abordamos sus aspectos más interesantes desde la perspectiva de los profesionales sanitarios, sin profundizar en las consideraciones éticas, filosóficas, antropológicas o en el marco jurídico de la cuestión.

Aplicaciones de la clonación

Según la finalidad perseguida, se distinguen 2 grupos de aplicaciones de la clonación: la realizada con fines reproductivos y la realizada con objetivos terapéuticos (fig. 1).

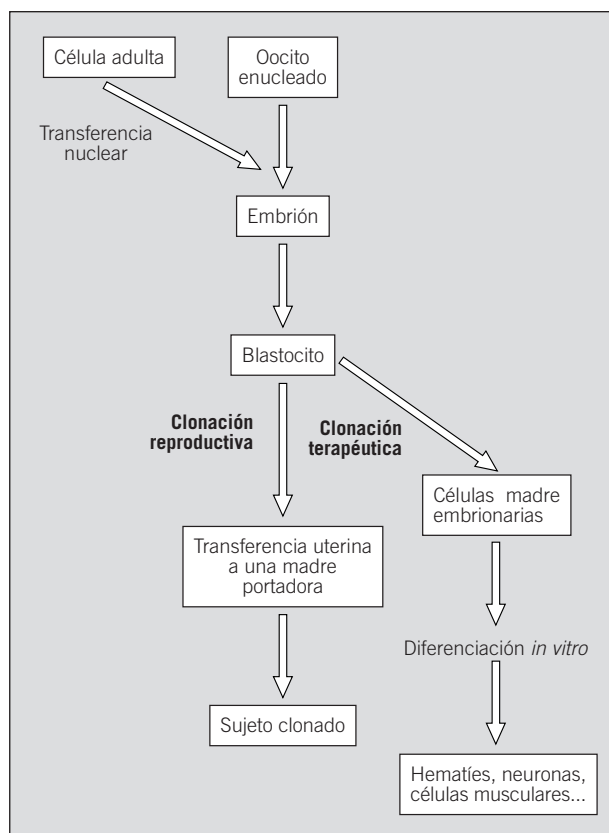


Fig. 1. Clonación reproductiva y terapéutica.

Correspondencia: Dra. A. Guerrero Espejo.
 Área de Diagnóstico Biológico. Hospital de La Ribera.
 Ctra. de Corbera, Km 1. 46600 Alzira. Valencia.
 Correo electrónico: aguerrero@Hospital-Ribera.com

Recibido el 5-9-2003; aceptado para su publicación el 12-11-2003.

Clonación reproductiva

Se entiende por clonación reproductiva la que tiene como objetivo la creación de un nuevo ser vivo, genéticamente idéntico a su progenitor, mediante la implantación de un embrión clonado en el útero.

La clonación reproductiva de mamíferos empleando células somáticas adultas es un hecho constatado en ovejas, ratones, vacas, cerdos y cabras^{1,10-11}. Es por ello que sus principales aplicaciones se centran en la producción ganadera, la industria farmacéutica, la generación de nuevos conocimientos en experimentación y el interés que genera su uso como posible técnica de reproducción asistida en humanos.

Aplicaciones en la ganadería. En la industria ganadera la clonación reproductiva constituye una importante aplicación de la biotecnología aplicada y abre un gran abanico de posibilidades. La clonación de animales con mejoras¹ o la obtención de poblaciones celulares antes de la formación del embrión¹² proporcionarían un método rápido de diseminación de mejoras alternativa a la cría tradicional^{1,12-15}.

Es posible introducir o interrumpir la expresión de determinados genes en la transferencia nuclear con el objetivo de conseguir fenotipos de interés. Esta técnica supone ventajas respecto a la introducción de ADN en el núcleo de un embrión temprano, pero se asocia a otros problemas, como la baja eficiencia de la técnica, la expresión génica impredecible, la presencia de mosaicismos, la transmisión variable en la línea germinal y la necesidad del uso de un gran número de animales para la producción de *fundadores transgénicos*¹³.

Por tanto, su principal utilidad reside en la creación de animales transgénicos y la propagación de animales mejorados genéticamente.

Aplicaciones en la industria farmacéutica. La transgénesis hace posible la producción de un gran número de proteínas útiles mediante animales manipulados⁷, entre ellas, por ejemplo, la producción de proteínas con valor farmacéutico en la leche¹³ u otras sustancias con aplicación biotecnológica (péptidos hormonales y otros)¹⁵.

Aplicaciones en la generación de nuevos conocimientos. El empleo de técnicas de transferencia nuclear facilita medios académicos para entender los efectos de la diferenciación celular en genomas². También ofrece la posibilidad de estudiar la persistencia y el impacto de las modificaciones epigenéticas, como la impronta y el acortamiento de los telómeros producidos durante el desarrollo y el envejecimiento, respectivamente^{1,16}, así como el proceso de inactivación del cromosoma X en hembras⁷. El éxito en la clonación de ratones proporciona un modelo a partir del cual evaluar estos fenómenos⁹, al tiempo que facilita la preservación de cepas importantes para la experimentación⁷.

Aplicaciones en reproducción asistida en humanos. La clonación reproductiva permitiría teóricamente en la especie humana la reproducción asexual y la generación de clones hijos genéticamente idénticos al padre o la madre. Esta técnica podría tener aplicación en la obtención de descendencia biológica en casos con formas graves de esterilidad, en parejas homosexuales o en casos de parejas con antecedentes de alteraciones médicas o genéticas que desaconsejan firmemente la descendencia. Dadas las enormes repercusiones que suscita este punto en los órdenes ético, filosófico, antropológico y jurídico, el tema es merecedor de su tratamiento en textos específicos de la materia. El debate está servido.

Clonación terapéutica

El propósito del tratamiento de trasplante nuclear es obtener una línea de células madre autólogas derivadas de un embrión clonado que puedan usarse para la sustitución tisular. Estas técnicas podrían contribuir al tratamiento de enfermedades tan comunes como la diabetes, las cardiopatías degenerativas, determinados tipos de cáncer, trasplantes de órganos y tejidos, y procesos degenerativos y enfermedades virales^{4,17} gracias a la generación de células diferenciadas funcionales a partir de las células madre.

La combinación del trasplante nuclear con los campos de la terapia génica y celular permitiría el tratamiento de enfermedades de base genética.

Aplicaciones en el tratamiento génico y celular. El tratamiento génico en la línea germinal es el proceso de manipulación del genoma de un embrión temprano. Actualmente, su principal aplicación sería corregir trastornos génicos recesivos como, por ejemplo, la fibrosis quística, reemplazando el gen causante de la enfermedad por otro sano mediante el uso de un vector¹⁷.

La clonación terapéutica se puede usar para aumentar la facilidad y eficiencia del tratamiento génico en la línea germinal. Una de las limitaciones de esta técnica es el pequeño número de células y la rápida pérdida de la capacidad pluri-potencial de los embriones tempranos. Combinadamente con la clonación terapéutica, los embriones tratados podrían ser cultivados para crear una masa de células embrionarias no afectadas. Uno o más de los núcleos resultantes podría transferirse a un oocito mediante transferencia nuclear para originar así un gran número de embriones totipotentes sanos¹⁷. Esta técnica puede usarse tanto en clonación terapéutica (para la obtención de células madre) como reproductiva (desarrollo del embrión a un individuo sano).

Problemas asociados a la clonación

Las cuestiones que realmente están determinando gran parte del interés mediático por las técnicas relacionadas con los procedimientos de clonación derivan de que algunas de las aplicaciones de ésta y de las técnicas asociadas a ella (el tratamiento génico, por ejemplo) presentan una serie de inconvenientes de carácter técnico y ético-moral. Académicamente, los argumentos del debate ético y moral en contra de la clonación se pueden dividir en los supuestos daños que podría causar a un único individuo y en los perjuicios que podría suponer para la sociedad en su conjunto (la especie humana).

Problemas individuales

La mayor parte de los argumentos en contra de la clonación clasificables dentro del apartado de daños a los individuos hacen referencia a la clonación reproductiva, concretamente, a los perjuicios a la salud física y mental del nuevo ser clonado.

Muchas de las frecuentes anomalías detectadas en los animales clonados parecen secundarias a defectos de reprogramación epigenética de los núcleos trasplantados, es decir, el fallo de un núcleo somático donado para regresar al programa de expresión genética correspondiente a un patrón de expresión embrionario. Los fallos en la reprogramación de los clones son un impedimento potencial de sus aplicaciones terapéuticas.

La clonación es una tecnología relativamente nueva que no ha sido probada en seres humanos y cuyos efectos sobre éstos se desconocen. La experimentación en animales ha revelado la existencia de problemas asociados a la clona-

ción que causan muerte prenatal y perinatal de embriones, fetos y animales en desarrollo. Se están investigando las causas de esta mortalidad, pero se especula acerca de su relación con el proceso de reprogramación al estado cigótico, el salto de procesos naturales como la meiosis y la fertilización, la manipulación de las células durante el proceso experimental y el uso de ADN de células adultas (que presumiblemente contienen mutaciones)^{10,11,18}.

Los clones adultos tampoco están exentos de problemas. Estudios recientes demuestran que el tamaño de los fragmentos de restricción de los telómeros de *Dolly* y otras ovejas clonadas son concordantes con la edad del donante, debido a lo cual estos animales envejecen prematuramente^{10,16}. La muerte temprana de la oveja *Dolly* ha supuesto un reforzamiento de estos últimos argumentos.

La clonación presenta una serie de problemas por el hecho de ser una forma de reproducción asexual. La reproducción sexual presenta la ventaja evolutiva sobre la anterior de prevenir el paso de mutaciones somáticas dañinas acumuladas por los parentales. El efecto de dichas mutaciones sobre el clon es incierto, se conjetura que éste podría tener menor capacidad de adaptación y ser físicamente más débil que los individuos generados por reproducción sexual¹⁷.

Todo esto hace que el nivel global de éxito de la clonación reproductiva (número de nacimientos comparado con el número de embriones manipulados) sea muy bajo¹⁴. Este índice depende del animal usado y del tipo celular de partida⁷. Así, por ejemplo, para la obtención de la oveja *Dolly* a partir de células mamarias hicieron falta 277 oocitos¹, mientras que para la clonación de ratones se consiguió un índice de éxito superior, en torno al 2-3%⁹. El uso de los métodos habituales de diagnóstico prenatal no permite examinar el conjunto global del estado epigenético de un genoma¹¹, el cual podría ayudar a determinar su estado de reprogramación.

Los efectos de la clonación se han investigado en animales mediante estudios comparativos entre poblaciones de ratones clonados y ratones control. La población de ratones clonados puede presentar una disminución de la tasa de supervivencia debida a disfunciones hepáticas y pulmonares (neumonía grave, necrosis y tumores). Se ha evidenciado una disminución de la respuesta inmunitaria (se experimentó con la capacidad de producción de anticuerpos y la actividad fagocítica). Se han realizado estas mismas observaciones en animales bovinos y caprinos¹⁹.

Algunos datos apuntan a un efecto de la clonación sobre la embriogenia. Sin embargo, algunos aspectos del diseño experimental no permiten aportar datos concluyentes, a pesar de que algunos autores no han encontrado efectos adversos serios debidos a la clonación¹⁰.

Las tecnologías de reproducción asistida sobrepasan muchos de los procesos biológicos naturales (p. ej., la fertilización); sin embargo, muchos investigadores mantienen que no producen efectos graves no deseados en la descendencia, y éstos no superan el nivel de incidencia en la población general¹⁰.

En cuanto al tratamiento génico en la línea germinal, las investigaciones actuales se centran en la producción de vectores específicos que permitan el reemplazo de genes causantes de enfermedad. El principal problema radica en que la inserción de constructos en sitios equivocados podría llevar a la interrupción de genes y secuencias reguladoras, lo cual podría acarrear efectos muy graves para la salud como, por ejemplo, incrementar el riesgo de cáncer¹⁷.

Problemas poblacionales

Los detractores de la clonación centran parte de sus argumentos en los perjuicios a la sociedad en la responsabilidad

de proteger la integridad de la especie humana, así como la integridad y diversidad de su acervo génico¹⁷.

Para algunas personas el embrión humano merece mayor respeto que el otorgado a otros tejidos del cuerpo, debido a su potencial de crear vida humana^{6,17}. Éstas suelen pensar que, aunque estas tecnologías fueran seguras, los seres humanos no deberían intervenir en la creación o alteración de la vida¹⁷.

Otro argumento en contra de la clonación es la posibilidad de crear nuevos movimientos eugénicos. Preocupa que se generen «niños por encargo», con ciertas características físicas o intelectuales, lo que podría dar pie a un movimiento social para crear una raza humana «superior», mediante la eliminación de ciertos caracteres no deseados, y a que la producción de clones humanos se empleara como banco de órganos de repuesto o líneas celulares de reserva¹⁷.

En opinión de algunos, la esencia de la humanidad radica en la unicidad de cada uno de sus miembros y en la impredecibilidad de su desarrollo⁵. El empleo de técnicas de clonación representaría en este caso la imposición de una predeterminación biológica por terceras personas, por lo que estas prácticas no serían lícitas.

Finalmente, preocupa que la clonación y el tratamiento génico pudieran tener efectos nocivos sobre la selección natural y limitaran la capacidad de adaptación de la especie humana a un futuro incierto¹⁷.

Trasplante y células madre

La ingeniería tisular aplica los principios de la ingeniería y de las ciencias de la vida a la obtención de sustitutos biológicos para restaurar, mantener o mejorar la función tisular. Las células pluripotentes de origen embrionario son totipotentes por definición y constituyen el material fundamental para la generación de cualquier línea celular diferenciada. Con ella se construyen células y tejidos que pueden utilizarse en tratamientos sustitutos. Esto es una realidad en algunos casos, como la piel artificial, o una promesa alcanzable en el caso del tratamiento de la diabetes¹⁵.

El trasplante de órganos es el tratamiento de elección para muchos pacientes en el último estadio de la enfermedad de un órgano. El reducido número de donantes adecuados fuerza la investigación del empleo de órganos de animales para reemplazar el órgano no funcionante (xenotrasplante). Las investigaciones actuales se centran, a pesar de que la controversia no permite la realización de ensayos clínicos, en la creación de cerdos con genes humanos para una eventual producción en serie, mediante clonación, de órganos de recambio para trasplantar²⁰. Desde el punto de vista técnico, podría realizarse el xenotrasplante en sujetos seleccionados, aunque una preocupación de salud pública (especialmente con respecto a los retrovirus) no permite dar luz verde a los programas de xenotrasplante. Algunos expertos en xenotrasplante opinan que sus ventajas superan a sus riesgos, pero en el momento actual, en palabras de sir Roy Calne «el xenotrasplante clínico está a la vuelta de la esquina, pero la esquina puede estar muy lejana».

Los alotrasplantes y xenotrasplantes presentan problemas importantes: escasez de material, dificultades técnicas, elevado coste, riesgo de infección por parte de retrovirus endógenos y, en cualquier caso, rechazo inmunológico²¹. La obtención de células madre propias, y su posterior diferenciación en cultivo, podría producir recambios celulares y tisulares a medida y en cantidad suficiente sin los problemas de rechazo asociados a trasplantes entre la misma o diferentes especies⁷.

Células madre embrionarias

Las células madre son aquellas que tienen las capacidades de clonarse y autopropagarse, así como la de diferenciarse en múltiples líneas celulares. Las células madre embrionarias derivan de los embriones de mamíferos a partir del estadio de blastocito y tienen la capacidad de generar cualquier célula diferenciada en el cuerpo.

Cuando, por ejemplo, una lesión miocárdica llega a ser lo suficientemente grave como para comprometer la vida en un corto período sin que existan de alternativas médicas, se dispone del trasplante de corazón. Se han propuesto diferentes técnicas de trasplante celular como alternativa al trasplante de órganos. Los miocardiocitos son virtualmente incapaces de replicarse y reparar la lesión miocárdica. El tratamiento celular destinado a regenerar los miocardiocitos perdidos es novedoso y prometedor para dichos pacientes.

Entre los usos clínicos potenciales más inmediatos de los cultivos de células madre se encuentran, no sólo la generación de miocardiocitos para la miocardioplastia celular, sino la generación de condrocitos para el tratamiento de reparación de lesiones cartilaginosas y el tratamiento con osteocitos/osteoblastos en cirugía traumatológica. Dos preocupaciones con el uso terapéutico de las células madre embrionarias son su capacidad para formar teratomas *in vivo* y de sufrir rechazo.

Células madre adultas como alternativa a la clonación terapéutica

Además de la obtención de células madre propiamente embrionarias, existe la posibilidad de obtener células troncales a partir de tejidos fetales o adultos. Las células madre adultas son parte de las células específicas de tejidos del organismo posnatal con capacidad de diferenciarse. La principal objeción, y tema de intenso debate, es la opinión de algunos grupos sobre que las células fetales o adultas posean una menor capacidad de diferenciación que la célula embrionaria y que ello, en consecuencia, pudiera dificultar su transformación en otros tejidos. A diferencia de las células madre embrionarias, las células madre adultas pueden obtenerse de la propia médula ósea y así puede evitarse el rechazo que resulta de la expresión de las proteínas del sistema mayor de histocompatibilidad de las células madre embrionarias²².

Las células madre hematopoyéticas son las células madre adultas mejor caracterizadas en el ser humano. Las células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea de adulto ofrecen una alternativa potencial al uso de las células embrionarias o fetales para el tratamiento celular y genético de enfermedades neurodegenerativas, miocardioplastia o reparación cartilaginosa. La médula ósea contiene no sólo las células hematopoyéticas, sino también progenitores de tejidos que se pueden considerar como mesenquimales. Esos progenitores se denominan comúnmente «células madre mesenquimales» y pueden ser expandidas e inducidas, *in vitro* o *in vivo*, a diferenciarse en osteoblastos, condrocitos, adipocitos, miotubos, células neurales y estromas de soporte hematopoyético. El potencial múltiple de las células madre mesenquimales, su fácil aislamiento y cultivo, así como su potencial de expansión, las convierten en una herramienta terapéutica atractiva, capaz de cumplir un papel significativo en diversas aplicaciones clínicas²².

Recientemente, no sólo células embrionarias sino también células madre adultas se han guiado *in vitro* para diferenciarlas en miocardiocitos. La ventaja de las células madre originarias de la estroma de la médula ósea es que pueden cultivarse a partir del mismo paciente para evitar el rechazo inmunitario.

El cartílago adulto tiene una capacidad mínima para repararse a sí mismo; las células madre mesenquimales son un candidato atractivo de células progenitoras para la reparación cartilaginosa debido a su potencial osteogénico y condrogénico, así como a su facilidad de cultivo y de desarrollo. Nos encontramos también en una nueva era de la reparación cerebral gracias a las células madre. La información nueva ofrece tremendas esperanzas para el desarrollo de nuevos tratamientos celulares para enfermedades neurodegenerativas como las enfermedades de Parkinson, Huntington, Alzheimer y los traumatismos neurales²³.

A pesar de que hay que superar muchos obstáculos para su uso terapéutico, las células madre son capaces de reparar tejidos no linfohematopoyéticos²².

Conclusiones

El debate en torno a la clonación humana viene marcado desde sus inicios por la aparición de multitud de aplicaciones potencialmente beneficiosas dentro de un marco legal vacío y por la influencia de una presión social desinformada. Por otra parte, la información desempeña un papel principal dentro de este debate, dado que determina la opinión pública, la cual, en último término, a través de los políticos, ha de definir los límites legales (y por tanto éticos y morales) de las técnicas de clonación. En consecuencia, se precisa información veraz del estado de cada una de las aplicaciones.

Las técnicas de clonación y el uso de células madre presentan muchas aplicaciones, cada una con sus riesgos y beneficios potenciales, que plantean problemas morales y éticos particulares²⁴. Por lo tanto, una visión simplista en torno a estas técnicas, a favor o en contra de todas sus aplicaciones, carece de sentido. Así, no podemos incluir dentro del mismo saco a la genoterapia, la bioingeniería tisular y la reproducción asistida mediante clonación. En concreto, el empleo de células madre procedentes de tejido adulto (como las células mesenquimales procedentes de la médula ósea) carece de muchos de los inconvenientes atribuibles a las técnicas de clonación²².

Actualmente, la gran mayoría de la comunidad científica es contraria a la clonación reproductiva pero se muestra a favor de la terapéutica. De hecho, desde el año 1997 existe un amplio consenso entre naciones (Cumbre de los Ocho en Denver, Unesco y Asamblea Mundial de la Salud) para no autorizar la clonación para la reproducción humana («La clonación con miras a la reproducción de seres humanos: cuestiones éticas», disponible en: <http://www.unesco.org/bpi/esp/bio98>).

Es necesario un debate acerca de los límites de la investigación científica en torno a las técnicas de clonación nuclear y el uso de las células madre. Éste debe desarrollarse en un contexto de información y educación social para corregir la llamada «miopía legislativa»²⁵, regular el uso de la clonación y permitir explorar las aplicaciones de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 1997;385:810-3.
2. Caught napping by clones [editorial]. *Nature* 1997;385:753.
3. Griffin H, Wilmut I. Seven days that shook the world. *New Sci* 1997;153:49.
4. Kahn A. Clone mammals... clone man? *Nature* 1997;386:119.
5. Galibert F, Godet J, Kader JC, Lepesant JA. Advantage of knowing nature's secrets. *Nature* 1997;386:431.

6. Harris J. Is clonning an attack on human dignity? *Nature* 1997;387:754.
7. Solter D. *Dolly* is a clone – and no longer alone. *Nature* 1998;394:315-6.
8. Adult cloning marches on [editorial]. *Nature* 1998;394:303.
9. Wakayama T, Perry AC, Zuccotti M, Johnson KR, Yanagimachi R. Full-term development of mice from enucleated oocytes injected with cumulus cell nuclei. *Nature* 1998;394:369-74.
10. Tamashiro KL, Wakayama T, Blanchard RJ, Blanchard DC, Yanagimachi R. Postnatal growth and behavioral development of mice cloned from adult cumulus cells. *Biol Reprod* 2000;63:328-34.
11. Jaenisch R, Wilmut I. Developmental biology. Don't clone humans! *Science* 2001;291:2552.
12. Campbell KHS, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature* 1996;380:64-6.
13. Campbell KHS, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Implications of cloning. *Nature* 1996;380:383.
14. Solter D. Lambing by nuclear transfer. *Nature* 1996;380:24-5.
15. Berná G, León-Quinto T, Fuentes E, Andreu E, Nadal A, Roche E, et al. Ingeniería celular y diabetes mellitus. *Rev Clin Esp* 2001;201:548-56.
16. Shiels PG, Kind AJ, Campbell KH, Waddington D, Wilmut I, Colman A, et al. Analysis of telomere lengths in cloned sheep. *Nature* 1999;399:316-7.
17. Willgoos C. FDA regulation: an answer to the questions of human cloning and germline gene therapy. *Am J Law Med* 2001;27:101-124.
18. Senior K. Cloned mice have a shorter lifespan than «normal» mice. *Lancet* 2002;359:587.
19. Ogonuki N, Inoue K, Yamamoto Y, Noguchi Y, Tanemura K, Suzuki O, et al. Early death of mice cloned from somatic cells. *Nat Genet* 2002;30:253-4.
20. Archer K, McLellan F. Controversy surrounds proposed xenotransplant trial. *Lancet* 2002;359:949.
21. Soria B, Roche E, Berná G, León-Quinto T, Reig JA, Martín F. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetes* 2000;49:157-62.
22. Körbling M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair – a new therapeutic concept? *N Engl J Med* 2003;349:570-82.
23. Grisolia S, Miñana MD, Bendala-Tufanisco E, editors. The impact of stem cell research on neural transplantation. *Brain Res Bull* 2002;57:735-874.
24. Hochedlinger K, Jaenisch R. Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy. *N Engl J Med* 2003;349:275-86.
25. Drazen JM. Legislative myopia on stem cells. *N Engl J Med* 2003;349:300.