



http://www.ansci.wisc.edu/jip1/ansci_repro/misc/project_websites_07/wed07/goat_sheep_chimera/images/adultgeep1.JPG

Quimeras entre nosotros

Antonio de Jesús Paz Martínez

Tú no eres solamente tú

En 2002 Jane, una mujer de 52 años, visitó a Margot Kruskall, una doctora del Centro Médico Diacones Beth Israelí en Boston, con el motivo de que padecía falla renal y necesitaba un trasplante de riñón. Puesto que tenía tres hijos, se les hicieron pruebas para determinar si alguno de ellos era histocompatible con ella, quien esperaba buenas noticias, pero en lugar de eso, los resultados mostraron que dos de sus hijos no parecían ser suyos, ¿cómo era posible?

Para resolver el misterio, la doctora Kruskall pidió ayuda a Edmond J. Yunis Turbay, un reconocido genetista colombiano del Instituto del Cáncer Dana-Farber, de Bostón, MA. Juntos revisaron de pies a cabeza a Jane y no encontraron nada anormal, por lo que tomaron muestras de

varios tejidos, entre ellos de la mucosa bucal, de los folículos pilosos, de la piel, de un nódulo benigno de la tiroides e incluso de queratinocitos (células que forman la piel) y de fibroblastos (células formadoras de fibras necesarias para que las demás células realicen sus funciones) de la vejiga. Con la sangre y la piel se realizaron cultivos para analizar los cromosomas y se encontró que todas las células tenían un cariotipo normal 46 XX. Posteriormente se realizó una prueba molecular con la cual se detectaron cuatro haplotipos (una combinación de características que se encuentran en diferentes ubicaciones en los cromosomas y que se transmiten juntas), cada tejido analizado mostraba su propio perfil de haplotipos, por lo que había partes de su cuerpo con un haplotipo, otra parte tenía dos, etcétera.

Estos resultados mostraban que la mujer en cuestión, era una quimera tetragamética; es decir, su madre liberó dos óvulos y cada uno de ellos fue fecundado por un espermatozoide diferente. Los cigotos, que eran 46 XX, se fusionaron y cada uno de ellos dio origen a una línea celular que posteriormente originó diversos tejidos. Por fortuna para Jane,

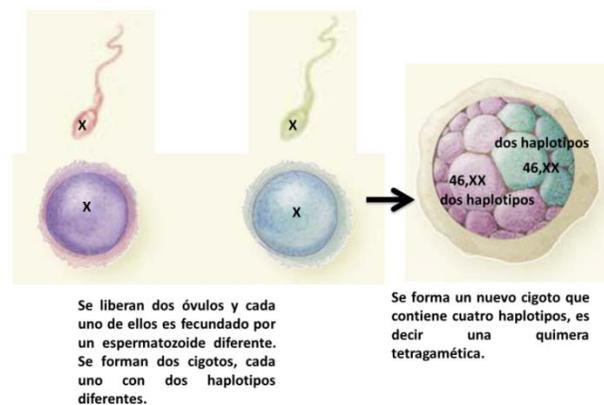


Figura 2. Formación de una quimera. En el caso de Jane, se fusionaron dos cigotos y cada línea celular originó algunos tejidos y órganos, los óvulos que ella producía podían provenir de una línea celular o de otra. En el caso de Lydia, una línea celular se quedó confinada en los ovarios y óvulos, mientras que la otra se encontraba en el resto del cuerpo (modificado de Yu et al., 2002).

se determinó que era histocompatible con sus tres hijos y fue posible transplantarle un riñón de uno de ellos sin ningún contratiempo (figura 2).

Las cosas no fueron tan fáciles para Lydia Fairchild, una madre de 26 años desempleada, que solicitó asistencia pública en el estado de Washington. Le hicieron los análisis de ADN de rutina a ella y a sus hijos y tan pronto se tuvieron los resultados, la llamó el Departamento de Servicio Social y lo que ella creía que sería una entrevista común y corriente se convirtió en un interrogatorio en la que la acusaban de mentir, pues los resultados indicaban que no era madre de sus hijos. Ella no podía creerlo, ¿y las náuseas, los antojos, los dolores de parto, las estrías y los kilos que ganó durante sus embarazos? Ahora, incluso podía ser acusada de fraude y también existía la posibilidad de que le quitaran a sus hijos. La situación llegó hasta los tribunales donde los médicos que atendieron los partos declararon a su favor, se presentaron los documentos de nacimiento y hasta fotos de Lydia embarazada, pero los análisis de ADN eran considerados infalibles e indicaban que ella no era la madre. Incluso se volvieron a tomar muestras para analizarlos por diferentes laboratorios y se obtuvo el mismo resultado, los hijos no tenían el mismo ADN que Lydia; sin embargo sí había correspondencia entre los hijos y el ADN del padre, así como entre los hijos y la madre de Lydia (o abuela de los niños). Este resultado indicaba que sí pertenecían a esa familia, ya que el ADN mitocondrial de la abuela se encontraba en sus nietos y se hereda por parte de la madre. Entonces ¡había gato encerrado!

En ese momento Lydia estaba embarazada de nuevo y tan pronto dio a luz se le hicieron pruebas a su hijo; los resultados eran iguales a los de los otros hijos. Todo iba mal hasta que en la revista de medicina de Nueva Inglaterra se publicó un artículo científico que exponía el caso

de Jane. Esto sirvió para que el jurado le diera la razón a Lydia, le dejaran a sus hijos y le dieran la pensión correspondiente. Se concluyó que la explicación más probable es que en Lydia estuviera el material genético de una hermana gemela; es decir, cuando Lydia era aún un blastocisto y se encontraba en el útero de su madre, había ahí otro blastocisto que se originó a partir de otra fecundación, pero en lugar de producir dos individuos, los blastocistos se unieron y las células de la hermana gemela que no se formó como tal, constituyeron los ovarios; por eso todos los óvulos que Lydia producía tenían su material genético. Esto explicaba por qué los niños contenían el mismo ADN mitocondrial que la abuela, puesto que éste era transmitido por los óvulos de su hermana. En pocas palabras, Lydia era la madre de sus sobrinos y tuvo suerte de que anteriormente Jane fuera diagnosticada como una quimera.

¿Qué es una quimera?

El nombre quimera viene de una criatura fantástica de la mitología griega que exhalaba fuego, compuesta de partes de varios animales: cabeza de león, cuerpo de cabra y cola de serpiente (figura 3). El terrible animal asolaba las ciudades de Asia hasta que el héroe Belerofonte con la ayuda de su caballo alado Pegaso, logró derrotarla. ¿Un cuento para espantar a los niños, un mito? ¡No!, las quimeras existen y caminan entre nosotros.



Figura 3. Quimera de Arezzo. Una escultura de bronce que representa a la criatura mitológica; es una de las obras más representativas del arte Etrusco. ([«Chimerad'arezzo, fi, 04»](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Chimera_d%27arezzo,_fi,_04.JPG#mediaviewer/Archivo:Chimera_d%27arezzo._fi._04.JPG). Publicado bajo la licencia [Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/) vía [Wikimedia Commons](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Chimera_d%27arezzo,_fi,_04.JPG#mediaviewer/Archivo:Chimera_d%27arezzo._fi._04.JPG) - [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Chimera_d%27arezzo, fi, 04.JPG#mediaviewer/Archivo:Chimera_d%27arezzo. fi. 04.JPG](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Chimera_d%27arezzo,_fi,_04.JPG#mediaviewer/Archivo:Chimera_d%27arezzo._fi._04.JPG)).

En términos biológicos, una quimera es un organismo compuesto por dos o más poblaciones celulares diferentes, cada una genéticamente distinta y con orígenes en un cigoto diferente. Las quimeras como Jane y Lidya no presentan ningún indicio de serlo, pero hay ocasiones en que los organismos quiméricos presentan más de un color de piel, de pelo o incluso de ojos; el pelo que crece diferente en distintas partes del cuerpo, puede ser indicio de dos o más líneas celulares (figura 4).

Las quimeras humanas se originan de manera natural y espontánea, pero se sabe que el uso de tecnologías de reproducción asistida como la fertilización *in vitro*, aumenta la posibilidad de que se forme una quimera debido a que para lograr mejores tasas de implantación, es común que se transfiera más de un embrión al útero de la paciente, y que posteriormente se pueden fusionar.



Figura 4. Izquierda, este niño muestra cada ojo de un color diferente; aunque esto no es una prueba definitiva de quimerismos, puede darnos indicios de que una persona está formada de dos grupos celulares genéticamente distintos. Disponible en: <http://www.pinkjooz.com/index.php/chimera-two-human-beings-in-one/>. Derecha: Se muestra un patrón de distribución de las líneas celulares en una persona quimérica. Tomado de Wolinsky H, 2007.

Los organismos quiméricos también pueden crearse en el laboratorio agregando dos o más embriones completos en etapa de blastocisto (éste se caracteriza por tener un trofotodermo, una masa celular interna y un blastocelo; en esta etapa todas las células que se encuentran en la masa celular interna son pluripotenciales y tienen la capacidad de generar un individuo completo), o al combinar blastómeras (células que provienen del embrión en etapa de mórula) aisladas de dos o más embriones (figura 5).

Actualmente la creación de quimeras es un ensayo rutinario cuando se está haciendo investigación con células troncales pluripotenciales (ver artículo de *Cienciorama*). Se introducen células que se suponen troncales pluripotenciales en embriones de ratón y se aceptaran como tales sí y

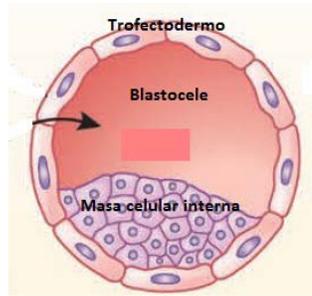


Figura 5. Izquierda, se muestran las partes que conforman al blastocisto: la masa celular interna, de donde se originan las blastómeras, el blastocelo y el trofotodermo Modificado de Wang et al., 2006. Derecha, quimeras de ratones y monos rhesus. Tomado de Polejaeva et al., 2013.

sólo sí son capaces de restaurar el desarrollo normal del cigoto y contribuir a la formación de todos los órganos y tejidos (figura 6). De esta manera se han creado animales quiméricos con ovejas, ratas, conejos, vacas y primates no humanos; incluso se han mezclado células de oveja y cabra que originaron el geep, una famosa quimera que puedes ver en la primera imagen de este artículo.

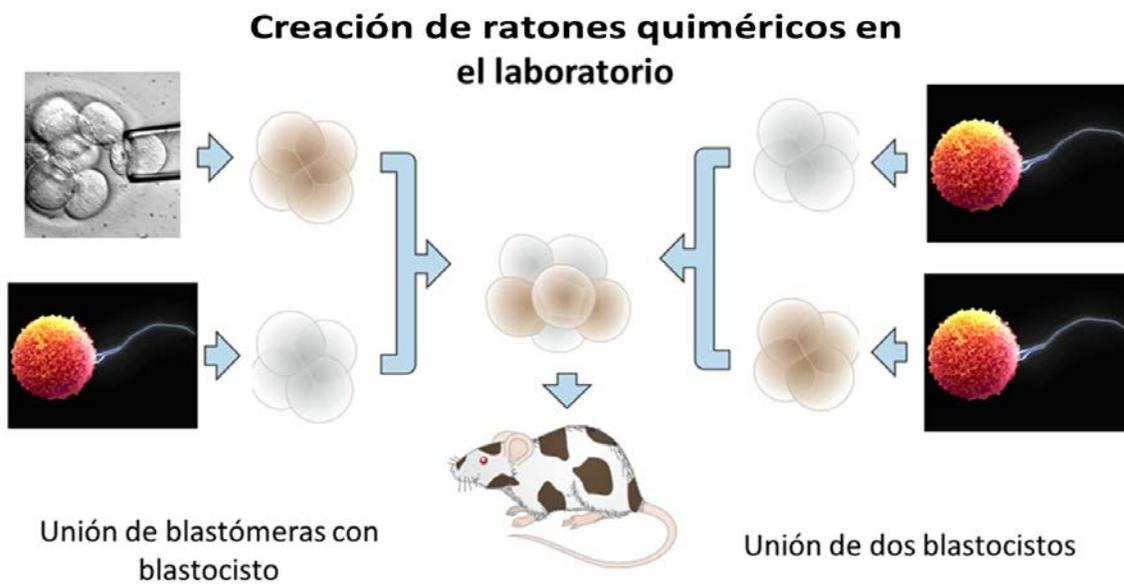


Figura 6. Creación de ratones quiméricos en el laboratorio. Blastómeras procedentes de un blastocisto se unen con otro blastocisto (izquierda), también se pueden unir dos blastocistos o más (derecha). Modificado de:

http://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL3530/DB_03/DBNVert1.html

Seguro te estás preguntado si estos experimentos se han realizado con células humanas y la respuesta es sí, se han creado quimeras que llevan células humanas como modelos para estudiar enfermedades, para probar medicamentos e incluso para tratar de crear órganos y tejidos que se puedan trasplantar a humanos; por ejemplo se han creado cerdos con células sanguíneas humanas y ratones con cerebros que tienen células cerebrales humanas, entre otros. Como podrás imaginar es un tema muy debatido tanto por sus implicaciones bioéticas como científicas, ya que se necesitan células humanas pluripotenciales, que se obtienen principalmente de la masa celular interna del blastocisto.

¿Qué implicaciones tiene ser un organismo quimérico?

Jane por tener cuatro diferentes haplotipos es más resistente a infecciones que todos los que tenemos sólo dos; y en el caso de los trasplantes, ella es más tolerante a diferentes haplotipos y por lo tanto más personas le pueden donar un órgano mientras que a la mayoría de nosotros no. ¿Entonces ser quimera tiene ventajas? No siempre, imagina que eres un tranquilo blastocisto, estás en el útero invadiendo poco a poco el endometrio y de repente llega otro blastocisto como tú y se acerca tanto que hay muchas posibilidades de que se fusionen; cuando te das cuenta ¡zas! ya eres la unión de dos cigotos, el problema es que uno de ellos iba a originar una niña y el otro un niño, (un cigoto 46 XY y el otro 46 XX),

entonces lo que tú vas a ser es hermafrodita, tendrás desarrollados ambos sexos aunque ninguno de manera normal como fue el caso de un chico escocés que en 1998 acudió a consulta porque uno de sus testículos no descendió y cuando los médicos lo estaban operando se dieron cuenta de que en su lugar estaba una trompa de falopio que no se desarrolló completamente; aquí tiene sentido la popular frase: “hombre, mujer o quimera”, ¿no crees?.

Pueden surgir otros problemas cuando uno de los cigotos que conforman la quimera tiene alguna mutación o enfermedad que se expresará en forma de parches en los tejidos u órganos que esas células hayan formado.

Y tú mamá también...

Las quimeras diagnosticadas como los casos de Jane, Lydia y el chico hermafrodita, aparentemente son pocas debido a que para saberlo se necesita de técnicas moleculares y toma de biopsias de distintas partes del cuerpo; por esta razón seguramente están subdiagnosticadas, pero ¿y si te dijera que no sólo tú mamá, sino todas las mamás tienen muy altas probabilidades de ser una microquimera? Una microquimera es un organismo que tiene la mayoría de células con un solo genoma, pero que en ciertos tejidos tiene algunas células con otro genoma. La cosa está así: cuando las mujeres se embarazan su sistema circulatorio está conectado con el del feto a través de la placenta y si bien se sabía que hay intercambio de múltiples sustancias, es relativamente nueva la idea de transferencia de células. En 1893 el patólogo alemán Schmorl describió la transferencia de células fetales a la madre cuando encontró células fetales en los pulmones de una mujer que murió por hipertensión. En 1950 se

describió la vía inversa, se encontró transferencia de células cancerosas de la piel de la madre a la placenta y al feto. Sin embargo el hallazgo más importante se dio en 1979 cuando el investigador L. Herzenberg de la Universidad de Stanford encontró células masculinas (XY) en sangre de mujeres que tuvieron embarazos de varones. Actualmente se sabe que este intercambio de células ocurre en todo embarazo; lo que significa que toda madre es una microquimera y los últimos estudios apuntan a que las células que envía el feto están implicadas en la reparación de tejidos. Es decir, cuando la madre llega a sufrir daño tisular, el feto libera células troncales a través del cordón umbilical y la placenta, que viajan al sitio dañado donde proliferan, reparan y pasan a formar parte del nuevo tejido. Se ha comprobado que estas células pueden persistir en la madre por décadas y se han detectado en el riñón, el corazón, el cerebro, el pulmón y la médula ósea.

La transmisión de células es en ambos sentidos por lo que el feto también recibe células maternas. Esta condición también ocurre en los gemelos monocoriónicos (que comparten placenta) monocigóticos (que se originan de un solo cigoto que posteriormente se divide en dos) que obtienen nutrientes del útero a través de los mismos vasos sanguíneos, por lo que hay transfusión de sangre entre los gemelos, *ergo* son quimeras. El tráfico de células entre feto y madre es la principal fuente de microquimerismo, aunque también lo son los trasplantes de órganos, de médula ósea o la transfusión de sangre. Si alguna vez has recibido una transfusión hay una alta probabilidad de que seas una quimera siempre y cuando entre las células transferidas hubiera células troncales que hayan logrado persistir en tu cuerpo.

¿Qué papel juegan estas células extranjeras?

Se sugiere que el microquimerismo puede tener implicaciones evolutivas. La placenta es un órgano que apareció hace 100 millones de años en todos los mamíferos y sirve para retener a las crías, alimentarlas y permitir que sigan creciendo en un ambiente seguro; en los primates, sin embargo, la placenta tomó un giro único. Mientras el cerebro fetal requiere de un alto consumo de oxígeno, el bipedalismo restringe la circulación uterina de sangre que transporta oxígeno; esto se resolvió con la generación de una placenta con invasión profunda (placenta hemocórica, en donde el tejido fetal penetra el endometrio hasta el punto de estar en contacto con las venas maternas), la cual permite una mejor irrigación y el intercambio de células troncales entre el feto y la madre. Se cree que dicho intercambio pudo traer como beneficio la posibilidad de refrescar las fuentes de células troncales en la madre y reparar tejidos.

Aunque por otro lado hay reportes que ligan el microquimerismo con enfermedades autoinmunes tanto en la madre como en el hijo. En casos de cáncer se han encontrado células fetales en los tumores, pero aún no se esclarece si las células son las causantes de la enfermedad o fueron reclutadas ahí debido al proceso inflamatorio y a la necesidad de reparación. Aún hace falta realizar más investigaciones para llegar a comprender el significado evolutivo del microquimerismo y sus implicaciones en la salud y la enfermedad.

De ahora en adelante cuando veas a cualquier persona, no descartes la posibilidad de que dentro de él o ella pueden estar las células de su hermano o hermana gemela que nunca nació y para ponernos sentimentales, recuerda que seguramente cada uno de nosotros

lleva células de nuestra madre a todas partes y que ella también lleva células de nosotros. ¿Lindo no?

Agradecimientos al Dr. Luis Felipe Montaña Estrada del Laboratorio de Inmunobiología, Departamento de Biología Celular y Tisular de la Facultad de Medicina y a la M. C. Alicia Beatriz Cervantes Peredo del Servicio de Genética del Hospital General de México por su valioso apoyo en realización de este artículo.

Bibliografía

Para saber más:

- Nota periodística acerca del quimerismo, disponible en: <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/3264467.stm>
- Nota periodística acerca del quimerismo y mosaicismo, disponible en: http://www.nytimes.com/2013/09/17/science/dna-double-take.html?pagewanted=all&_r=0
- Artículo de divulgación acerca de las quimeras, disponible en: <http://science.howstuffworks.com/life/genetic/human-pig-hybrid.htm>
- Rubio Godoy, M. “Atletas intersexuales: ¿Hombre, mujer o quimera?” *¿Cómo ves?*, año 13, núm. 148, México, 2011.

Bibliografía especializada:

- Quiroz, JL y Alpizar KE. “Quimerismo genético un nuevo paradigma para la medicina legal”, *Med Leg.Costa Rica*, 2009,26(2):73-78.
- PelayoR, Santa-Olalla, J y Velasco I (editores), *Células troncales y medicina regenerativa, Programa Universitario de Investigación en Salud*, UNAM, 2012.
- Chen, K. et al., “Chimerism in monozygotic dizygotic twins: case study and review”, *Am J Med Genet Part*, 2013, 161A: pp. 1817-1824

- Yu, N. et al., “Disrupted maternity leading to identification of tetragametic chimerism”, *N Engl J Med*, 2002, 346(20):1545-1552.
- Polejaeva, I y Mitalipov, S., “Stem cell potency and the ability to contribute to chimeric organisms”, *Reprod.* 2013, 145(3):R81-R88.
- Wolinsky H., “A mythical beast”, *Embo Reports* 2007, 8(3):212-214.
- Wang H y Dey SK, “Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models”, *Nat Rev.* 2006,7: 185-99.
- Dawe, et. al., “Cell Migration from Baby to Mother”, *Cell Adh Migrat* 2007, 1(1):19-27.
- Dhimolea et al., “High male chimerism in the female breast shows quantitative links with cancer”, *I J Cancer* 2013, 133: 835-842.
- Carter AM et al., “Evolution of invasive placentation with special reference to non-human primates” *Best P & R Clin Obs&Gyna.*, 2010, 25(3): 249-257.