

## De la ficción a la realidad: la regeneración tisular a propósito de *Cuentos extraños para niños peculiares* de Ransom Riggs

Carlos Omar MARTÍNEZ-GÓMEZ; Nina MÉNDEZ-DOMÍNGUEZ

Universidad Marista de Mérida, Campus de Ciencias de la Salud (México).

Autor para correspondencia: Nina Méndez Domínguez. Correo electrónico: [ninuxka@hotmail.com](mailto:ninuxka@hotmail.com)

Recibido el 17 de abril de 2017; aceptado el 15 de mayo de 2017.

**Cómo citar este artículo:** Martínez-Gómez CO, Méndez-Domínguez N. De la ficción a la realidad: La regeneración tisular a propósito de *Cuentos extraños para niños peculiares* de Ransom Riggs. Rev Med Cine [Internet] 2017;13(3): 135-139.

### Resumen

*Los caníbales generosos* de Ransom Riggs, aborda la historia de los habitantes peculiares de la aldea de Swampmuck, quienes eran trabajadores humildes que vivían de la agricultura y poseían la asombrosa capacidad de regeneración completa de sus extremidades, misma que les valió su perdición ante la llegada de caníbales civilizados con alto poder adquisitivo. Ante la propuesta de los caníbales de comprar las extremidades de los habitantes del pueblo, la autopercepción y el deseo de poseer grandes sumas de dinero, oro y joyas a cambio de piernas y brazos frescos tuvieron un impacto devastador en los habitantes del poblado. El presente artículo, toma como referencia *Los caníbales generosos* de contextualizando esta historia ficticia hacia la sociedad actual, tratando de vislumbrar el posible impacto sobre la prevención atención a la salud la eventual manipulación de células madre, como nueva modalidad terapéutica para regenerar tejidos humanos. Así pues, se analizan los alcances de esta medicina regenerativa en materia de salud, dadas las tendencias epidemiológicas de las enfermedades crónico-degenerativas y a la vez, se exploran las implicaciones éticas que de ello podrían derivar, en el entendido que, en la actualidad, la manipulación de células madre es ya una modalidad experimental emergente.

**Palabras clave:** células madre; medicina regenerativa; bioética; cuerpo humano.

### From fiction to reality: Tissue regeneration in relation to Ransom Riggs' *Tales of the Peculiar*

#### Summary

Ransom Riggs' *wealthy cannibals*, deals with the history of the peculiar inhabitants of the village of Swampmuck, who were humble workers who lived on agriculture and possessed the amazing ability to complete regeneration of limbs, same that earned them their doom before the arrival of civilized and wealthy cannibals that were avid to acquire limbs for their sustenance. The cannibals' proposal was very clear, they wanted to buy body parts from the inhabitants of the village, and as the self-perception of the farmers changed, and their desire to possess large amounts of money, gold and jewelry in return, had a devastating impact on the inhabitants of the village. In this article, the *wealthy cannibals* story is taken as a reference of contextualizing this fictional story to today's society, trying to glimpse the potential impact on health care and prevention that could derive from a potential manipulation of stem cells to regenerate human tissues. Thus, we discuss the scope of this regenerative health medicine, given the chronic degenerative diseases-epidemiological trends and at the same time, we explore the ethical implications that this could lead, in the understanding that, at present, the manipulation of stem cells is already an emerging experimental mode.

**Keywords:** Stem Cells; Regenerative Medicine; Bioethics; Human Body.

Los autores declaran que el artículo es original y que no ha sido publicado previamente.

## Introducción

*Cuentos extraños para niños peculiares (2016)* de Ransom Riggs es una colección de historias originales de fantasía y fábula moral que forman la precuela de su best-seller *El hogar de Miss Peregrine para niños peculiares* publicado en 2011, las historias son relatadas desde la perspectiva de Millard Nullings, personaje ficticio de sus libros en donde incluye princesas de lengua bífida, damas amigas de fantasmas e inclusive caníbales amables<sup>1</sup>.

Comenzaremos este escrito narrando lo que experimentaron los habitantes peculiares de la aldea de Swampmuck, un pueblecillo que construyeron en décadas y destruyeron en meses, nunca fueron ostentosos ni se rodearon de lujos, vivían felices justo con lo necesario y trabajaban arduamente para cosechar sus alimentos y venderlos en el mercado de Chipping Whippet, todo aquello que disfrutaban y querían cambió para siempre el día que recibieron a aquellos visitantes, unos que sólo se alimentaban de carne humana<sup>2</sup>.

Los caníbales llegaron famélicos y con aspecto demacrado, pero ropa fina, los habitantes peculiares les ofrecieron alimentos recién cosechados, pero ellos los rechazaron, confesando que, en realidad, eran caníbales. Un habitante del pueblo conocido por todos como el amable granjero Hayworth ofreció una pierna recién amputada en un accidente ante lo cual maravillados aceptaron y le ofrecieron monedas de oro como recompensa, Hayworth aceptó el pago y con ello compró una casa de madera, antes de marcharse los caníbales notaron que el granjero ya tenía de nuevo ambas piernas descubriendo así su increíble secreto, la capacidad para regenerar las extremidades.

Se marcharon con la intención de volver y así fue, regresaron con más de ellos y les ofrecieron a los habitantes peculiares un negocio que aceptaron sin ver las devastadoras consecuencias a largo plazo: *la posibilidad de enriquecerse materialmente a cambio de vender sus extremidades*, ¿por qué no? Era una forma de mejorar su calidad de vida con algo que podían volver a regenerar en un lapso considerable, era un negocio a su beneficio, o eso creían.

Pronto el pequeño pueblo comenzó a crecer, los habitantes pasaron de tener casas de paja a mansiones de mármol, muchos de ellos cegados por la avaricia tenían deseos de ser mejores que otros del pueblo, tanto así que comenzaron a vender partes de su cuerpo que no tenían la capacidad de regenerarse a cambio de enormes sumas de dinero; el granjero Bettelheim fue el primero en caer en la tentación, vendió una oreja por una buena

suma de dinero y luego vendió su lengua, fue así como nunca pudo volver a recuperarlas y tampoco su libertad, quedando atado en el patio trasero de su mansión siendo provisión inagotable de extremidades para las familias caníbales, el mismo destino tuvieron los demás menos al amable granjero Hayworth, quien gracias a su inteligencia pero sobre todo su mesura y modestia siguió viviendo tranquilo en su casa de madera.

El pueblo terminó siendo esclavo de aquellos que les ofrecieron todo, fueron tan estúpidos como para rechazar las propuestas cada vez más descabelladas de aquellos caníbales tan retorcidos como inteligentes, los metieron a sus mansiones y siguieron proporcionándoles comida, al final muchos terminaron perdiendo órganos irremplazables volviéndose discapacitados y dependientes de ellos, perdieron su esencia, dignidad y libertad, se degradaron a meras fuentes de carne.

La historia previamente narrada constituye el primer cuento de una peculiar colección, que, si bien pudiera en estas épocas y contextos resultarnos bizarra y ajena, desde una óptica distinta podríamos hallar en esta narración una situación que no está tan lejana a nuestra realidad.

Si tan solo nos detuviésemos a proyectarnos ante un futuro en el cual pudiésemos desarrollar la tecnología que nos permitiese la producción intencionada de miembros y órganos, no para consumo como en el caso de los caníbales de Swampuck, sino para prolongar las enfermedades crónicas ¿cuáles serían los efectos? Pero de manera particular, ¿qué cambiaría en la prevención primaria y atención de las enfermedades que actualmente nos aquejan? ¿cuáles serían los miembros u órganos más demandados ante tal mercado? Y finalmente ¿qué tan cerca estamos de ello? A continuación, responderemos estas preguntas con base en la epidemiología clínica actual y al estado del arte en cuestión de tecnología de células madre y clonación tisular.

Si bien, nuestra naturaleza humana permite la regeneración de ciertas células y tejidos, la recuperación total de los miembros no forma parte de nuestra fisiología. En las lesiones agudas y procesos degenerativos crónicos los daños resultantes no pueden ser resueltos por los mecanismos normales del cuerpo humano y en este punto es donde se plantea la utilidad de la medicina regenerativa para hacer posibles dichos procesos<sup>3</sup>.

La medicina regenerativa es un campo emergente en la medicina cuyo objetivo es la reposición o regeneración de células de tejidos u órganos dañados estructural y funcionalmente mediante la combinación de tecnologías

que van más allá del trasplante tradicional y terapias sustitutivas pudiendo incluir el uso de moléculas, terapia génica, trasplante de células madre, ingeniería de tejidos y terapia celular avanzada. Ha tenido auge desde comienzos del siglo XXI y en los últimos años se ha desarrollado considerablemente con múltiples investigaciones de forma exhaustiva y pausada, los avances han ido ocurriendo a la par con los nuevos conocimientos adquiridos sobre células madre embrionarias o adultas y su potencia celular<sup>4</sup>.

### Las células madre como materia prima de la medicina regenerativa

Hasta el momento, se han descrito cuatro tipos de células madre, pero las células madre de primer nivel, que por excelencia corresponden al cigoto, son totipotenciales y por tanto, capaces de generar todas las células que darán lugar al organismo adulto incluidas células somáticas, germinales y extraembrionarias. Por su parte, las células de segundo nivel corresponden a las células madre embrionarias pluripotenciales que derivan de la masa celular interna de un embrión en estado de blastocisto motivo por el cual esta tecnología resulta foco de controversia a nivel bioético pues para su derivación es necesaria la destrucción del embrión. Así mismo, las células del tercer nivel son las células madre adultas con capacidad multipotencial pues su capacidad de diferenciación es limitada dando origen solo a células de un órgano concreto en el embrión o en adulto, ejemplo de estas células son las células madre de la médula ósea. Por último, en el cuarto nivel se encuentran células con capacidad limitada unipotencial debido a que solamente originan células terminales, ejemplo de estas son las células progenitoras eritroides o células progenitoras neuronales<sup>5</sup>.

Para un proceso de regeneración celular, a diferencia de la capacidad multi tejido de regeneración de los granjeros pecuarias retomada de la ficción de Ransom Riggs, la regeneración de cada tejido, requeriría de diferentes tipos de células madre.

Las células utilizadas con propósito regenerativo requieren de control genético para ser diferenciadas. Los procedimientos encaminados a conducir eficazmente esta diferenciación exitosa todavía son de fase experimental *in vitro*, de manera simple la diferenciación se lleva a cabo removiendo del medio de cultivo factores que las mantienen indiferenciadas y aplicando estímulos específicos necesarios para su diferenciación hacia las tres líneas germinales embrionarias, esto genera *cuerpos embrionarios* que son sometidos a estímulos y agentes químicos para dirigirlos hacia un linaje específico, por ejemplo ácido retinoico para la diferenciación hacia células neuronales<sup>6</sup>.

### Impacto bioético, social y legal

Al parecer en el mini relato de *los caníbales generosos*, al tratarse de un cuento, la capacidad regenerativa de extremidades no sorprendía de una manera esperada. Sin embargo, en la realidad esto supone un impacto profundo tanto ético como social en la población además del surgimiento de conflictos legales que suponen un impedimento en la investigación con células madre, sobre todo embrionarias.

El avance de las biociencias genera diversas opiniones públicas contrastadas, por una parte, se crean expectativas que a veces son exageradas y por otra parte surgen preocupaciones por las consecuencias que puedan tener en el campo ético y en el de la salud, cuando se intenta aplicar a seres humanos<sup>3</sup>.

La formación de embriones humanos *in vitro* ha posibilitado el cultivo de líneas celulares diferenciadas específicas destinadas a estudios farmacológicos y, por su parte, utilizar células madre en terapia génica ha permitido producir líneas celulares específicas para el campo de la medicina regenerativa, desafortunadamente ha tenido que enfrentarse a la controversia de que la extracción de las células madre supone la destrucción del embrión o su inutilización a los fines naturales<sup>7</sup>. En este punto debemos considerar una pregunta que es de profundo debate en la comunidad científica y comités bioéticos: ¿un embrión se considera persona y por lo tanto se le puede atribuir dignidad? La comunidad científica posibilita la fecundación de embriones *in vitro* y argumenta que su creación es con fines de investigación, pero sin duda, este tema genera debates éticos y jurídicos que se centran en el concepto de embrión<sup>4</sup>.

En cuanto a la células madre adultas, el problema subyace en los mismos estudios, no existe un manejo estandarizado adecuado y esto limita su avance, tiene que definirse primero el mecanismo de acción terapéutico, el concepto primario suponía que la diferenciación de las células trasplantadas daba lugar a células con fenotipo local que reconstruían el tejido dañado, la realidad es que existe poca evidencia que soporte esta teoría, el concepto actual propone una red de señalización dinámica y compleja entre las células trasplantadas y las células locales con la liberación de factores paracrinos provenientes de las células trasplantadas y la estimulación de estos factores por las locales<sup>8</sup>.

También existe limitación debido a la falta de estudios que aseguren que la terapia de trasplante de células madres es segura, no existe evidencia de inocuidad a

largo plazo sobre la seguridad de estos trasplantes y algunos estudios han reportado la posibilidad de oncogenicidad, sobre todo para los trasplantes alogénicos<sup>9</sup>.

En cuanto a la clonación, existe un fuerte tabú que contrasta en diversos países alrededor del mundo, las leyes respecto a la biomedicina están formuladas en términos vagos que no distinguen la clonación reproductiva de la terapéutica y esto supone limitaciones en investigación, Asia mantiene los niveles más altos de permisibilidad en la generación de técnicas de clonación conocidas como *transferencia nuclear humana de células madre embrionarias* (ntESC). Los países orientales parecen ser más permisivos en las técnicas de clonación celular que los occidentales, existe también una tendencia actual en países como Singapur, China y Corea del sur a legalizar la generación de quimeras usando ADN humano<sup>10</sup>.

Por otra parte los países Europeos se ven limitados en leyes que parecen ser contraintuitivas, el Convenio sobre Derechos Humanos y Biomedicina o *Convenio de Oviedo* surgido en 1997 declara en su artículo 13 que las intervenciones para modificar el genoma humano solamente pueden llevarse a cabo con fines preventivos, terapéuticos o diagnósticos sin embargo en su artículo 18 estipula la prohibición de la creación de embriones humanos para investigación. Otros comités nacionales como el de E.E.U.U son incluso menos permisivos, mientras el de Canadá, por el contrario, permite las investigaciones con células madre solo en embriones no implantados obtenidos de clínicas de fertilidad pero prohíbe la ntESC<sup>11</sup>.

Así pues, vemos como existen conceptualizaciones, pensamientos y leyes que influyen sobre la medicina regenerativa, asó como aspectos bioéticos que aun necesitan atención.

### El futuro en la prevención primaria y las enfermedades crónico-degenerativas

La prevención primaria como la conocemos actualmente se centra en estrategias de educación sobre las enfermedades más comunes que aquejan a la población, diversos programas educativos para enseñar las medidas de mitigar las secuelas de los padecimientos crónicos y la promoción de los hábitos saludables<sup>12,13</sup>.

Pero, suponiendo el desarrollo a futuro de una medicina regenerativa deberíamos plantearnos algunas preguntas: ¿seguirá siendo eficaz la prevención primaria a sabiendas de que existe tecnología capaz de regenerar tejidos y órganos dañados por enfermedades o accidentes? ¿existiría un aumento en la incidencia y prevalencia

de enfermedades crónico-degenerativas? ¿las nuevas terapias de la medicina regenerativa como el reemplazo celular, ingeniería genética y terapia celular avanzada suponen un futuro sistema holístico en salud?

La realidad es que ninguna de estas preguntas es fácil de contestar, la prevención primaria por sí sola enfrenta un problema grande desde su implementación, pues depende de la voluntad individual para adoptar un estilo de vida basado en la prevención, lo que a su vez implica una mejora en la educación. Por tanto, con la llegada de la medicina regenerativa posiblemente la población mundial se preocuparía menos de su salud, pues tendrían la alternativa de reemplazo celular, esto es "reparar en lugar de evitar".

En la actualidad las enfermedades crónicas están creciendo de forma sostenida en muchos países de medianos y bajos ingresos, según la OMS el 80% de las muertes anuales por enfermedades crónicas se dan en estos países y afectan en igualdad de números a mujeres y hombres, esta misma enfermedad causa pobreza y limitación en el desarrollo económico. Las principales causas de mortalidad en el mundo son la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular, otras enfermedades crónico-degenerativas en incremento comprenden la diabetes, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades neurodegenerativas y el cáncer; mismas que en su mayoría, podrían ser prevenidas o limitadas mediante estrategias de atención primaria<sup>11,14</sup>.

Las investigaciones dirigidas a la clonación terapéutica están logrando progresos para tratar enfermedades como la diabetes y enfermedades neurodegenerativas, en 2006 un grupo de científicos diseñaron un protocolo a cinco pasos para diferenciar células madre embrionarias humanas a células endocrinas productoras de hormonas pancreáticas incluyendo glucagón e insulina, esto supone un increíble avance terapéutico para el tratamiento de la diabetes mellitus, por otra parte se han realizado estudios con resultados prometedores en modelos de Parkinson en ratones diferenciando por transferencia nuclear células madre embrionarias a neuronas serotoninérgicas, dopaminérgicas y GABAminérgicas. Ello sugiere, la potencial cura para el parkinson o la diabetes, mediante la medicina regenerativa<sup>8,15,16</sup>.

### Discusión

*Los caníbales generosos* nos transporta de manera muy simple a una realidad muy cercana, el panorama de una nueva medicina emergente como lo es la medicina regenerativa resulta ser muy amplio,

conlleva a considerar numerosos problemas sociales, bioéticos, legales, epidemiológicos y económicos que se sobreponen creando barreras para su desarrollo. No obstante, es una nueva rama en la medicina que definitivamente está en continua evolución.

La adopción de la medicina regenerativa en un futuro supone cambios epidemiológicos y económicos importantes en la población, sobre todo en países en vías de desarrollo. Esto podría suponer una cura hacia las complicaciones de las enfermedades crónico-degenerativas con un aumento en la demanda de los órganos más afectados que hoy en día suponen una morbilidad elevada con costos descomunales, el impacto en materia preventiva sería tal que probablemente de desplazaría a prevención primaria por la terciaria, pero ello sin duda, tendría un impacto a largo plazo.

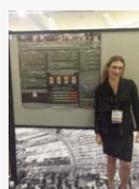
Pensar, planear y regular tempranamente en los potenciales efectos de la terapia regenerativa en humanos, con miras a su impacto a largo plazo, permitirá, que a diferencia de los habitantes de Swampmuck, la sociedad actual pueda prepararse y tomar decisiones informadas sin caer en excesos.

## Referencias

- Riggs R. El Hogar de Miss Peregrine Para Niños Peculiares. Ciudad de México: Editorial Planeta Mexicana SA de CV; 2016.
- Riggs R, Davidson A. Cuentos extraños para niños peculiares. Barcelona, España: Penguin Random House Grupo Editorial, S. A. U.; 2011.
- Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2009; 25( 1 ): 1-15.
- Hernández-Ramírez P, Alfonso-Simón A, Aparicio-Suárez JL, Artaza-Sanz H, Baganet-Cobas A, Blanco-Díaz Á, et al. Cuban experience with the therapeutic use of adult stem cells. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2011 Mar; 27( 1 ):139-63.
- Biehl JK, Russell B. Introduction to stem cell therapy. *J Cardiovasc Nurs*. 2009;24(2):98-105.
- Vignolo J, Vacarezza M, Álvarez C, Sosa A. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. *Arch Med Int* [Internet]. 2011; 33( 1 ): 7-11.
- Haas S, Velten L, Raffel S, Blaszkiewicz S, Huber W, Trumpp A, et al. Human haematopoietic stem cell differentiation follows a continuous waddington-like landscape. *Exp Hematol*. 2016;44(9):S77.
- Bergel S D. Células madre y libertad de investigación. *Rev Bioet* 2009(1):713-28.
- Vega SL, Liu E, Arvind V, Bushman J, Sung H-J, Becker ML, et al. High-content image informatics of the structural nuclear protein NuMA parses trajectories for stem/progenitor cell lineages and oncogenic transformation. *Exp Cell Res*. 2017;351(1):11-23.
- Torres Cosme JL. Clonación terapéutica: un dilema bioético actual. *Perinatol Reprod Hum*. [Internet]. 2005;19( 2 ): 71-6.
- Consejo de Europa. Convenio relativo a los Derechos Humanos y la biomedicina. En: Couceiro A, Editor. *Bioética para clínicos*. Madrid: Ed. Triacastela; 1999.
- Organización Mundial de la Salud. Comité de la Organización Mundial de la Salud. *Serie de Informes Técnicos. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas*; 2003.
- Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of Sickle Cell Disease Summary of the 2014 Evidence-Based Report by Expert Panel Members. *JAMA*. 2014;312(10):1033-48.
- Bajada S, Mazakova I, Richardson JB, Ashammakhi N. Updates on stem cells and their applications in regenerative medicine. *J Regen Med Tissue Eng*. 2008;2(4):169-83.
- O'Brien T, Barry FP, editors. *Stem cell therapy and regenerative medicine*. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(10):859-61.
- Kfoury C. Therapeutic cloning: promises and issues. *Mcgill J Med*. 2007;10(2):112-20.



Carlos Omar Martínez Gómez. Estudiante de medicina en la Universidad Marista de Mérida, en México. Durante su formación ha rotado en diversas áreas clínicas de hospitales generales y de especialidades. Ha obtenido reconocimiento por su participación en simposios de genética médica, constancia de cursos nacionales de prevención y tratamiento de la obesidad, reconocimiento por participación en primeros auxilios de la Cruz Roja Mexicana en festivales atléticos y certificados de cursos en línea de vigilancia centinela de Influenza y Zika.



Nina Méndez Domínguez es una médica mexicana con maestría y doctorado en ciencias de la salud y miembro del sistema nacional de investigadores desde 2017. Es profesora e Investigadora en el campus de ciencias de la salud de la universidad marista y está comprometida con la formación científica temprana en profesionistas del área de la salud.