



Universidad de Valladolid

ASPECTOS BIOÉTICOS DE LAS CÉLULAS TRONCALES

Bioethical considerations on stem cells

Alumna: Lucía Pérez Martínez

Tutor: Alfredo Marcos Martínez

**TRABAJO FIN DE GRADO, GRADO EN FILOSOFÍA, FACULTAD
DE FILOSOFÍA Y LETRAS, UNIVERSIDAD DE
VALLADOLID**

FECHA: 29/06/2015



ÍNDICE

RESUMEN- ABSTRAC	2
PALABRAS CLAVE- KEY WORDS	2
1. INTRODUCCIÓN	3
2. INVESTIGACIÓN CON CÉLULAS TRONCALES	8
2.1. CÉLULAS TRONCALES EMBRIONARIAS.....	11
2.2. CÉLULAS TRONCALES SOMÁTICAS.....	22
2.3. CÉLULAS TRONCALES SOMÁTICAS REPROGRAMADAS....	27
3. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS	32
3.1. EL DEBATE BIOÉTICO EN TORNO A LAS CÉLULAS TRONCALES EMBRIONARIAS.....	34
3.2. REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS SOMÁTICAS Y DEBATE BIOÉTICO. LAS APORTACIONES DE YAMANAKA.....	40
4. CONCLUSIÓN	45
5. BIBLIOGRAFÍA	49

RESUMEN

Las células troncales poseen un gran potencial en biomedicina, especialmente en medicina regenerativa, ya que son capaces de producir nuevas células y reparar las ya existentes. Las principales líneas de investigación llevadas a cabo toman tres direcciones, en función el tipo de células con las que se realicen los ensayos: células troncales embrionarias, células troncales somáticas, y células troncales somáticas con pluripotencialidad inducida. El análisis de cada investigación ha mostrado la complejidad de los ensayos con estas células; pero lo relevante es la controversia en torno a ellas. Los ensayos con células troncales embrionarias plantean un reto en el ámbito de la ética, ya que para experimentar con estas células es preciso la destrucción de un embrión. La experimentación con células con pluripotencialidad inducida, por el contrario, no requiere el uso de embriones humanos, pero poseen características diferentes a las embrionarias. Son muchos los factores que entran en juego. La racionalidad y ética de la ciencia está puesta en tela de juicio, y es tarea de todos tratar de hallar, si no una solución, un consenso sobre el cual proceder.

ABSTRACT

Stem cells are very important in biomedicine, especially in regenerative medicine, because they can develop new cells and repair existing cells. There are three different research lines, depending on the type of cells involved: embryonic stem cells, somatic stem cells and induced pluripotent stem cells. The analysis of each research has shown the complexity of testing these cells, but more importantly, is the controversy surrounding them. The analysis with embryonic stem cells supposes a challenge in the field of ethics, because experiments with these cells cause destruction of an embryo. In the other hand, experiments with induced pluripotent cells not require human embryos, but these cells shown different features of embryonic cells. In this case are a lot of agents which plays part, because scientific rationality and ethics are questioned, and everybody should try to find a solution or agreement convenient for all.

1. INTRODUCCIÓN

La ciencia está repleta de debates, y en cada uno de ellos, los métodos e ideales científicos son discutidos y puestos en tela de juicio. Las controversias científicas son importantes para una mayor comprensión de las disciplinas que abarcan, pues a raíz de estas disputas se producen cambios en la ciencia. Existen polémicas que han de tenerse en consideración del mismo modo que los hechos y resultados científicos, pues los valores presentes en una investigación, también la conforman. Aunque son los valores epistémicos los que generalmente se tienen en cuenta en una investigación, es preciso ampliar este marco para incluir también los valores no epistémicos. El motivo es que los valores epistémicos no impiden los conflictos en la ciencia, es necesario entonces reflexionar sobre el papel de los valores no epistémicos en la investigación científica, sin que entren en confrontación con la racionalidad de la ciencia.

La cuestión que en este trabajo se pone de manifiesto, ejemplificando todo lo anterior, es: el debate en torno a la investigación con células troncales embrionarias. Durante la primera década del siglo XXI, las células troncales han ido adquiriendo protagonismo y se han convertido en objeto de controversia científica. Distintas motivaciones e intereses han favorecido que el concepto de “células madre” se haya difundido en Internet, prensa, televisión, etc.

El debate en torno a las células troncales se origina en 1998, cuando Thomson consigue aislar y mantener en cultivo células troncales embrionarias. Este tipo de células se caracterizan por su capacidad para generar cualquier otro tipo de célula del organismo, de modo que, además de ser interesantes desde un punto de vista estrictamente científico, su potencial para la aplicación médica es extraordinario. El problema reside en cómo se obtienen las células troncales embrionarias, pues para disponer de ellas es necesario emplear embriones y destruirlos.

Esta polémica abarca intereses que oscilan desde las posibles aplicaciones prácticas de la investigación, hasta cuestiones de justicia social, intereses económicos, políticos, etc. para converger todos en la misma cuestión: la moralidad o eticidad que conlleva investigar con un tipo de células troncales, las células troncales embrionarias. Es una polémica con un problema moral y ético de fondo, pues para obtener células troncales embrionarias es preciso destruir un blastocisto (embrión de aproximadamente una semana). Y no todos los científicos, ciudadanos, y políticos están dispuestos a asumir este modo de proceder. La legitimidad o no de la investigación está latente y es puesta en tela de juicio. Es de hecho la cuestión central.

Pero, además de si es lícito o no destruir embriones para obtener células en aras de posibles terapias, surge un problema añadido, ya que el alcance de este debate llega

hasta cuestiones como la del aborto y el comienzo de la vida. ¿Cuándo comienza la vida humana? En función de la respuesta, cada persona se situará en una facción u otra dentro del asunto.

Otro punto muy señalado, también dentro de este debate, es el estatuto moral del embrión. ¿Un embrión de cinco días debe tener los mismos derechos que el resto de los seres humanos? ¿Es un ser humano? Según qué se responda, cada persona se situará a favor o en contra de la investigación. Una dificultad de esta cuestión es que no se puede responder empíricamente, no se puede establecer un límite universalmente aceptado ni válido. Por ello la controversia es tan fuerte, y alcanzar un consenso se convierte en una tarea tan complicada.

Podemos diferenciar dos posturas. Por una parte se encuentran aquellos que no están de acuerdo con este tipo de investigación, y en términos morales no aceptan destruir un embrión para la obtención de células. En este frente se sitúan los grupos pro-vida, que suelen tener fuertes creencias religiosas acerca del comienzo de la misma. Y también se incluyen otros movimientos con gran influencia social, como por ejemplo los grupos feministas, que tienden a rechazar la investigación con células troncales embrionarias. La razón es el posible éxito de la investigación, que acarrearía una gran demanda de óvulos para poder llevar a cabo las aplicaciones médicas correspondientes. (Aunque es una objeción que atiende más al cuerpo de la mujer que al uso del embrión) En segundo lugar, y por otro lado, están aquellas personas a favor de la investigación, muchas de ellas pertenecientes a asociaciones de pacientes que desean que la investigación continúe. A este segundo grupo pertenecen personas con un componente ideológico, que en ocasiones, responde a intereses económicos de una parte de la industria.

La principal diferencia entre estos dos grupos reside en sus valores morales, que son los protagonistas en esta confrontación. Cabe destacar que no sólo los ciudadanos están influidos por unos u otros valores, sino también los científicos que forman parte de la investigación, que a menudo se guían por valores morales en lugar de por razones epistémicas; aunque esta afirmación corre el riesgo de caer en el relativismo, ya que los valores morales se consideran subjetivos. En cualquier caso, es interesante observar que los valores morales sí pueden formar parte de la investigación científica sin alejarse de la racionalidad, como se defenderá en este trabajo y se ejemplificará más adelante con un científico dentro de este campo, Shinya Yamanaka.

Se observará también cómo diferentes grupos de interés, entre ellos científicos, son los que están determinando el desarrollo de esta controversia, por medio de juicios de valor. Desde un punto de vista relativista, los valores de estos científicos, que son externos a la práctica científica, están influyendo en la investigación; por el contrario, desde una postura empirista, estos valores no tienen ninguna repercusión. Otra idea que

aquí se va a sostener es que estos valores, además de no ser externos a la actividad científica, son inseparables de la misma, pues determinan el camino de la investigación en base a los valores morales de los científicos.

En cualquier caso, y aunque en este conflicto cohabiten varias cuestiones, el tema que aquí despunta y nos interesa es la investigación con embriones, y si es ética o no. Aunque es inevitable que la tarea de recabar las principales opiniones, problemas e interrogantes, saque a la luz múltiples controversias que guardan relación con dicho problema. Por ejemplo, la potencia de las células troncales somáticas, que ha generado un gran conflicto entre científicos con ideas contrarias, y también en el ámbito académico. Aquí entra en juego la racionalidad y eticidad científica, así como su importancia e influencia, que serán discutidas a lo largo de este trabajo.

Objetivo del trabajo

El objetivo de este trabajo es analizar la controversia en torno a la investigación con células troncales. En primer lugar, se hará una descripción a nivel biológico de las células troncales y de los procesos que intervienen en la investigación de las mismas. En segundo lugar, se hará un análisis de las dos posturas respecto a la investigación con células troncales (a favor y en contra), con sus ideas y argumentos que las apoyan; junto con los principales factores que forman parte de la controversia, tales como la potencialidad de las células troncales somáticas, los problemas éticos, económicos y políticos, y el papel de la sociedad en todo ello. Por último, se expondrán las conclusiones y una síntesis general de todo el trabajo. Al final, habrá un breve glosario con los principales tecnicismos usados, para esclarecer ciertos conceptos y facilitar una mayor comprensión de los mismos.

Metodología del trabajo

El método para realizar este trabajo consistirá en el análisis de las fuentes documentales. Se hará una revisión bibliográfica de trabajos publicados en torno a la primera década del siglo XXI, seleccionando estudios originales, foros, entrevistas, artículos de opinión, artículos de revisión y otros estudios sobre las células troncales.

De este modo se observará cómo han ido evolucionando las ideas y opiniones en torno a la investigación con estas células, su aceptación y oposición, sus avances y retrocesos, su difusión, y su recepción por parte de la comunidad científica, política y social.

La bibliografía está compuesta en su mayoría por artículos publicados en revistas científicas de libre acceso, aunque las fuentes más fértiles han sido dos tesis doctorales actuales, que han constituido la principal fuente de apoyo.

Antecedentes de las células troncales

La investigación con células troncales, si bien ha tenido sus avances más notorios durante la primera década del siglo XXI, posee una larga trayectoria. Ya Ferdinand Cohn, en 1850, gestó la idea de que algunas células eran capaces de generar otro tipo de células. Idea que se vio reforzada en 1900 cuando se observó que las células madre podían generar células sanguíneas. Cabe destacar, medio siglo después, el descubrimiento de los antígenos HLA por Jean Dausset, que impulsó las investigaciones en el campo de la médula ósea, y permitió que en 1958 se realizase el primer trasplante de médula ósea entre parientes.

Dos años más tarde, tiene lugar el descubrimiento de dos tipos de células troncales en los mamíferos: las células troncales somáticas y las células troncales embrionarias. Gurdon, logra realizar con éxito una transferencia nuclear (que es una parte del proceso de clonación) en 1962, y una década más tarde, por fin tiene lugar el primer trasplante de médula ósea entre desconocidos; además de descubrir que existen células troncales precursoras del tejido sanguíneo en la sangre del cordón umbilical.

A comienzos de los ochenta, Evans aísla células troncales embrionarias de ratón. Y a finales de esa misma década, tiene lugar el primer trasplante entre parientes de sangre del cordón umbilical, que será posible entre desconocidos cinco años después, en 1993.

Thomson supone un antes y un después, cuando en 1998 logra aislar células troncales embrionarias humanas por primera vez, a partir de un blastocisto procedente de la fecundación in vitro. Un año más tarde, la atención recae sobre el proceso de diferenciación de éstas células, a la par que pierden exclusividad.

Entrando ya en el siglo XXI, en plena lucha por la clonación, se consigue transformar células troncales en células sanguíneas. También se empiezan a conocer los posibles beneficios de la investigación con células troncales, aunque paralelamente aparecen los lobbies y los movimientos sociales pro-vida. Poco después, a mediados de ésta primera década, el mito de la clonación terapéutica se cae, aparecen varios fraudes relacionados con este tipo de investigación, y la lucha por los embriones aumenta.

En España destaca en 2006 el nacimiento del primer “bebe medicamento”. Siendo la verdadera revolución poco después, el descubrimiento de Yamanaka, las iP, células con pluripotencialidad inducida, que hacen innecesario el uso de embriones para la investigación con células troncales. De modo que este científico también revoluciona la ética y racionalidad científica. En 2011 Geron abandona los ensayos con embriones, y un año más tarde, Gurdon y Yamanaka reciben el premio Nobel de Medicina.

Estado de la investigación con células troncales en la actualidad

Tras décadas de investigación, en 2006, el científico Shinya Yamanaka obtuvo células troncales pluripotenciales a partir de células somáticas diferenciadas, mediante el proceso de reprogramación celular. Estas células troncales artificiales, con pluripotencialidad inducida, pueden dar lugar a la mayoría de los tejidos adultos, lo que supone una pequeña victoria en la lucha contra enfermedades degenerativas, (tales como el Alzheimer, Parkinson o diabetes) y el fin del uso de embriones en la investigación con células troncales.

Pero eso no es todo, en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) en Madrid, un grupo de investigadores ha logrado aplicar la técnica de Yamanaka directamente, en un organismo vivo, eliminando la fase de cultivo in vitro. Han reprogramado diferentes células adultas, convirtiéndolas en células pluripotenciales, en ratones vivos. También han recuperado células embrionarias presentes en la sangre de ratones sometidos a reprogramación celular. Y el resultado ha sido que las células obtenidas in vivo presentan mejores características que las obtenidas por Yamanaka in vitro.

Corresponde ahora a la ciencia analizar las posibles aplicaciones terapéuticas, e intentar inducir la reprogramación directamente sobre tejidos dañados. Este estudio supone un gran paso en la investigación con células troncales y un importante progreso en medicina regenerativa; además, elimina la controversia sobre el uso de embriones, que ya no son necesarios en este ámbito.

2. INVESTIGACIÓN CON CÉLULAS TRONCALES

Las células troncales (stem cells), también conocidas como “células madre”, son un conjunto específico de células capaces de dividirse indefinidamente produciendo nuevas células, es decir, son células indiferenciadas. Poseen un potencial proliferativo elevado, ya que pueden generar varias células hijas; tienen la capacidad de autorrenovarse formando células idénticas a las de origen, y también de producir uno o más tipos celulares que desempeñan funciones especializadas en el organismo. (Flores-Figueroa, Montesinos, Mayani, 2006)

Existen diferentes tipos de células troncales. En función de su plasticidad, esto es, de su capacidad para diferenciarse, pueden ser: totipotentes, pluripotentes, multipotentes, y unipotentes. Las células totipotentes pueden dar lugar a un organismo completo, son capaces de generar tejido embrionario y extraembrionario; el óvulo fertilizado se considera totipotente, pero estrictamente hablando, sólo las células de la mórula lo son. Las células pluripotentes son las que tienen la habilidad de diferenciarse en tejidos procedentes de cualquiera de las tres capas embrionarias (quedando excluidos los tejidos extraembrionarios). Cabe destacar que hasta ahora habían sido fuente de células pluripotentes el tejido fetal, los blastocistos, y las células cancerígenas, pero tras el descubrimiento de Yamanaka también lo son las células con pluripotencialidad inducida (iPs): células somáticas capaces de volver al estado embrionario. Las células multipotentes producen varios tipos de células, pero sólo las procedentes de una misma capa embrionaria, es decir, las que están en su línea germinativa de origen. Las células unipotentes únicamente se pueden diferenciar en un tipo celular. (Hernández, Dorticós, 2009) (Delgado, 2009)

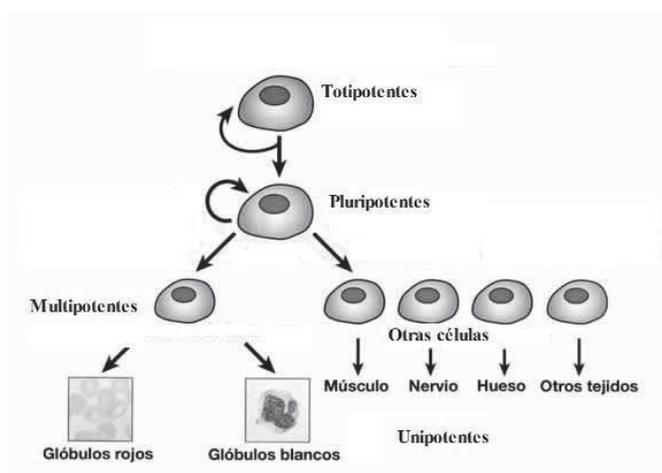


Figura 1. –Clasificación de las células troncales a partir de su plasticidad.

Atendiendo a su origen, las células troncales se clasifican en embrionarias y somáticas. Las células troncales embrionarias (ES) son pluripotentes, pueden dar origen a cualquier tipo celular. Mientras que las células troncales somáticas o adultas (AS) son multipotentes, a partir de ellas se pueden obtener diferentes tipos celulares, pero todos ellos de una misma estirpe celular. (Flores-Figueroa, Montesinos, Mayani, 2006)

La plasticidad ha generado múltiples controversias. Tradicionalmente, los investigadores han clasificado las AS como células multipotentes, pero han surgido discrepancias por parte de otros investigadores que alegan que las AS tienen la misma potencialidad que las ES, y por tanto son pluripotentes. (Delgado, 2009) No corresponde aquí tratar este debate, pero ante la polémica sobre cuál es el enfoque correcto para estudiar las células troncales, siendo algunos científicos partidarios de centrarse en las capacidades funcionales, y otros en caracterizaciones morfológicas y genéticas; es preciso establecer unos criterios para abordar el estudio de estas células. (Gámez, 2013)

Entre las principales características de las células troncales, junto con las señaladas al inicio, destacan: el auto-mantenimiento, la capacidad de adaptarse a los cambios, la posibilidad de generar una gran familia de células funcionales, y la facultad de regenerar tejidos por medio de la producción de una familia de células funcionales.

El auto-mantenimiento, en contexto de las células troncales, es un término ligado a la: auto-renovación, auto-reproducción, auto-regeneración y auto-replicación. El mantenimiento consiste en conservar un número concreto de células dentro de una población determinada, sin que se produzcan intrusiones de células de otras poblaciones. La renovación hace referencia a la posibilidad de volver a un estado inicial, es decir, poder formar nuevas células troncales con las mismas propiedades de potencialidad, proliferación, expansión y diferenciación. La reproducción estriba en poder tener descendencia, es una propiedad de todas las células proliferativas. Regeneración implica la posibilidad de una población celular, órgano o tejido, para volver a reconstituirse. Y la replicación, similar a la reproducción, radica en poder generar gemelos idénticos.

Todo lo que implica el auto-mantenimiento conforma la capacidad de adaptarse a los cambios de las células troncales, característica señalada anteriormente. Atendiendo ahora a la posibilidad de generar una gran familia de células funcionales, es decir, a la diferenciación en progenie funcional, ésta se basa en la capacidad de generar una progenie heterogénea de células troncales capaz de diversificarse y especializarse progresivamente. El control homeostático también guarda relación con estos conceptos, siendo la habilidad para equilibrar y articular las propiedades anteriores (auto-renovación, diferenciación...) conforme a los estímulos del entorno y los factores genéticos. (Delgado, 2009) (Gámez, 2013)

Además de las propiedades anteriores, es importante atender a otros criterios para un estudio más profundo de las células troncales. Cabe mencionar la relatividad, pues las células troncales son indiferenciadas en relación a otras células funcionales del tejido específico al que pertenecen. También es preciso ocuparse de la maduración, dado que una célula diferenciada con el tiempo llega a ser una unidad funcional para su tejido; la maduración supone un cambio cuantitativo en el fenotipo para obtener competencias funcionales nuevas. Cuando una célula llega al estadio de maduración celular se observa una ausencia de las capacidades de auto-mantenimiento, de proliferación, y no puede producir progenie después de un daño tisular; ya no es capaz de regenerar tejidos, y además posee una expresión completa de los marcadores de diferenciación.

Los conceptos de diferenciación y maduración suelen emplearse de modo indistinto. La proliferación también se confunde con la diferenciación, pero la primera hace referencia a una pauta gradual de cambios en la expresión de ciertos genes, no teniendo nada que ver con el aumento de tamaño ni de masa celular que atañe a procesos de maduración o diferenciación celular. A grandes rasgos, la proliferación, es el procedimiento a través del cual una célula origina células hijas, es un incremento en el número de células por división celular. En cualquier caso, proliferación y diferenciación no son procesos excluyentes, y por eso a menudo se emplean por igual, aunque de forma errónea.

La pluripotencialidad es la capacidad, durante la etapa del desarrollo embrionario, de regenerar todos los tejidos; idea que ya se extrae en la anterior clasificación de las células troncales respecto de su plasticidad (células pluripotentes). Esta competencia de las células troncales es la más estudiada y buscada, y hasta que Yamanaka en 2006 descubrió que la pluripotencialidad podía ser inducida, se consideraba exclusiva de las células de la masa celular interna de los embriones.

Hasta que una célula troncal alcanza el desarrollo pleno de sus funciones, ha de pasar por varias fases; es lo que se conoce como transición celular, caracterizada por el comienzo de la manifestación de los marcadores de diferenciación, y por la carencia de las capacidades de auto-mantenimiento y proliferación. Son dos las formas que tienen los tejidos adultos para activar su capacidad regenerativa, o bien estimulando las células troncales adultas (AS) presentes en dicho tejido, o bien induciendo las células diferenciadas para que proliferen.

El proceso a través del cual una célula diferenciada retorna a un nivel anterior menos diferenciado, dentro de su mismo linaje, se denomina desdiferenciación. Este mecanismo lo emplean muchos vertebrados en sus procesos regenerativos. Para llevarse a cabo, es precisa la intervención de la proteína supresora de la retinoblastoma, que es la que provoca que las células diferenciadas vuelvan a entrar en el ciclo celular. La

desdiferenciación es inherente al ciclo celular, pero que una célula retorne a este último no significa que una célula se haya desdiferenciado.

La transdiferenciación es la conversión de una célula diferenciada disponible, en una célula con diferentes funciones o distinto linaje, que requería ser sustituida. Esta transformación sucede en dos pasos: primero la célula se desdiferencia, y a continuación, se inicia el sistema de desarrollo natural que posibilita que la célula se diferencie en el linaje celular que precise.

Otro proceso que ha cobrado vital importancia es la reprogramación. Con ella se ha demostrado que es posible que las células diferenciadas vuelvan al estado de pluripotencialidad, aunque no sea un proceso natural. En el presente trabajo, este concepto es esencial.

Tras todo lo expuesto, se pueden concebir las células troncales como unidades indiferenciadas, que pueden dar lugar a cualquier tipo de tejido del organismo, y con las capacidades de auto-renovación y proliferación. Todas estas habilidades, en su máximo exponente, gestan el concepto de pluripotencialidad, atribuido generalmente a las ES. Pero la certeza de que hay gran cantidad de células somáticas que también poseen una gran plasticidad, aumenta cada día. Emerge pues una nueva concepción de las AS, que pudiendo cambiar de linaje celular, establecen un sistema de regeneración fisiológica que dura toda la vida. Aparece pues la hipótesis según la cual las células troncales son una función biológica que puede inducirse en una multiplicidad de tipos celulares del organismo adulto. (Gámez, 2013)

2.1 CÉLULAS TRONCALES EMBRIONARIAS

Las células troncales embrionarias son células pluripotentes procedentes de blastocistos pre-implantatorios. Poseen la capacidad de diferenciarse en cualquiera de las tres capas germinales (ectodermo, endodermo, y mesodermo) aunque haya transcurrido un largo periodo de cultivo, pero también pueden dividirse indefinidamente sin diferenciarse. (Gámez, 2013) (Delgado, 2009) (Alonso, 2004)

Evans y Kaufman lograron obtener células troncales embrionarias de ratones en 1981, y hasta esa fecha todo su trabajo, junto con el de Bongso, fue muy fructífero. Pero es en 1998 cuando Thomson consigue cultivar con éxito las primeras líneas humanas. El hecho de que las células troncales embrionarias proliferaran en cultivo, supuso un gran avance no sólo en el campo de las células troncales, sino en todo el ámbito científico. Lo que hizo Thomson, fue asilar las células troncales de la masa celular interna de un blastocisto sobrante de fecundaciones in vitro. (Delgado, 2009) (Thomson, 1998)

Fases del desarrollo embrionario

Día 1: el espermatozoide entra en el óvulo.

Día 3: se forma una mórula, esfera compacta de aproximadamente 8 células.

Día 6: la mórula evoluciona hasta el estado de blastocisto, formado por una masa celular externa o trofoblasto (que formará los tejidos de la placenta) y una cavidad llena de líquido o blastocele.

Tercera semana: el embrión pasa al estado de gástrula. La gástrula contiene las tres capas de células germinales, cimientos de todos los tejidos del organismo.

Figura 2. -Fases del desarrollo embrionario

Thomson publica en *Science* un artículo en el que describe las principales características de las células troncales embrionarias obtenidas y sus posibles aplicaciones. (Thomson, 1998)

Las células troncales embrionarias que obtuvo poseían una gran actividad de telomerasa, mayor que las células troncales somáticas. Todas las líneas celulares se derivaron de colonias celulares con similares características morfológicas. Thomson mantuvo las células troncales embrionarias en cultivo para después inyectarlas en ratones inmunosuprimidos, y observó que todas éstas células originaron teratomas que contenían células pertenecientes a las tres capas terminales, hecho que mostró su pluripotencialidad.

Bajo ciertas condiciones, las células aisladas de la masa interna del blastocisto pueden proliferar in vitro. Se pueden estimular o bien para diferenciarse o bien para mantenerse en un estado indiferenciado. En cualquier caso, aún se desconoce si las células en cultivo poseen exactamente las mismas propiedades biológicas que sus equivalentes en el blastocisto, o si podrán generar todas las células del cuerpo adulto de un ser humano.

Varios científicos, a partir del trabajo de Thomson, caracterizaron de forma más precisa las células troncales embrionarias, ampliando conocimientos sobre su morfología, marcadores de superficie, actividad de telomerasa y fosfatasa alcalina, y formas de transcripción genética. (Delgado, 2009) (Gámez, 2013) (Thomson, 1998)

Cabe señalar el trabajo de Shambloott, también notorio en 1998, centrado en células germinales embrionarias, que se obtienen de embriones de entre cinco y nueve semanas de fecundación, fruto de abortos terapéuticos. El cultivo de estas células germinales embrionarias mostró que poseían propiedades características de las células pluripotenciales halladas en ratones y otras especies de mamíferos. Y aunque no presentan inmortalidad celular, si su diferenciación es inducida, pueden originar células pertenecientes a las tres capas germinales.

La obtención de células troncales de origen embrionario amplió conocimientos relativos al desarrollo embrionario humano, en concreto, en etapas próximas a la implantación. Los investigadores, ya a comienzos del siglo XXI, señalaron que éstos

resultados podrían afectar a las clínicas de reproducción asistida en la medida en que contribuían a un mayor conocimiento de numerosos defectos congénitos, infertilidad, problemas con el embarazo, etc. Este nuevo descubrimiento también fue provechoso para el estudio de los tejidos que diferencian a los humanos de los ratones, y para identificar genes clave para la creación de nuevas drogas.

Sin embargo, la perspectiva más atractiva de esta investigación ha sido en todo momento su aplicación para la regeneración de células y tejidos, por ejemplo en enfermedades como el Parkinson o la diabetes de tipo I. Cabe destacar que los científicos insisten en que los estudios y experimentos deben continuar realizándose *in vitro* antes que *in vivo*, además de ensayos clínicos en seres humanos. Las células troncales embrionarias gozan de un gran potencial, pueden contribuir a que la biología del desarrollo progrese a más velocidad y en la dirección de la cura de enfermedades, especialmente las degenerativas. Al menos estas fueron las intenciones de Thomson, que como se verá más adelante, se quedaron en eso, expectativas. (Delgado, 2009) (Gámez, 2013)

La identidad de las células también es una cuestión importante en la investigación de las ES. Cuando las células han sido extraídas del blastocisto, es preciso seguir unas pautas y protocolos para su conservación y cultivo. La cuestión es que no hay un protocolo o método estandarizado, de forma que existen diversas preparaciones de células troncales embrionarias. La repercusión de todo ello es el estancamiento de las investigaciones, pues no se pueden contrastar resultados, debido a que las líneas celulares poseen diferentes características moleculares y funcionales, consecuencia de diferentes modos de proceder con ellas. La forma en que las células son identificadas, aisladas y caracterizadas ha de ser la misma para poder avanzar en este campo.

Una solución propuesta por la Iniciativa Internacional de Células Troncales (ISCI, del inglés Stem Cell Initiative) promovió un estudio de 59 líneas celulares de ES en diecisiete laboratorios de todo el mundo. El objetivo de este estudio era averiguar cuanto podían llegar a identificarse estas líneas, partiendo cada una de un método diferente, para ser todas caracterizadas como células troncales embrionarias. También se planteó una investigación coordinada internacionalmente con unos protocolos de derivación, identificación y cultivo comunes, además de la creación de un Banco Internacional de células troncales embrionarias, que facilitaría el proceso de derivación de las células. No obstante, la práctica ha demostrado que a pesar de que en los diversos laboratorios se han empleado técnicas distintas de derivación, se pueden observar similitudes en el amplio abanico de cultivos de células troncales. De hecho, pueden señalarse algunas propiedades comunes de estas células:

- Antígenos celulares específicos.
- Expresión de la enzima alcalina fosfatasa y alta actividad telomerasa.

- Expresión del gen Oct 4.
- Cariotipo estable.
- Clonogénicas, una sola célula puede producir una colonia de células con iguales propiedades.
- No precisan de estímulo externo para comenzar la replicación (al contrario que las células somáticas).

Es cierto que durante largos periodos de cultivo las condiciones genéticas de las células pueden variar, pero en general, las propiedades anteriores permanecen a medida que la célula se va desarrollando indefinidamente. (Delgado, 2009)

Los principales métodos en el proceso de diferenciación de células son: la formación de cuerpos embrioides, el cultivo en capas de células, el cultivo en matrices, la manipulación genética de las ES, y la modificación de la composición del medio de cultivo. En general, el método más empleado para diferenciar las ES es la formación de cuerpos embrioides EB, que consiste en aislarlas del contacto con las células de soporte. Después, se cultivan y desarrollan en un medio líquido con metil-celulosa, que da lugar a la producción de estructuras de EB. Para iniciar este proceso lo habitual es que a las ES se les aplique un inhibidor, LIF, que es un factor inhibidor de leucemia. Estos cuerpos embrioides están compuestos por células de las tres capas germinales. (Gámez, 2013) (Delgado, 2009) (Kurosawa, 2007)

La idea principal de la formación de EB es imitar el desarrollo embrionario. Mientras que en los otros procedimientos, la diferenciación se orienta a un número limitado de células. En el proceso de cultivo de capas de células se sitúan las ES en una monocapa de células alimentadores. Sin embargo, si el sistema de diferenciación tiene lugar en una matriz, las células se ubican en matrices definidas. Cada procedimiento tiene sus ventajas e inconvenientes, tales como el coste, la complejidad de la técnica, la facilidad o dificultad para inducir un linaje celular, etc. (Delgado, 2009)

Las ES se han diferenciado principalmente en los siguientes linajes: células hematopoyéticas, células endoteliales, células musculares y nerviosas. Gracias a la reprogramación celular se pueden diferenciar más linajes de células. La existencia del sistema de células troncales embrionarias se debe a la posibilidad de manipulación de las ES, es por ello que se han ampliado múltiples conocimientos sobre el desarrollo embrionario, facilitando así diversos avances en medicina regenerativa. (Gámez, 2013)

Pero todo ello plantea ciertos interrogantes. Si el propósito de todas estas investigaciones es que finalmente se conviertan en terapia, es preciso un control estricto de los procedimientos de diferenciación. La consecuencia de la falta de organización o control en los mismos, es la aparición de teratomas. En cualquier caso, y sin olvidar la complejidad de crear una línea de forma premeditada, es factible potenciar ciertas líneas

celulares a través de factores de crecimiento y diferenciación para poder seleccionar después una línea celular concreta y adecuada. (Delgado, 2009) Otra cuestión es hasta qué punto es viable y está dando resultado un sistema de células troncales embrionarias como medida de la pluripotencialidad, puesto que en caso de células troncales embrionarias humanas, el precio ha sido muy elevado. (Gámez, 2013) Es importante plantear las posibilidades y los límites reales de la investigación con células troncales embrionarias. Para poder hacer frente tanto a aquellos que está en contra de la investigación, como a los que son optimistas y sólo atienden a las posibles terapias y beneficios, omitiendo los detalles y a costa de qué se hace tal investigación. (Delgado, 2009)

Ya se ha indicado que la pluripotencialidad de las células troncales las facultaba para auto-renovarse indefinidamente, y para diferenciarse en linajes celulares en todas las capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo). Desde que las ES se aislaron, se empezó a diferenciarlas en distintos linajes celulares. Éstos, según de qué especie sean, poseen unas u otras características que influyen y determinan todo el proceso. En el desarrollo temprano del embrión cabe señalar dos momentos clave. El primero hace alusión a la diferenciación de la masa interna de las células y del trofoectodermo, en el culmen del ciclo de mórula. El segundo acontece cuando ha tenido lugar la diferenciación de la masa interna de las células en el epiblasto (o ectodermo primitivo) y en el endodermo primitivo. Estos dos procesos sobrevienen de forma distinta en las células embrionarias de ratón y de humanos.

Respecto a los experimentos con humanos y ratones, cabe subrayar que la derivación de células troncales embrionarias de ratones se produjo con éxito dos décadas antes que en humanos. Tal demora fue consecuencia de las diferencias específicas entre ambas especies, además de la falta de medios adecuados para el desarrollo de los embriones hasta la fase de blastocisto. Para Thomson, ese fue un avance decisivo: la posibilidad de cultivar embriones en fase de blastocisto. Era preciso que los medios de cultivo permitieran tal desarrollo, para obtener blastocistos viables in vitro. La transferencia de tales embriones mejoraba la implantación y disminuía la frecuencia de embarazos múltiples. Con un sistema de cultivos secuenciales, Gardner consiguió que embriones llegaran hasta el día 7 de su desarrollo. Lo cual enriqueció el análisis morfológico de los embriones destinados a la implantación. Los progresos de Gardner y Thomson permitieron el aislamiento de células troncales embrionarias de monos. Cabe pensar entonces que la derivación de las ES es el final de un largo camino, un refinamiento de las técnicas y métodos de reproducción asistida. (Gámez, 2013)

Volviendo a los procesos de diferenciación, es importante atender al comienzo de la formación de una capa germinal concreta, y a todos los procesos y pasos intermedios que intervienen en dicho proceso, es más, para Gámez tal conocimiento

debería ser un punto de partida si se quiere lograr una población pura de células especializadas, para acercarse al objetivo de la aplicación clínica de tal investigación. Y lamentablemente, ni los cuerpos embrioides ni los teratomas esclarecen nada al respecto de la definición de las capas germinales primarias. Estos teratomas y cuerpos embrioides forman parte de los sistemas de diferenciación de las células troncales embrionarias in vitro, y es por ello que han surgido sistemas de desarrollo de células troncales embrionarias in vivo.

Ha habido distintos tipos de ensayos para intentar averiguar cuáles son los mecanismos que producen la diferenciación de las ES in vivo, y las células que se emplean con mayor frecuencia para estos experimentos proceden del sistema nervioso central. En algunos casos se usan células troncales embrionarias humanas, pero también se utilizan células diferenciadas a partir de ES. En los ensayos en los que ha habido aplicación directa de las ES, se han implantado tanto en embriones de ratón en estadio de blastocisto, como en cerebros de ratones en fase de desarrollo embrionario. Con estos experimentos se pretende hallar la respuesta de las ES a las señales moleculares y al contexto embrionario in vivo. De este modo se busca un mayor conocimiento del proceso de desarrollo embrionario de las ES. Pero los resultados han sido estructuras con teratomas.

Cuando las células empleadas para la diferenciación in vitro son células neuronales, se implantan tanto en cerebros de ratones adultos sanos, como en cerebros dañados. El objetivo es conocer la respuesta de las células diferenciadas, tales como neuronas, oligodendrocitos y astrocitos, a las señales moleculares de un cerebro adulto.

El fin de los trabajos que hacen un uso directo de las ES es conocer en profundidad los procesos del desarrollo embrionario de las ES, en cambio, el objetivo del último ensayo mencionado es un acercamiento a las posibles aplicaciones clínicas. La diferencia crucial entre el primer tipo de estudios y el segundo reside en que los primeros persiguen una lógica científica, allí donde los segundos pretenden hallar resultados que puedan instrumentalizarse. A principios del siglo XXI la diferenciación de las células troncales embrionarias se buscaba en las células hematopoyéticas, y se obtuvo cierto éxito. El problema es que se han realizado ciertos experimentos con la pretensión de obtener determinados efectos en las células, en los que la racionalidad científica ha estado ausente. Dichos ensayos han estado motivados por el imperativo tecnológico. Destaca una preponderancia por producir efectos que resulten atractivos y llamativos, y así conseguir financiación en aras de su inminente aplicación. (Gámez, 2013) (Llano, 1985)

Como se ha indicado ya, los blastocistos de los que proceden las células troncales embrionarias pueden ser cultivados in vitro o in vivo. Hasta la fecha, la mayoría de las ES obtenidas provienen de blastocistos producidos y cultivados in vitro.

El problema es que muchos de esos embriones contienen variaciones epigenéticas (impresiones génicas anormales) que pueden generar diversas enfermedades. Ha habido muchos estudios comparando las variaciones epigenéticas de las ES obtenidas de embriones producidos tanto *in vitro* como *in vivo*. Para dichos estudios se han usado ratones cuyos niveles de metilación eran similares, así como sus patrones de expresión génica de ES *in vivo* y ES *in vitro*. El resultado ha sido que las ES *in vitro* presentan más variaciones epigenéticas desde el mismo comienzo de la proliferación. En cambio, en las ES *in vivo* estas variaciones sólo acontecen tras varias divisiones. Los investigadores han concluido que siempre y cuando sea posible, es preferible el empleo de ES *in vivo*. De no ser así, habría que determinar el epigenoma de las líneas celulares disponibles para cerciorarse de que no contienen anomalías. El problema es, ¿cómo hacerlo en las ES?

Dentro de esta investigación, son relevantes también las colonias clónicas de células troncales embrionarias. Los científicos que hayan derivado líneas celulares a partir de ES humanas, pueden crear clones a partir de ellas. Estas colonias clónicas se originan para demostrar que las características de las ES pueden mantenerse aunque se hayan sometido a varias divisiones *in vitro*.

En un estudio de Amit a comienzos de siglo, se observó cómo tras seis meses de cultivo, una línea celular H9 produjo dos colonias clónicas H9.1 y H9.2, que conservan la pluripotencialidad tras estar otros ocho meses más en cultivo. Ya se ha visto que la pluripotencialidad se define por la capacidad de preservar una proliferación activa, una actividad alta de telomerasa y por mantener la integridad del cariotipo. Además, estas peculiaridades suponen la distinción entre células troncales embrionarias y células adultas. (Gámez, 2013)

Cuando los embriones están en estadio de segmentación, sus células son capaces de producir cualquier tipo de tejido extraembrionario o embrionario. Mientras que las células de teratocarcinomas poseen una igual morfología, la de las células embrionarias germinales varía. No obstante, no está del todo claro que estas diferencias de fenotipo impliquen un diferente comportamiento en linajes distintos. En cualquier caso, tanto las ES como las EG (células embrionarias germinales) suponen una nueva vía de investigación que aportará un mayor conocimiento de la biología reproductiva humana. Pues todos los procesos que intervienen en el desarrollo embrionario temprano están ligados a la infertilidad humana, embarazos y malformaciones congénitas. El problema es que éticamente no es viable manipular embriones humanos que ya estén implantados en el útero. Así, los estudios sobre el desarrollo embrionario en fase de post-implantación quedan excluidos de toda investigación. (Thomson & Odorico, 2000)

Hay una conexión evidente y una continuidad entre la investigación y tecnología de las células troncales embrionarias humanas, con los métodos de reproducción

asistida. En trabajos posteriores se han hallado marcadores moleculares ligados con cada etapa del desarrollo embrionario. Así, se descubrió la auto-renovación de las células troncales, y que su diferenciación obedecía a un sistema de factores bioquímicos. Estos factores determinan el comportamiento celular en etapas tempranas del desarrollo embrionario y también en células adultas. (Gámez, 2013)

Una vez expuestas las principales características de las células troncales embrionarias, es preciso plantear las posibilidades de utilización de éstas células. Un punto a su favor, dada su capacidad para permanecer en estado indiferenciado y su pluripotencialidad, así como su facultad de autorrenovación; es que estas células pueden ser muy útiles en medicina, en lo concerniente a la regeneración de tejidos y trasplantes. Por ejemplo, el resultado de algunas investigaciones con células troncales embrionarias de ratón, ha sido la obtención de islotes pancreáticos, precursores neurales, neuronas y ovocitos. El producto de todos estos ensayos tiene por meta la aplicación práctica.

No es sencillo distinguir entre ciencia básica y ciencia aplicada. Pero en el ámbito de las células troncales una distinción así puede ser esclarecedora, aunque se limite a la teoría, puesto que por mínimo que sea cualquier avance en la ciencia básica, repercutirá en la parte aplicada. Algunos argumentos en contra de estos ensayos, cuyo fundamento es la dificultad de la aplicación práctica de las ES, tienden a exigir que se ponga fin a esta investigación, sin tener en consideración los beneficios que aporta para la ciencia básica. Por ello es necesario tener clara, al menos en la teoría, la diferencia entre investigación básica e investigación aplicada. (Delgado, 2009)

Empezando con la influencia de las ES para la investigación básica, ésta parece hallarse relegada a un segundo plano, pues cuando se habla de la controversia en torno a las células troncales, el primer punto a comentar suele ser su posible y futura aplicación práctica. Pero la aportación de esta investigación a la ciencia básica es un hecho, debido a la cantidad ingente de trabajo que lleva a sus espaldas.

La investigación con ES será provechosa para averiguar cuáles son las rutas que siguen las moléculas que dirigen la diferenciación humana, para una vez conocidas, estimularlas y poder producir células diferenciadas. Además, tal conocimiento permitirá la comparación de las funciones de distintos genes. También será útil dicha investigación para gestar modelos celulares de enfermedades humanas, que facilitará la comprensión y ampliará el conocimiento de cómo responden las células a los fármacos, en función de su perfil genético. Conocer en profundidad los procesos de la diferenciación permitirá también que se cultiven poblaciones de células especializadas que de otro modo no podrían obtenerse, como por ejemplo ocurre con el trofoblasto.

En suma, las consecuencias que la investigación de células troncales puede tener y de facto tiene sobre la ciencia básica, no deben omitirse ni infravalorarse. Sin

menospreciar la aplicación práctica, ésta solo será viable si detrás de ella hay un trabajo constante orientado al conocimiento de la ciencia básica.

Atendiendo ahora a las repercusiones de las ES para la investigación aplicada, durante todo el trabajo se ha manifestado la pluripotencialidad como una de las características más relevantes y buscadas de estas células, sobretodo en el ámbito de la medicina regenerativa. La cuestión es que aún se desconoce el éxito de estas posibles terapias, y no se sabe cuándo podrían estar listas muchas de ellas. Se debe actuar con cautela, pues demasiado optimismo puede posteriormente defraudar a los pacientes que se encuentran a la espera de nuevas terapias, así como ser negativo para los científicos que trabajan bajo numerosas presiones.

Por un lado, las promesas de inminentes terapias que hacen las multinacionales y/o algunos gobiernos, recaen sobre grupos de presión, de modo que éstos reclaman que no se abandonen las investigaciones y luchan por ello. Es bueno que la sociedad civil esté al día de las investigaciones y se preocupe porque éstas continúen. Pero por otra parte, en muchas ocasiones, estos grupos suelen desconocer detalles de estos ensayos, y no son conscientes de lo complejo de tales investigaciones y experimentos. En el caso de las células troncales, la investigación es lenta y delicada, con múltiples factores en juego. En general, la urgencia y el ansia porque acontezca un nuevo tratamiento hace que se olvide la importancia de seguir paso a paso los protocolos y fases de los ensayos, así como lo fundamental de la investigación preclínica.

En cualquier caso, las investigaciones nunca son neutrales, están sometidas a intereses sociales, políticos y económicos; aunque el modo más seguro de proceder en los ensayos, consistiría en valorar los riesgos y beneficios de las terapias.

Por último y antes de pasar a hablar de las células troncales somáticas, cabe señalar los límites de la investigación con células troncales embrionarias. Los desafíos a los que han de hacer frente los científicos de tal investigación no son pocos, y no solo se trata de problemas de carácter científico, sino también de carácter ético. Y el avance, ha sido lento. (Delgado, 2009)

La transferencia nuclear fue considerada uno de los mejores procedimientos para conseguir células pluripotentes a partir de células adultas, tras la clonación de la oveja Dolly en 1996. El objetivo en ese momento era perfeccionar la reprogramación nuclear. John Gurdon buscaba la pluripotencialidad que en teoría poseían las células de los embriones resultantes de la transferencia nuclear. La idea era obtener células troncales, con gran potencial proliferativo, partiendo de células somáticas. Pero los resultados no fueron positivos.

En 2003, muchos científicos reconocen que no saben exactamente por qué la transferencia nuclear no es eficaz. Aunque Gurdon continuó trabajando para averiguar

las condiciones que posibilitan la reprogramación. Descubrió que uno de los requisitos que la condicionan es la desmetilación previa del ADN. Se preguntó hasta qué punto la metilación del ADN de una célula somática limita su potencialidad para ser reprogramada, y procedió a suprimir las proteínas del núcleo a reprogramar, para después introducir un ADN en estado natural, es decir, metilado, junto con otro desmetilado. Lo que sucedió fue que en el caso del ADN desmetilado la actividad del factor Oct4, síntoma de transcripción y reprogramación, tuvo lugar sin retrasos. Así, Gurdon dio un minúsculo paso, pero de gran relevancia, en la reprogramación celular a través de la transferencia nuclear. (Gámez, 2013)

Retomando los problemas de la investigación con ES, uno de los principales temores y riesgos a los que se enfrentan todas las terapias celulares y de trasplantes, es el rechazo inmunológico. En trasplantes alogénicos, esto es, procedentes de un donante, los fármacos inmunodepresores son fundamentales para que el trasplante tenga éxito. Sin éstos fármacos, las células NK y los linfocitos-t, detectan las moléculas de la superficie de las células trasplantadas como intrusas, iniciando un ataque para destruirlas. En el caso de las células troncales todo parece indicar que ocurrirá lo mismo. Como soluciones propuestas destacan: la creación de bancos con múltiples células troncales, proyecto que está llevando a cabo la ISCI; y la producción de células troncales del propio paciente a tratar.

Respecto de la primera solución propuesta, la creación de bancos mundiales de células troncales, en un principio parece viable, pues así como la donación de órganos está regulada, también podrían estarlo los trasplantes de células. Pero el asunto no es tan sencillo. El complejo HLA es un antígeno de leucocitos localizado en el brazo corto del cromosoma 6, está compuesto mayoritariamente por genes de histocompatibilidad y de rechazo de trasplantes. Cuanto más histocompatibilidad haya con el donante de un trasplante, más probable será que tenga éxito. La cuestión entonces es que el Banco Universal debería tener una enorme heterogeneidad de células troncales, para que resultasen histocompatibles con el mayor número de personas. Y actualmente no es posible, en primer lugar porque tales terapias no existen, y en segundo lugar, porque de existir, no habría tantas líneas celulares capaces de cubrir la variedad de seres humanos.

Respecto a la segunda solución, la clonación terapéutica, también plantea ciertos interrogantes. Consiste en introducir en un ovocito desnucleado, el contenido genético del núcleo de una célula somática del paciente. El resultado es la formación de un embrión somático, diferente del embrión gamético, en tanto que es artificial y no está orientado a la reproducción. Es importante no confundir la clonación terapéutica con la clonación reproductiva. El objetivo de la primera es obtener células histocompatibles para un paciente, mientras que el fin de la segunda es lograr un ser humano genéticamente idéntico al donante de células.

Aparte de estas dos soluciones, existe otra fuente de células troncales, las iPS, que son células con pluripotencialidad inducida, asunto que se desarrollará más adelante. Dicho de forma breve, la reprogramación, que es el proceso por el que se obtienen las iPS, consiste en aplicar en células adultas un “borrado de memoria” para devolverlas a un estado similar al de las ES.

Volviendo sobre el conflicto en torno a los límites de la investigación con ES, otro problema que acarrea el estudio con células pluripotenciales, son los teratomas fruto del proceso de diferenciación. Se señaló con anterioridad la importancia de los protocolos a la hora de estandarizar las condiciones de cultivo y derivación entre diferentes laboratorios durante este proceso de diferenciación. El cuadro de la siguiente página es fundamental para que los resultados de un laboratorio puedan aplicarse en otro. (Figura 3).

Todas las anteriores consideraciones son imprescindibles y han de ser tenidas en cuenta para toda investigación con Es. Cabe destacar, como se verá en el siguiente capítulo, que no sólo han de ser tenidas en cuenta las consideraciones biológicas y presupuestos epistemológicos, también las consideraciones éticas y presupuestos axiológicos han de tenerse presentes. Se pueden distinguir cuatro programas de investigación con células troncales:

- Investigación con células troncales adultas.
 - Investigación con células troncales embrionarias obtenidas a partir de técnicas de fecundación in vitro.
 - Investigación con células troncales embrionarias obtenidas por fecundación in vitro y por técnicas de clonación terapéutica.
 - Investigación con células troncales con pluripotencialidad inducida.
- (Delgado, 2009)

Protocolo para la manipulación de células troncales embrionarias

1. Preparación inicial de las ES. Es importante indicar el origen de los alimentadores y factores de crecimiento utilizados en los ensayos. El desarrollo de ES que tiene lugar en cultivos de fibroblastos embrionarios de ratón, las células derivadas de ellos podrían contener patógenos procedentes de estos soportes animales. De ser así, dichas células serían útiles para la investigación, pero no servirían para la aplicación práctica. Es fundamental por tanto conseguir cultivar estas células en ausencia de factores de crecimiento animales.

2. Homogeneidad genética de las ES a través de la clonación de una célula individual. Por medio de esta técnica se obtiene poblaciones celulares genéticamente homogéneas. Esto es esencial a la hora de especificar si la causa de la diferenciación de las poblaciones celulares es la existencia de ES iguales a las recientemente diferenciadas, o por auténtica transdiferenciación.

3. Expansión in vitro, preservación y almacenamiento. Las células pueden ser congeladas tras la expansión.

4. Control de los cambios cromosómicos y estructura de las poblaciones celulares para preparaciones útiles. Los periodos de cultivo prolongados conllevan una mayor susceptibilidad de padecer anomalías genéticas.

5. Control de la contaminación microbiana. Cabe la posibilidad de que las preparaciones estén infectadas por bacterias, virus y microplasma. Las posibilidades aumentan si las células son cultivadas en capas alimentadoras con procedencia animal. La aparición de contaminantes influye negativamente en los resultados de los ensayos dificultando su reproducibilidad.

6. Control de la heterogeneidad desarrollada en las preparaciones de ES. Si en el medio de cultivo hay proteínas o sustancias químicas, éstas pueden determinar el camino de diferenciación de las ES. Los preparados pueden ser heterogéneos aunque se haya partido de células clonadas y homogéneas.

Figura 3. –Protocolo para la manipulación de ES.

2.2. CÉLULAS TRONCALES SOMÁTICAS

Las células troncales somáticas o adultas, AS, son células multipotentes que pueden dar lugar a distintos tipos celulares dentro de un tejido concreto, es decir, siempre y cuando pertenezcan a una misma estirpe celular. (Flores-Figueroa, Montesinos, Mayani, 2006)

Debido a la controversia en torno a las ES, y a los conflictos éticos además de epistemológicos que estas células conllevan, en los últimos años se ha fomentado la investigación con AS, lo que resulta beneficioso tanto para el progreso de la ciencia

como para el de la medicina. La cuestión es que para conseguir apoyo y que la investigación con AS avance, hay quienes oponen esta investigación a la investigación con ES. Un argumento común dentro de esta perspectiva es que, dado que las AS tienen la misma pluripotencialidad que las ES, y por tanto el mismo potencial, no hay necesidad de continuar una investigación que arrastra una controversia. Otra idea en la que se apoyan es la inexistencia de rechazo inmunológico de las células troncales adultas. Las terapias con células troncales adultas emplean las células troncales del propio paciente, de forma que desaparece el riesgo de rechazo inmunológico.

La cuestión ahora es averiguar hasta qué punto la pluripotencialidad de las ES y AS es la misma. Algunos científicos atienden a esta problemática como una controversia dentro de otra controversia, y por el contrario, hay quienes consideran que este asunto es una prolongación de la controversia principal que protagonizan las ES. (Delgado, 2009)

La investigación de las células troncales ha estado enfocada principalmente a la obtención de conocimientos básicos sobre su biología y a su manejo *in vitro*, en base a su posible aplicación clínica. En un principio, la investigación con AS se centró en las células troncales hematopoyéticas de la médula ósea, ya que permitían regenerar otras células afectadas por enfermedades como la leucemia. Pero gracias al avance de la técnica y del aumento del conocimiento en este campo, se sabe que las células troncales se pueden encontrar también en diversos órganos y tejidos, y que tienen la capacidad de producir otras, trasgrediendo su línea germinal. Tras este hallazgo, dentro de las células troncales adultas, las más estudiadas han sido las células troncales hematopoyéticas, las células troncales mesenquimales (MSC), y las células troncales del sistema nervioso central. (Delgado, 2009) (Flores-Figueroa, Montesinos, Mayani, 2006)

Pero los últimos avances también han sido esclarecedores y han ampliado el conocimiento en células troncales del hígado, de la piel, del páncreas, y del músculo esquelético. No obstante, cabe destacar que aunque la presencia de AS en ciertos tejidos es un hecho, sus características y propiedades concretas aún están por descubrir y continúan siendo investigadas, pues estas células son heterogéneas, difíciles de localizar e identificar, se hallan en cantidades pequeñas, y no es sencillo un trazado preciso de su progenie. (Gámez, 2013)

Existen además investigadores que ponen en duda si la noción de célula troncal se puede aplicar a las células troncales adultas, en concreto si es plausible para especificar sus características funcionales y morfológicas. Son tres las funciones que generan confusión. La primera es la capacidad de replicación, no hay un conocimiento preciso de los factores que intervienen en la autorrenovación *in vivo* de muchas células troncales adultas, lo que impide determinar límites *in vitro*. En segundo lugar está la clonalidad, no se sabe con exactitud si una línea celular alberga otras células troncales

que le sirvan de soporte, conocimiento que resultaría sustancial para la derivación. Tercero, la plasticidad celular, ¿cómo determinar que una célula es multipotente? Es preciso una revisión y actualización de la biología de las células troncales somáticas para ver hasta dónde puede sostenerse la afirmación de que una célula troncal embrionaria es semejante a una célula troncal adulta. (Delgado, 2009)

Como se ha visto, existen varios tipos de células troncales adultas, la totalidad de las mismas es lo que permite el correcto funcionamiento del organismo. La actividad normal de estas células implica la renovación celular del órgano en el que se localizan. Es preciso hacer un recorrido por las principales investigaciones con células troncales adultas y observar cuál es su situación actual, antes de extraer conclusiones de las AS en general.

En primer lugar, están las células troncales hematopoyéticas y mesenquimales, ambas presentes en la médula ósea. Las células hematopoyéticas se usaron a mediados del siglo XX en trasplantes de médula ósea, y pueden ser aisladas tanto de la médula ósea, como de la sangre del cordón umbilical y de la sangre periférica. Este tipo de células son las más estudiadas desde la década de los cincuenta, pero es el segundo tipo de células, las mesenquimales, las que mejor caracterizadas están. Las células troncales mesenquimales comenzaron a ser investigadas en los setenta, y su estudio se orientó al papel que éstas desempeñan en la formación del estroma hematopoyético. Proceden del estroma de la médula ósea y se aíslan mediante técnicas de aspiración. Son células con un elevado potencial de diferenciación en tejidos neuronales y musculares, lo que ha tenido especial repercusión en la última década. (Delgado, 2009) (Flores-Figueroa, Montesinos, Mayani, 2006)

La importancia de las células troncales hematopoyéticas radica en sus propiedades biológicas de radioprotección, en su facultad para producir progenitores celulares comprometidos y su capacidad de autorrenovación. En 1960 se observó como una población de células de médula ósea podía colonizar y curar a un ratón irradiado, y en 1964 se demostró que estas células podían reconstruir una médula ósea completa.

Ha habido dificultades para obtener cultivos de células troncales adultas consecuencia del desconocimiento, pues aunque las células troncales hematopoyéticas y mesenquimales se derivaron en los años cincuenta, se ignoraba como mantenerlas en cultivo *in vitro*. Una de las principales causas de esa incomprensión era el desconocimiento del entorno de la célula, esto es, su nicho. Por nicho se comprende la estructura específica en la que residen las células troncales que son estimuladas a otros estados, tales como la autorrenovación o diferenciación. La reciprocidad entre las células troncales con sus nichos produce un sistema dinámico que conserva al órgano sano. Conocer las principales características funcionales del nicho para implantar funciones a las células troncales se ha convertido en una cuestión fundamental, además

de ser útil para futuras terapias, ayudará a conocer por qué las AS no reparan un órgano dañado. (Delgado, 2009)

Se han realizado numerosos experimentos con ratones sobre las AS hematopoyéticas, que han servido para identificar dos tipos de células: de corto y largo alcance, también se han registrado en las AS de la médula ósea poblaciones genéticamente diferentes que se controlan cada una de forma autónoma. El objeto de estos estudios era comprobar la plasticidad de las células troncales adultas, pues se pensaba que podían generar tejidos de otra línea germinal. Uno de los experimentos fue someter a trasplantes de médula ósea a ratones con el hígado dañado, y el resultado fue que las células de la médula ósea ayudaron a regenerar los tejidos del hígado. También se ha descubierto que más del 80% de las AS de la médula ósea tienen la potencialidad de regenerar todo el tejido sanguíneo. (Delgado, 2009) (Gámez, 2013)

Otro tipo de células troncales adultas son las células troncales del sistema nervioso. En un primer momento se creyó que estas células no se renovaban, pero posteriores investigaciones demostraron lo contrario. El sistema nervioso está compuesto por neuronas y células de glía: astrocitos y oligodendrocitos; puede diferenciarse en ese tipo de células, y del mismo modo, estas células pueden permanecer in vitro, aislarse, y ante los factores de crecimiento apropiados, la población se puede expandir. Existen también diversas poblaciones de AS neurales con una morfología y fenotipo particulares, que reflejan una actividad fisiológica típica del sistema nervioso central.

Son células con un gran potencial. En 1999 se constató que células asiladas del sistema nervioso central de un cerebro humano, podían repoblar el sistema hematopoyético de un ratón que había sido irradiado. También se demostró que estas células lograban reactivar sistemas genéticos inactivos sin emplear la transferencia nuclear o modificar el genoma. Este tipo de células fueron un gran hallazgo, son capaces de trasladarse desde el hipocampo del cerebro humano hasta otros lugares en los que ha tenido lugar un daño neuronal, o hasta sitios donde se precise una regeneración de tejido. (Delgado, 2009) (Gámez, 2013)

Otra variedad de células troncales adultas la constituyen las MAPC, que son células progenitoras adultas multipotentes, aisladas accidentalmente por Verfaillie mientras seleccionaba células mesenquimales. Esta científica registró una población de células nueva que poseía características insólitas. Este tipo de células mostraron ser pluripotentes, y proliferaban sin dar síntomas de senescencia. Todo ello indicó que las MAPC eran capaces de regenerar tejidos dañados, igual que ocurría con las ES.

Se probó su pluripotencialidad al inyectarlas en blastocistos de ratón, pues dieron lugar a las tres capas germinales. La diferenciación era más marcada si a los ratones se les había irradiado con anterioridad. Cabe señalar que el hecho de que estas

células puedan proliferar sin que por ello disminuya su potencial, las convierte en candidatas idóneas para trasplantes. También ha contribuido a su éxito que no contienen teratomas. Los científicos, tratando de buscar una respuesta a la plasticidad que presentan estas células, propusieron varias explicaciones, actualmente la más apoyada ha sido la que sostiene que la potencialidad de estas células se debe a la fusión de las células troncales con las del tejido en las que han sido insertas. (Delgado, 2009)

También se tiene conocimiento de las células troncales del hígado. A pesar de que los científicos sabían que el hígado tenía una gran capacidad de regeneración, no se conocía la procedencia de las células que la posibilitaban. Se pensaba que las AS hepáticas se hallaban próximas a los conductos biliares, pero se tardó en confirmar la presencia de nichos de AS en el hígado. Son células de tipo biliar, pequeñas, ubicadas en los conductos de Hering, y se dividen en dos tipos: AS hepáticas y hepatoblastos, que se comportan de forma diferente ante cada deterioro hepático.

Las células troncales del músculo esquelético conforman un prototipo distinto de AS. Su función es regenerar ese músculo, a través de células mononucleadas, que se hallan entre la membrana basal y el plasmalema de fibras musculares multinucleadas. Son células que pueden estimularse para inducir las a la proliferación, facilitando así la regeneración de las fibras musculares. La regeneración y crecimiento de los músculos es un papel que desempeña la población de AS del músculo esquelético.

También tienen repercusión las AS de la piel. Las células troncales adultas de la piel se encuentran en la dermis y en los folículos pilosos, permitiendo la renovación de la piel, que sufre una tasa de recambio muy elevada.

Por último, cabe destacar que se han aislado células troncales del páncreas, del intestino delgado, del colon, de los discos intervertebrales degenerados, y en el material de la menstruación. (Gámez, 2013) (Potten et al., 2009)

Tras la exposición de las investigaciones más relevantes y fructíferas con las AS, es preciso reflexionar sobre sus repercusiones y posibilidades. Estos ensayos han revelado la existencia de diversas fuentes de AS por todo el organismo. Se pueden encontrar en el corazón, intestino, pulmones, etc. Es importante averiguar y conocer en profundidad todos los procesos y propiedades de estas células, así como esclarecer si los nichos facilitan o no su división; todo ello repercutirá en el estudio y avance de terapias regenerativas.

En cualquier caso, como ya ocurría con las ES, para que la investigación aplicada con AS tenga éxito, es preciso que la investigación básica progrese. Reparando en el alcance que las AS pueden tener para la investigación básica, es fundamental un estudio de la biología de las células troncales adultas para conocer en profundidad sus engranajes, y así avanzar en la comprensión de las mismas. Una investigación de este

tipo resultaría provechosa para los experimentos in vitro con células de diversos tejidos celulares, ya que permitiría una aproximación a ciertos procesos moleculares que aún resultan desconocidos. Las AS también podrían emplearse en el campo de las células troncales embrionarias, actuando como soporte para el desarrollo de las últimas en cultivo. Asimismo, poseen un gran potencial a la hora de articular y aceptar el tejido foráneo, ya que las AS no tienen riesgo de rechazo inmunológico. También pueden resultar útiles para estudios sobre genética si se averiguan y dominan los procesos celulares intrínsecos y extrínsecos que rigen la biología de estas células. En suma, si se amplía el conocimiento respecto del comportamiento de las células troncales adultas, este desarrollo de la ciencia básica tendrá su correspondiente repercusión en terapias y aplicaciones de las AS.

Si se hace hincapié en las repercusiones de las AS para la investigación aplicada, su principal ventaja es la ausencia de conflictos éticos. Por ejemplo, los pacientes con leucemia, son tratados con sus propias células troncales. En las terapias en las que se emplean las AS, ya sean procedentes del mismo paciente o de otra persona, la terapia se equipara a un trasplante. Si a este hecho se le añade la pluripotencialidad que presentan estas células, los argumentos eliminacionistas, en contra de la investigación con ES, se consolidan.

Por último, es importante advertir los límites de la investigación con AS. Uno de los principales problemas al que se enfrentan los científicos que manejan estas células es su dificultad a la hora de obtenerlas, ya que el número de las mismas es escaso y no es sencillo localizarlas ni extraerlas. Hay que tener en cuenta también que si un paciente al que se le ha de tratar con estas células, tiene alguna enfermedad genética, sus células ya no le sirven; y si se emplean células de otra persona aparece el riesgo de rechazo inmunológico. Pero sin duda la mayor dificultad que implican estas células es su potencialidad real a la hora de generar células de diferente linaje, que plantea una controversia ligada a la controversial que acarrean las ES. (Delgado, 2009)

2.3. CÉLULAS TRONCALES SOMÁTICAS REPROGRAMADAS

Las células troncales pluripotentes inducidas: iPS, (del inglés, induced pluripotent stem cells) son células somáticas adultas, reprogramadas para comportarse como células troncales embrionarias y adquirir pluripotencialidad. Son células modificadas genéticamente mediante un proceso de inducción, a través de la expresión simultánea de un reducido grupo de genes. (Montoliu, 2009)

El hallazgo de las iPS ha sido un gran avance para la biología de las células troncales. El descubrimiento de estas células supone la síntesis de la investigación con células troncales y clonación reproductiva. Con la clonación de la oveja Dolly quedó

manifiesto que las células somáticas podían desprogramarse. Del mismo modo, durante la fusión de células ES con AS se observó que las ES transmitían su pluripotencialidad, lo que evidencia que tanto las ES como los ovocitos incluyen factores que permiten esa transferencia. Estos conocimientos condujeron a los investigadores a la hipótesis de que si esos factores conservaban la pluripotencialidad en las ES, podrían mantenerla también si eran insertados en células somáticas. (Delgado, 2009) (Takahashi, Yamanaka, 2006)

La pluripotencialidad de las células y los procesos que en ella intervienen, han sido dos elementos muy perseguidos por todos los investigadores en el campo de las células troncales; entre otros factores, por las posibles aplicaciones y beneficios que supondrían para la medicina regenerativa. Después del trabajo de Thomson a finales del siglo XX, las células pluripotentes adquirieron un estatus tal, que la pluripotencialidad pasó a ser una capacidad muy perseguida y estudiada. Es más, aumentó el éxito y el interés por las ES debido a su pluripotencialidad. Pero no cabe duda que el hecho más revelador que ilustró muchos procedimientos que intervienen en la pluripotencialidad, fue la obtención de células con pluripotencialidad inducida por parte de Yamanaka.

Predominan dos vías de experimentación con células pluripotenciales. La primera investiga la diferenciación equivalente a los primeros estadios embrionarios, y la segunda consiste en la inyección de genes en las células adheridas a vectores, para hallar los genes que gobiernan la pluripotencialidad.

Dado que ninguna investigación es completamente original, sino que está influida por investigaciones anteriores, el descubrimiento de las iPS es el resultado de al menos tres líneas de investigación biotecnológica, como afirma el propio Yamanaka. Una de ellas es la reprogramación celular a través de la transferencia nuclear, herencia de Gurdon en 1962. Otra de ellas es el hallazgo de los factores de transcripción a partir del trabajo de Schneuwly en 1987. Y la tercera es el resultado de las investigaciones de Evans y Kaufman, y Thomson, en 1981 y 1998 respectivamente, en las que aislaron y cultivaron células troncales embrionarias. (Gámez, 2013) (Yamanaka, 2012)

Yamanaka obtuvo iPS de ratón en 2006. Este científico y su equipo, sopesaron la hipótesis de que podían existir una serie de factores en los óvulos y/o en las células troncales embrionarias, que permitían la reprogramación hacía atrás, esto es, que posibilitaban el rejuvenecimiento de células que ya se habían diferenciado y madurado. Querían encontrar los factores que permitían desdiferenciar una célula ya diferenciada, a un estado de pluripotencialidad en el que la célula no se encontrara determinada hacia una línea histológica específica. Tras plantear dicha hipótesis llevaron a cabo protocolos experimentales para averiguar cuáles eran los factores que regían la diferenciación. Con las técnicas de transferencia nuclear, fusión celular y el empleo de factores de transcripción y traducción, se demostró empíricamente que las AS especializadas

conservan todo su material genético. También se observó que el equilibrio que acontece en cada estado diferenciado es un proceso activo susceptible de ser modificado.

La fusión celular es la unión de dos tipos distintos de células en una sola. Se buscaba conocer la función de los genes y factores que regían la genética, puesto que se perdían cromosomas de forma espontánea durante la fusión. A raíz de estos experimentos se descubre que el estado de diferenciación celular es un proceso activo que precisa de continua regulación. Los factores de transcripción genética son péptidos que organizan la expresión de los genes facilitando la conservación de la identidad celular durante el desarrollo embrionario. (Gámez, 2013)

El equipo de Yamanaka introdujo cuatro genes en una célula somática de ratón: Oct3/4, Sox2, Klf4 y c-Myc; y el resultado fue la reprogramación de la célula a un estado pluripotente. Escogieron estos genes porque todos ellos habían manifestado tener un papel determinado a la hora de conservar la pluripotencialidad de las ES. (Delgado, 2009)

La elección de los factores que indujeran la pluripotencialidad en las células diferenciadas se apoyó en las técnicas de ingeniería genética. Por medio de trasducción retroviral insertaron en fibroblastos embrionarios de ratón veinticuatro genes. Cada uno de estos genes, por separado, no tenía el efecto perseguido; en cambio, al introducir todos los genes al mismo tiempo, surgieron múltiples colonias de entre las cuales, cinco mostraban la morfología de las ES. Suprimiendo uno de los veinticuatro genes cada vez, pudieron determinar diez factores cruciales para la inducción de la pluripotencialidad. Y estrechando más el círculo, llegaron a los cuatro anteriormente indicados. (Gámez, 2013)

El experimento dio resultado, pero su éxito en lo concerniente a la derivación fue bajo, lo que significó que la técnica necesitaba ser perfeccionada. Esto planteó dudas e interrogantes acerca de la baja derivación, una cuestión fue si la cantidad de los factores repercutía en la derivación, otro apunte fue si serían necesarios más factores, y también se pensó que las expectativas depositadas en los factores que creían que intervenían en la pluripotencialidad, habían sido demasiado elevadas.

Después de este logro, el siguiente reto fue obtener el mismo resultado con células humanas, y se consiguió doblemente. Thomson y Yamanaka, junto con sus respectivos equipos, obtuvieron iPS humanas. Pero la fuente y la elección de los genes fueron diferentes en cada investigación. Thomson empleó células de piel fetal y del prepucio de un bebé, y los genes que usó fueron: oct4, Sox2, NANOG¹²⁵ y LIN28. Por medio de estos genes Thomson produjo células casi idénticas a las células troncales embrionarias. Yamanaka en cambio, obtuvo iPS a partir de la piel de una mujer de treinta y seis años, y del tejido conectivo de un hombre de sesenta y nueve años. Los genes que utilizó fueron los mismos que los que usó anteriormente en estudios con

ratones: Oct3/4, Sox2, Klf4 y c-Myc. Las células que originó poseían características semejantes a las ES en pluripotencialidad, morfología, proliferación, antígenos, expresión genética y actividad de telomerasa; hecho que se evidenció tras la posterior diferenciación de las células obtenidas en las tres capas germinales, in vitro y en teratomas. Aunque igual que sucedió con las iPS de ratones, la derivación fue baja.

Que se haya conseguido derivar iPS a partir de células somáticas supone una revolución científica y ética. Es preciso entonces atender a las posibilidades y al potencial de las iPS. Un punto en contra de las iPS es hallar vectores no virales a la hora de introducir genes, ya que estos vectores pueden transformar las células con las que se trabaja en células cancerígenas al ser reactivados. El gen c-Myc está relacionado con el cáncer y con las células troncales embrionarias, de modo que Yamanaka derivó células troncales pluripotentes sin ese proto-oncogén. El problema es que ante la ausencia del mismo, la eficacia de la producción de iPS desciende considerablemente.

Yamanaka afirmó que los ratones derivados a partir de iPS presentan graves problemas de salud, y en aquellos ratones en los que se empleó el c-Myc, han aparecido tumores. La cuestión es que los ratones derivados sin ese proto-oncogén, poseían una tasa de mortalidad aún mayor que el grupo anterior, lo que refleja la poca eficacia del procedimiento; tan sólo el 1% de los fibroblastos adquirió pluripotencia. Esto suscitó el interrogante de si la totalidad de células somáticas podían ser reprogramadas, o si tan solo unas pocas toleraban tal proceso. El hecho de que dos equipos distintos, con factores y fuentes distintas hayan conseguido derivar iPS hace reflexionar sobre cuáles son los factores adecuados, y cuántas combinaciones de los mismos permiten tal procedimiento.

No obstante las iPS constituyen un gran progreso, pero los opositores a la investigación con ES que se aferran y apoyan en ellas, omiten y pasan por alto que a la investigación con iPS aún le queda mucho camino por recorrer, y los obstáculos no son pocos ni fáciles, sin restarle mérito ni potencial. Es cierto que desde una perspectiva ética, poseen una ventaja sobre las ES, pero las iPS aún no constituyen un argumento consistente para sostener que la investigación con ES debe abandonarse. (Delgado, 2009)

Cabe señalar, antes de pasar al siguiente apartado, y como introducción al mismo, la diferencia del planteamiento entre los dos equipos de investigadores, para alcanzar el mismo objetivo. El equipo de Yamanaka manifiesta los problemas éticos que conlleva el uso de embriones humanos para la obtención de células troncales embrionarias. Mientras que Thomson no hace alusión alguna a los conflictos técnicos y éticos que implican las células troncales embrionarias. Además, la descripción del análisis llevado a cabo para determinar los factores de inducción hecho por Thomson y su equipo, adolece de poco riguroso, en comparación con el trabajo de Yamanaka. La

falta de datos sobre las técnicas que se emplean en este campo es perjudicial. Dependiendo de los laboratorios se emplean unos métodos y protocolos diferentes para la obtención de iPS. Es necesario unificar los métodos y contrastar los resultados si se quiere progresar. De esta forma no se crean falsas expectativas y disminuye la rivalidad entre científicos. (Gámez, 2013)

3. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

La controversia en torno a las células troncales está en vigencia. Cuando a comienzos del siglo XXI parecía que las diferentes posturas comenzaban a asentarse (a favor y en contra de la investigación con ES), el descubrimiento de Yamanaka en 2006 reabre el debate, si es que en algún momento llegó a desaparecer, y a día de hoy la polémica continúa. Las ES adquirieron protagonismo cuando Thomson las aisló en 1998, pero su verdadera repercusión tuvo lugar en 2001 cuando el presidente de EEUU George Bush, prohibió a los científicos financiados por el Gobierno federal la investigación con nuevas células troncales embrionarias; los experimentos y ensayos entonces, se redujeron a las células troncales embrionarias ya existentes, hecho que causó una gran porfía.

La investigación con células troncales abarca una multitud de factores (externos e internos) y figuras, con distintas necesidades epistémicas. Tal heterogeneidad precisa un análisis a su vez diverso, y no enfocado desde una sola perspectiva o punto de vista. Es importante recalcar la influencia de los valores no epistémicos (morales, políticos, etc.) que determinan la controversia, además de los epistémicos, puesto que la noción de células troncales embrionarias o “células madre” no es una noción polémica sólo en el terreno científico, sino que se extiende hasta el espacio de la ética y política, lo que dificulta el análisis y la resolución del debate. Allí donde se dan asuntos que competen a la ética, éstos se vuelven más complejos, ya que las creencias y valores a menudo dificultan llegar a un acuerdo. (Delgado, 2009)

Pero a pesar de la controversia, actualmente existe un consenso entre los investigadores sobre el potencial de las células troncales humanas y su aplicación clínica, especialmente en el ámbito de la medicina regenerativa. Desde una perspectiva ética, una buena razón para fomentar que los científicos sigan este camino, es la posibilidad de curación de enfermedades en seres humanos que esta investigación implica. Por todo ello es necesario un análisis de los conflictos morales que acarrea esta investigación, así como manifestar prudencia respecto de cada opinión, para que el respeto no falte allí donde es sustancial. También hay que dejar de lado el imperativo económico, sustituyéndolo por el respeto por lo valioso y el posible cese del sufrimiento humano, dos motivos por los que impulsar las investigaciones.

Es menester entonces analizar las investigaciones con células troncales desde los diversos principios y valores éticos presentes en la ética de las sociedades pluralistas; exponiendo las diferentes posturas: a favor, en contra, y las que se hallan a caballo entre las dos primeras. Para luego reflexionar sobre las aportaciones de Yamanaka al ámbito científico y ético. (Nombela et al., 2003)

Es importante en este punto la noción de replicación. La replicación de experimentos ha sido un blasón esencial para los científicos y filósofos de la ciencia, ya que es una forma de prevenir e impedir que algunos investigadores incurran en prácticas ilícitas. En un espacio como el de las células troncales la replicación se vuelve más ardua debido a la ausencia de protocolos estrictos, lo que se traduce en errores y falacias, y la línea que distingue unos y otros la conforman la intencionalidad, racionalidad y ética de los científicos.

Existen varios casos en el terrero de las células troncales en los que los investigadores han adulterado los resultados y conclusiones, y se han publicado sus ensayos falseados. En cualquier caso, este tipo de investigación es muy compleja, de modo que la replicación es un conflicto más. Las causas son varias, en primer lugar, en cada país hay una legislación que no siempre facilita el acceso a las células, pues en función de cómo sean los preparados, darán lugar a poblaciones celulares distintas. Segundo, no todos los investigadores tienen los mismos objetivos, aunque existen muchos caracterizados por una racionalidad y ética científica, otros sin embargo están interesados en publicar artículos y adquirir fama. Por último, la complejidad de las técnicas, derivación, etc., constituyen un problema más a la hora de trabajar con células troncales, y por tanto dificultan también la replicación.

Todo ello hace patente la necesidad de estipular métodos y protocolos para trabajar con células troncales, de tal modo que en las investigaciones publicadas, éstos se manifiesten facilitando así la replicación al resto de científicos. La cuestión es hasta qué punto se puede plasmar en un artículo todos los pasos requeridos para replicar un experimento. En cualquier caso, los científicos deben procurar ser lo más rigurosos posible a la hora de publicar sus experimentos. (Delgado, 2009)

Por último, antes de pasar al siguiente apartado, cabe indicar que en sociedades pluralistas, la valoración de una controversia como es el caso de las células troncales, no puede producirse desde una sola concepción moral, pues no existe un único código moral aceptado por todos los miembros de la sociedad; sin que ello signifique que no haya valores comunes. De aquí se sigue la necesidad de crear comités de ética que esclarezcan los posibles consensos.

Una comisión de bioética, para evaluar una práctica concreta debe tener en cuenta como mínimo las siguientes directrices:

- Todos los aspectos concernientes a la práctica deben ser descritos en profundidad desde una perspectiva científica.
- Los valores éticos que los diferentes grupos sociales comparten, en relación con la práctica, deben de ser expuestos y formulados.

- Del mismo modo, se deben manifestar los principios éticos que dirigen esos valores.
- Se precisa averiguar hasta qué punto llega el acuerdo y señalar dónde comienzan las discrepancias.
- Se requiere establecer un debate sobre las cuestiones que provocan desacuerdos.
- Hay que procurar alcanzar un consenso en el que todas las posturas son respetadas moralmente.
- Y aportar consejos y soluciones para la intervención desde una posición mayoritaria, pero dejando claras las divergencias

En sociedades occidentales, sobresale un conjunto de valores comúnmente compartidos, en relación a la investigación con células troncales, tanto embrionarias como somáticas:

- Respeto a la vida humana desde la etapa del embrión.
- El valor intrínseco de procurar aliviar el sufrimiento humano mediante investigaciones dirigidas a ello.
- El valor de la libertad de investigación, siempre y cuando no transgreda los derechos humanos, y sin olvidar que el poder técnico no equivale al poder ético.
- El valor de la libertad y su defensa, como es en este caso la libertad de las parejas afectadas, donde se requiere su consentimiento, siempre que hayan sido correctamente informadas. (Nombela et al., 2003)

3.1 EL DEBATE BIOÉTICO EN TORNO A LAS CÉLULAS TRONCALES EMBRIONARIAS

El elemento central en el debate de las células troncales embrionarias es el estatuto moral del embrión, y si es ético o no investigar con embriones. No es fácil alcanzar un consenso al respecto, pues en esta controversia entran en juego las creencias sobre qué es un ser humano y cuándo comienza la vida. Tales creencias suelen estar determinadas a su vez por creencias religiosas, políticas, económicas, etc., lo que dificulta alcanzar un acuerdo. Predominan dos posturas, a favor y en contra de la investigación, aunque también existen posturas intermedias que aceptan la investigación bajo ciertas premisas.

La cuestión del estatuto moral del embrión está directamente relacionada con el aborto. Hay quienes consideran que las posibles terapias con células troncales embrionarias servirán para fomentar el aborto, ya que la perspectiva de colaborar con la ciencia disminuiría el remordimiento de deshacerse del feto. Del mismo modo que si se

justifica el uso de embriones para la investigación con ES (en la que éstos se destruyen), el aborto también debería aceptarse, y más si se añade que debe ser un derecho de la mujer que para muchas personas está por encima del derecho del no nacido. Dentro del feminismo cabe reparar en que hay grupos en contra de la investigación, puesto que esta cosifica a la mujer, a su cuerpo; y grupos a favor. Muchos movimientos antiabortistas están íntimamente ligados a los movimientos en contra de la investigación con células troncales embrionarias. En España por ejemplo, destaca el movimiento pro-vida en oposición al aborto. En lo que respecta al estatuto del embrión, durante los primeros catorce días de su desarrollo, aún no posee propiedades de unicidad en tanto que uno e irrepetible, ni de unidad, en tanto que ser uno solo; factores que determinan su individualidad. (Delgado, 2009) (Nombela et al., 2003)

La comunidad científica ha buscado alternativas a la destrucción de un blastocisto, tales como las iPS, pero los esfuerzos realizados y los objetivos alcanzados no son suficientes, tanto las ES como las AS precisan de un estudio más profundo para conseguir desentrañar los mecanismos que intervienen en ellas. Y la cuestión de cuándo comienza la vida, mientras tanto, se convierte en un asunto metafísico, especulativo. ¿Un embrión posee el mismo valor que una persona? En función de la respuesta cada persona se posicionará a favor o en contra de la investigación, y del aborto. Si el embrión es considerado un ser humano, ni la investigación ni el aborto deben tener lugar, pero para aquellos que consideren el embrión un ser humano en potencia, aprobarán tanto la investigación con ES como el aborto. Existe además una postura intermedia. En el siguiente cuadro se desarrollan las tres perspectivas principales respecto de la investigación con ES.

Posición	1. El embrión es un ser humano y un fin en sí mismo, es una realidad personal.	2. El embrión es semejante a cualquier otro conjunto de células del cuerpo humano.	3. No es lo mismo un embrión creado que un embrión sobrante.
Principales argumentos	Con la fecundación se inicia un sistema biológico. El óvulo fecundado es un homúnculo en miniatura.	La constitución de un ser humano es un proceso emergente, no se produce en el momento de la fecundación.	Investigar con embriones sobrantes que iban a ser destruidos no es lo mismo que crear embriones para que sean destruidos.
Actitud hacia la investigación	En contra de la investigación que haga uso de embriones, es decir, investigación con ES.	A favor de la investigación mientras esta esté regulada y se respeten los protocolos.	A favor de la investigación sólo con embriones sobrantes de los tratamientos FIV.

Problemas	Si todo lo que es fruto del ser humano debe respetarse, también las molas hidatiformes deben gozar de esa consideración.	Pendiente resbaladiza: es difícil delimitar la frontera en la que el embrión es un ser humano.	Sólo importan los factores externos: la intencionalidad.
------------------	--	--	--

Figura 4. –Distintas posturas ante la investigación con ES.

La diferencia entre embriones creados y descartados está vigente en muchas legislaciones (la española entre ellas). Los embriones descartados son aquellos sobrantes de las fecundaciones in vitro que ya no forman parte de ningún proyecto parental. Estos últimos embriones conforman un término medio entre las posturas antagónicas a favor y en contra de la investigación con ES. Para muchas personas la investigación con estos embriones no es inmoral, pues los embriones que ya no son necesarios para los tratamientos de fecundación in vitro, se destruyen. (Delgado, 2009)

Las células troncales embrionarias se obtienen a partir de la masa celular interna de los embriones sobrantes de terapias de fecundación in vitro, o de la masa celular interna de embriones somáticos producidos por medio de técnicas de clonación. A la hora de conseguir embriones para la investigación con ES, se suelen dar tres situaciones: o los embriones son producidos para investigar con ellos empleando técnicas de fecundación in vitro, o se emplean embriones sobrantes de terapias de fecundación in vitro, o bien son embriones sobrantes resultado de abortos (espontáneos o provocados). En cualquiera de los casos anteriores, el objetivo de los científicos es elaborar cultivos de células troncales de las que luego obtener células diferenciadas. Esto supone, como se ha dicho ya varias veces, la destrucción del embrión o lo que es lo mismo: la detención del proceso del desarrollo embrionario, que es un proceso natural. (Nombela et al., 2003)

Entre los puntos a favor de la investigación con embriones sobrantes destacan: el principio de beneficencia y no maleficiencia: se debe procurar no causar daños a los demás, e intentar beneficiarlos. La proporcionalidad: sólo debe permitirse la investigación con embriones cuando el fin sea hallar terapias para curar y prevenir enfermedades; pues el beneficio de sanar a personas es mayor que el perjuicio de destruir un embrión. Se permite la investigación con ES cuando no queda otra salida, ya que la investigación con iPS, por ejemplo, no está lo suficientemente desarrollada.

Cabe señalar por otro lado, los contras de la investigación con embriones creados exclusivamente para ello: la producción de un embrión implica la cosificación y mecanización del mismo. Crear un embrión con el fin de destruirlo no es aceptable desde un punto de vista ético, en lo referente al estatuto moral del embrión.

En cualquier caso, los que están a favor de la investigación con embriones sobrantes, no la tolerarían si consideraran que un embrión es un ser humano. Los embriones sobrantes, en algún momento tuvieron la posibilidad de convertirse en seres

humanos, mientras que en los embriones creados para la investigación esa posibilidad no existe. Pero esta posición se centra solo en los factores externos, olvidando que no existe diferencia biológica entre unos embriones y otros. Es por ello necesario atender a la diferencia entre los factores externos e internos. (Delgado, 2009)

La cuestión del estatuto del embrión humano puede interpretarse desde tres perspectivas: ética, biológica y ontológica. Comenzando con el punto de vista ético, el elemento central es cuándo se puede hablar de realidad personal, es decir cuándo comienza la vida. Aquí entra en juego la dignidad, en tanto que predicado evaluativo. Esto significa que a determinados seres se les concede un valor de dignidad que es primordial y posee prioridad sobre el resto. La dignidad alcanza a todo ser que nace de seres humanos. El problema es que hay varias opiniones respecto de lo que ocurre antes del nacimiento, para algunos no se puede hablar de persona hasta el nacimiento, para otros hasta la cerebración, también están aquellos que desde la anidación ya se hace referencia a personas, etc. Es por ello que se requiere otro punto de vista, a saber, el biológico.

En lo que respecta al proceso de desarrollo embrionario, es un ciclo gradual y continuo, hecho que dificulta establecer etapas con rigurosidad. Aunque ningún científico niega que la vida humana comience con la fecundación. Pero que exista un amplio consenso en la ciencia por el cual se reconoce lo anterior, no es suficiente para responder a cuándo la vida humana es vida personal, es preciso un punto de vista ontológico. Las consideraciones ontológicas en lo que concierne al estatuto del embrión son variadas y hay un debate en torno a ellas. Destacan dos perspectivas. En base a la primera, en el momento de la fecundación se origina un cigoto que es un ser humano en potencia, y ya constituye lo que será un ser humano personal. En cambio, para la segunda, hasta que el embrión no posea suficiencia constitucional, no adquirirá el estatuto ontológico de ser humano. (Nombela et al., 2003) (Tomas y Garrido, López, 2009)

Es preciso señalar también los problemas derivados de la obtención de óvulos y/o ovocitos. El coreano Woo-Suk Hwang es protagonista en 2004 de un fraude en el que salió a la luz la cantidad ingente de ovocitos que empleó para su investigación, sin atenerse a la leyes que regulaban el uso de embriones en Corea del Sur. Los óvulos los obtuvo de miembros de su equipo a cambio de dinero y bajo coacción, falsificando además los datos del ADN para que coincidiera con el de los donantes. En teoría se usaron 242 óvulos, en la práctica, más de 2000. Lo que plantea el interrogante de cuántos óvulos se necesitan para perfeccionar las técnicas y procedimientos empleados en el campo de las células troncales. ¿Se puede trabajar con embriones a base de ensayo-error hasta el éxito? También cabe destacar el proceso por el cual una mujer se

somete a estimulación ovárica para generar más óvulos, que conlleva una fuerte carga hormonal que resulta muy perjudicial. (Delgado, 2009) (Gámez, 2013)

La religión juega un papel fundamental en toda esta controversia. El debate en torno a las ES incluye argumentos de todo tipo, y los religiosos son un parte importante, sin que signifique que haya una lucha antagónica entre ciencia y religión. La religión no es una traba para la investigación en todos los países, así como no todas las religiones son iguales ni con la misma repercusión e influencia en política. En general, allí donde las creencias religiosas no entran en conformación con la investigación, la legislación de la investigación es más permisiva, pero hay casos en los que ocurre lo contrario.

Para el judaísmo la vida comienza a los cuarenta días de producirse la fecundación, de forma que apoya la investigación con ES. También el islam, que considera que tras los cuatro primeros meses de embarazo surge la vida. La religión hindú acepta la investigación, siempre y cuando se intente proteger y preservar la vida de embriones y fetos después de la concepción. Los taoístas en cambio están en contra de cualquier investigación que cause la destrucción de embriones. El budismo atiende a la intencionalidad, y solo permite la investigación si está orientada a su aplicación clínica y al desarrollo de terapias. Por último, en el cristianismo no hay una única opinión, los tradicionalistas consideran que desde el mismo momento de la fecundación acontece la vida, pero no todos los cristianos comparten esa creencia, de hecho es el Papa Pío IX quien establece esa idea, estando hasta el momento en vigencia la idea de San Agustín de que al alma se introducía en el cuerpo del hombre a los 40 días, y en el de la mujer a los 80. El siglo pasado, el Papa Juan Pablo II se posicionó en contra de la investigación con embriones humanos, hecho que influyó y tuvo gran repercusión. Actualmente, en España la investigación con ES está permitida, aunque hay muchos sectores de la sociedad en contra.

También los factores económicos y políticos determinan la investigación con ES. Los medios de comunicación han difundido las posibles aplicaciones que surgirían tras los experimentos con ES, y han despertado interés no sólo en la sociedad civil, sino en las grandes empresas dispuestas a invertir en ello. La investigación con ES implica un gran interés económico, farmacéuticas y otro tipo de empresas pretenden sacar el máximo partido de cualquier avance que se de en este campo. Ejemplo de ello es cómo la mayoría de la biotecnología está centrada en la rama sanitaria.

Los gobiernos destinan grandes cantidades de dinero a estas investigaciones, pero los fondos privados son los principales mecenas. Del mismo modo, las patentes son una gran fuente de ingresos. Thomson tiene dos importantes patentes que expiran este año, y en una de ellas detalla las características de las líneas celulares y cómo producirlas. Se han buscado caminos alternativos para tener que evitar el pago por las

patentes, por ejemplo, la partenogénesis, la biopsia del embrión, la fusión celular y ANT (altered nuclear transfer).

Y entre tantos intereses y beneficios se hallan los científicos, de los cuales, muchos tan sólo quieren llevar a cabo sus investigaciones con éxito. Hay países que han cambiado sus legislaciones de forma interesada, por el beneficio y la repercusión que podrían obtener si las investigaciones tienen éxito y fuera posible su aplicación. España es un ejemplo de ello. Otros en cambio, como es el caso de EEUU, se están quedando atrás por unas leyes demasiado estrictas, aunque están desarrollando otras técnicas alternativas. El problema es que en los enfrentamientos políticos se entrelazan tanto cuestiones ideológicas como personales, y de nuevo EEUU es un ejemplo de ello. El presidente Bush fue muy estricto con la investigación con ES, prohibiendo la financiación por parte del Estado y estableciendo leyes que dejaban poco margen de actuación, pero el actual presidente Obama, en 2009 levantó tal restricción y el Estado volverá a destinar dinero para las investigaciones con ES. En cualquier caso y sin centrarse en ningún país concreto, si el potencial de las ES se demostrase y las aplicaciones estuvieran ya listas, muchísimos países se retractarían y serían más permisivos, básicamente porque les interesaría, y habría que ver hasta qué punto tendrían en cuenta las consideraciones morales, valores y creencias; y no sólo el gobierno, sino todos los ciudadanos.

Atendiendo ahora a la acogida por parte de la sociedad civil de la investigación con ES, quienes apoyan la investigación aluden al potencial que la investigación tiene en medicina regenerativa, y a las posibles terapias que pueden surgir. Las personas de a pie pueden tener gran influencia, pues si ejercen la presión debida, pueden facilitar una legislación favorable a la investigación (junto con financiación), o todo lo contrario. La salud es perseguida por todos, y cada vez es más frecuente la creación de asociaciones de pacientes que reclaman nuevas técnicas y terapias. De modo que no debe infravalorarse el poder de la sociedad civil.

Pero también es habitual la creación de movimientos sociales, y muchos de ellos se caracterizan por un rechazo al aborto y a la investigación con ES. Estos grupos están organizados, tienen gran capacidad de difusión y tienen medios para convocar manifestaciones, redactar escritos, etc. Los movimientos en contra de la investigación se singularizan o bien por considerar la investigación inmoral, o bien por estimarla innecesaria, apoyándose generalmente en la potencialidad de las AS. Las nuevas tecnologías, en especial Internet, han facilitado que todo el mundo tenga acceso a la información relativa a todas las posturas. (De Miguel, 2008) (Delgado, 2009) (Gámez, 2013) (López, 2009)

La comunicación científica también es un factor importante. En general, la mayoría de la sociedad posee una idea equivocada de la ciencia, y la culpa no es de la

sociedad, sino de la mala comunicación científica. Hay quienes consideran que la opinión de las personas no siempre es relativa a la cantidad de información recibida, sino que depende de la procedencia de los científicos. Es decir, si trabajan en instituciones públicas, que tienen mayor aceptación; o privadas, estos investigadores suelen estar más instigados y se les acusa de perseguir fines más económicos que científicos. Pero no es la única postura ante la mala comunicación de la ciencia, también están quienes consideran que la confianza no responde a instituciones públicas o privadas, sino a la coincidencia con los valores propios. No se trata por tanto de reunir grandes cantidades de información para formar un juicio, sino la información suficiente que permita tomar una decisión o postura. (Delgado, 2009)

En suma, antes de pasar al siguiente apartado, es preciso hacer una síntesis de los principales argumentos a favor y en contra de la investigación con ES, asunto realmente polémico y complejo. Entre los argumentos tratados en contra, destacan: si el embrión tiene los mismos derechos y precisa de igual consideración que un recién nacido, la investigación con ES es inmoral y debe prohibirse. El uso de embriones supone su instrumentalización. Si se permite investigar con embriones sobrantes, se fomentará la existencia de los mismos. Y por último, la investigación con ES supone experimentos con seres humanos no nacidos, que de nuevo, es inmoral.

Por el contrario, los argumentos a favor de la investigación son: el embrión de menos de catorce días, aunque posee vida humana no es vida personal, y es moralmente aceptable investigar con ES en aras de posibles terapias para aliviar el sufrimiento humano. Además, existen muchos embriones tempranos que se pierden de forma natural. Los embriones sobrantes de terapias de FIV son destruidos, de modo que la investigación con ellos ha de aceptarse ya que pueden contribuir con la ciencia y medicina ocasionando un bien. Los pacientes con graves enfermedades señalan que no es ético que se les prive de poder ser tratados con nuevas terapias, al prohibirse y obstaculizarse las investigaciones con ES. Aunque en este punto influyen los medios de comunicación que a veces crean falsas expectativas. Por último, a veces es mejor tratar de regular y establecer protocolos, como en el caso de los embriones sobrantes, a que reine el descontrol en lo concerniente a embriones que ya no sirven para la fecundación in vitro. (Nombela et al., 2003)

3.2. REPROGRAMACIÓN DE CÉLULAS SOMÁTICAS Y DEBATE BIOÉTICO. LAS APORTACIONES DE YAMANAKA

La investigación con células troncales adultas, en principio no da lugar a ningún conflicto ético, ni plantea retos que vulneren derechos que desde alguna esfera se consideren absolutos. Los principales problemas que arrastra son de carácter económico y técnico, que deben analizarse por si plantean interrogantes en términos de justicia,

pero es algo común en todas las investigaciones. Las ES han disfrutado en general de un mayor prestigio y a menudo se han considerado “mejores” que las AS, y los argumentos para sostener esa afirmación han estado basados eminentemente en la mayor pluripotencialidad de las primeras; pero a día de hoy los científicos ni siquiera las ponen en competencia, puesto que poseen distintas características, cada una con sus ventajas e inconvenientes. Es importante pues fomentar las investigaciones con AS, ya que su potencial también es elevado y quizá su aplicación sea más fructífera que lo que se espera de ellas. (Nombela et al., 2003)

Anteriormente se mencionó el fraude del coreano Woo-Suk Hwang, pues bien, aproximadamente por esas fechas el japonés Shinya Yamanaka, en el laboratorio de la Universidad de Kyoto en Japón, estaba gestando una de las principales contribuciones de este siglo, a la investigación de células troncales: las iPS. Cabe señalar que cuando Yamanaka (junto con Takahashi) publicó en 2006 el artículo en el cual detallaba los resultados de su investigación, realizada con ratones, ésta no obtuvo la acogida esperada, probablemente, porque se trataba de experimentos con animales. Un año más tarde aparecen los ensayos con células humanas por parte de Thomson y Yamanaka, de forma independiente, teniendo ambas investigaciones gran repercusión.

Las técnicas de obtención de iPS se han ido depurando y los tipos celulares somáticos a partir de los cuales se consiguen iPS, han aumentado y continúan haciéndolo. Son células con un gran potencial terapéutico. Desde su aparición, las iPS han causado una revolución, dando lugar a cientos de artículos, estudios e investigaciones, demostrando así la relevancia del descubrimiento de Yamanaka y de su equipo, así como su solidez y credibilidad. (Montoliu, 2009)

El camino de las ES no ha sido sencillo, y no ha estado exento de problemas por el hecho de emplear embriones humanos, lo que ha contribuido a la búsqueda de alternativas, entre las cuales se encuentran las iPS. La Comisión Nacional Consejera en Bioética, dirigida en 1999 por Shapiro, redactó un informe a petición del presidente de EEUU, que en aquella época era Clinton, en el que señalaban el respeto que el embrión humano requería en tanto que forma de vida humana, a la vez que indicaban que no había un consenso sobre cómo manifestar ese respeto en cada estadio del desarrollo embrionario. Enumeraron varias indicaciones sobre cómo proceder en los experimentos con embriones, y entre ellas destaca la fuente de esos embriones, que debía limitarse al material fetal sin vida, y a embriones sobrantes de tratamientos de fecundación in vitro. Este informe no hace alusión a las AS ya que no consideraban entonces que pudieran tener un potencial igual o mayor que las ES.

Aunque en todo momento los intereses extra científicos se volcaron en demostrar las posibles aplicaciones terapéuticas y el gran potencial de las ES, las AS en ningún momento frenaron su avance. Como ya se ha indicado, la preferencia por las ES

se justificaba en base a su pluripotencialidad, hecho demostrado; pero también es cierto y suele omitirse, que las ES presentan muchos más problemas a la hora de su aplicación clínica que otro tipo de células, tales dificultades son: la generación de tumores, el rechazo inmunológico por incompatibilidad genética, etc. Erróneamente se tiende a comparar las ES con las iPS, cuando en realidad son muy diferentes; las ES poseen todas el mismo origen, los embriones en estado de blastocisto; las iPS por el contrario, son derivadas de tejidos adultos distintos, y a través de diversos métodos. No deben considerarse las ES como estándar de las iPS, son investigaciones realizadas por separado.

Pero aunque sean investigaciones separadas, no puede negarse que tras el descubrimiento de Yamanaka, la justificación racional del uso de embriones se tornó más difícil, lo que supuso un duro golpe para los lobbies, que trataron de menospreciar el trabajo de Yamanaka sosteniendo que las técnicas para la obtención de iPS eran caras, complejas y por tanto, limitadas; además de presentar un potencial menor que las ES.

Sin embargo, estos obstáculos no impidieron el avance de Yamanaka, caracterizado por una gran modestia, y unos valores firmes. Desde el comienzo, el científico japonés fijó los límites éticos de su investigación, aplicados a los protocolos y materiales con los que experimentar. Yamanaka decidió no emplear en sus ensayos ni embriones, ni óvulos humanos; y tuvo presente el respeto que merecen los animales, así como los límites a la hora de experimentar con ellos, límites establecidos en diversos códigos éticos. La elección del material sobre el que comenzar una investigación determina la racionalidad del camino de la misma. También advirtió a las autoridades de su país para que las iPS no se emplearan con fines reproductivos. Todo lo anterior refleja que en la investigación de Yamanaka no hay lugar para la improvisación o experimentación sin un estricto rigor científico. (Gámez, 2013 (Horta, 2013))

En 2009 propone hacer una comparación entre las iPS obtenidas en los diferentes laboratorios, por medio de técnicas distintas. El fin de tal análisis es observar qué líneas garantizan mejor la diferenciación absoluta, y así poder avanzar en la aplicación de éstas células en medicina regenerativa. No renuncia a la idea de que en un futuro cesen las investigaciones con embriones, y procura, en la medida de lo posible, sacar el máximo rendimiento a los estudios con ratones, aunque en ocasiones ha usado ES ya existentes. El hecho de que intente fomentar el campo de las iPS no significa que rechace los conocimientos aportados por las ES, o que éstas no sean importantes. Simplemente ha abogado por una línea de investigación que no alimenta la producción y consumo de embriones, sino que promueve el respeto por la vida humana.

Yamanaka distingue dos posibilidades de aplicación clínica de las iPS: aplicaciones para la medicina regenerativa, y aplicaciones in vitro. Y actualmente son

tres las esferas de aplicación clínica de estas células: toxicología y farmacología predictiva, terapias de sustitución celular, y modelaje de enfermedades para hallar drogas concretas. Las iPS están preparadas para múltiples aplicaciones, incluidas las terapéuticas. El objetivo de Yamanaka es que las iPS estén al servicio de la medicina. La cuestión es, que para que cada paciente disponga de unas células adecuadas para él, a partir de la reprogramación de las suyas, el proceso es largo y costoso. Se hace necesario un suministro de células pluripotenciales que puedan diferenciarse en los tipos celulares de todo el cuerpo humano, y que no den lugar a un rechazo inmunológico. El gobierno de Japón concedió a Yamanaka la creación de líneas celulares a partir de miles de muestras sanguíneas de cordones umbilicales, para ser empleadas con fines médicos.

Estos importantes avances con iPS se han conseguido en poco tiempo, lo que manifiesta el progreso de la tecnología en aras de la sociedad, cuando la ciencia consigue mantenerse al margen (en la medida de lo posible) de fuerzas políticas, económicas e ideológicas. (Gámez, 2013)

El desarrollo que a través de las iPS se pretende conseguir en medicina regenerativa debe realizarse en concordancia con unos principios racionales y éticos que toda investigación científica debe cumplir. Es preciso atender a la relación que tienen las AS y las iPS con las aplicaciones terapéuticas, en tanto que es el ser humano el sujeto y objeto de tales investigaciones. El debate en torno a las células troncales, más allá de la principal controversia que constituye el uso y destrucción de embriones, abarca más cuestiones, tales como: los tipos de células con los que se experimenta, el modo de obtener esas células (por la necesidad de biopsias), los ensayos in vivo con células troncales, los ensayos previos con animales y posteriormente con humanos, el uso de células troncales en terapias no probadas con rigurosidad, problemas con patentes, conflictos de intereses, y deficiencias en procedimientos. (López, 2004)

Es cierto que la investigación con AS o iPS no plantea el dilema moral del uso de embriones, pero algunos factores que intervienen en la controversia de las ES, afectan también a las AS. Tales factores son los políticos, económicos, medios de comunicación... Así como el potencial de las ES podía generar falsas expectativas difundidas por los medios de comunicación, en el caso de las AS ocurre lo mismo. Es cierto que en lo referente a leyes y legislaciones, tienen más libertad, pues además de interesar cualquier avance, el material empleado no suele generar tanta polémica como el uso de embriones. Cabe señalar un problema cada vez más acusado, como es el de la oferta de tratamientos con células troncales publicitados en Internet. Este hecho lo fomentan las asociaciones que reclaman el avance de las investigaciones con células troncales.

Es resaltable cómo el modo de proceder de Yamanaka y su equipo, ha tenido una gran repercusión en la medida que se han convertido en un ejemplo de racionalidad

científica, teniendo presente la importancia de la lógica y ética en la ciencia. Los pasos a tener en cuenta han sido:

- La resolución de no emplear embriones humanos para la derivación de células pluripotenciales.
- El estudio y conocimiento de todos los antecedentes de la reprogramación celular.
- La investigación con animales previa a la investigación con humanos, sin olvidar el respeto que merecen tanto unos como otros.
- La descripción fidedigna de los métodos y resultados.
- La perseverancia y firmeza para no permitir que otros factores determinen la investigación.
- La anticipación y previsión de la responsabilidad que implica el uso de iPS.
- Tener presente que un avance biomédico debe tener por objetivo aliviar el sufrimiento humano.

Por último, es importante hacer alusión al carácter positivo de la investigación con AS en lo referente a la colaboración entre investigadores y grupos de trabajo, aunando fuerza y trabajo, colaborando a la hora de compartir los resultados. La página web www.isscr.org es un reflejo de todo ello. Atender a la ciencia experimental como una labor colectiva es relevante, pues el mundo laboral actual fomenta la competencia e individualismo. La ciencia experimental, si quiere progresar, precisa de la división de tareas y de una colaboración racional entre los científicos y el resto de la sociedad, ya que los resultados afectan a todos. La investigación con AS es una muestra de todo lo anterior, ya que los tejidos que se pueden regenerar por medio de AS son muy variados y se necesitan conocimientos que un sólo grupo o laboratorio no puede obtener. (Gámez, 2013)

4. CONCLUSIÓN

La investigación con células troncales se origina como una rama de la biomedicina en la que las aplicaciones terapéuticas, los hallazgos, y la descripción de los resultados, se superponen entrando en conflicto unos con otros desde el comienzo. Son tres las principales vías de investigación con estas células: ES, AS e iPS. Y el análisis de cada línea de investigación proporciona un juicio bioético, que difiere según el tipo de células con las que experimentar, y se apoya en la consideración que los científicos han tenido con los principios que caracterizan la investigación científica.

El análisis bioético de esta investigación requiere conocer en profundidad los detalles de la misma, por ello se ha ahondado tanto en el presente trabajo en la descripción biológica de las células troncales, así como en los procedimientos y el modo de proceder con las mismas. Es preciso analizar la realidad que se pretende valorar, y cada detalle es sustancial, pues en este caso, que el fin de tales experimentos sea terapéutico y pueda contribuir a la medicina regenerativa, no justifica muchos de los procedimientos empleados, así como tampoco es suficiente apoyarse en un balance del riesgo y beneficio positivo.

Los fraudes en los que se ha hecho uso de células obtenidas a partir de embriones, la falta de orientación en el uso terapéutico de los mismos, los fallos con la clonación terapéutica, y la ingente cantidad de dinero invertida sin resultado (ya que parte de la investigación ha consistido en dar “palos de ciego” hasta lograr algún éxito); no es sino un fracaso ético. Este fracaso es consecuencia de la aceptación de falacias transformadas en dogmas científicos sobre ausencia de carácter individual del embrión. Para establecer la naturaleza individual del embrión se requiere, como mínimo, un conocimiento preciso de la pluripotencialidad, de la reprogramación en el desarrollo embrionario, y de la capacidad de inducir reprogramación in vitro e in vivo.

Asimismo, es esencial para determinar la racionalidad de una investigación, la elección de los materiales a partir de los cuales comenzar a investigar. La diferencia entre los materiales escogidos implica una falta o no, de validez bioética, así como la eficacia o ineficacia a la hora de la aplicación clínica. El uso de embriones humanos manifiesta una determinada valoración del status ontológico del ser humano en el inicio de la vida. Y el uso y destrucción de los mismos, así como la aplicación de cualquier terapia invasiva, requiere de una justificación firme, aunque el fin sea aliviar el sufrimiento humano.

Estos aspectos negativos y reprochables de la investigación con células troncales que supone la investigación con ES, no son los únicos a destacar. La decisión por parte de Yamanaka de no hacer uso de ES ni de óvulos humanos para conseguir AS

pluripotenciales, supone la otra cara de la investigación con células troncales. Su investigación se ha convertido en un paradigma científico y ético en la investigación biomédica.

Los verdaderos avances biomédicos tienen lugar en el contexto de una comunidad científica que hace uso común de conocimientos, paradigmas, tecnologías, etc. El estudio de los antecedentes científicos y la racionalidad de la aplicación terapéutica que se quiere hallar, facilita que la investigación no esté subordinada a intereses extra científicos. Las estrategias planteadas con ES se han limitado al dominio de empresas biotecnológicas en las que surgieron; y por ello, han estado determinadas por intereses económicos y políticos, entre otros. Los lobbies en todo momento han pretendido que la polémica del uso de embriones se redujera a un problema de creencias e ideologías, omitiendo que también incumbe al conocimiento científico que no siempre debe ser imparcial, sino que tiene que hacer gala de unos valores y principios éticos, en concordancia con una racionalidad científica. En cambio, las investigaciones en la línea de células con pluripotencialidad inducida destacan por la colaboración entre distintos científicos y laboratorios, que respetan y comparten el valor que posee este modo de proceder, que ha conseguido el apoyo institucional de Japón, país donde surgieron. Y lo mismo ocurre en la esfera de la investigación con AS.

La divulgación científica es fundamental también en la investigación biomédica, pues la publicación de avances terapéuticos causa una gran conmoción, además su repercusión es doble, ya que al tiempo que sirve para captar la atención de quienes están dispuestos e interesados a invertir en ese ámbito, es beneficioso para que la sociedad tome conciencia y emita un juicio sobre todo ello. Las publicaciones de la investigación con ES estuvieron orientadas al primer aspecto, obtener financiación; las publicaciones de investigaciones con AS e iPS, perseguían el segundo objetivo. Yamanaka y su equipo destacan por ser discretos y prudentes con sus resultados, y tienen por bandera el lema “Podemos estar equivocados”. La divulgación es imprescindible y la sociedad debe estar informada de todos los avances e investigaciones, para poder manifestar su opinión, ya que está en manos de todos permitir o no ciertos experimentos; como bien indica Singer, las personas solo se consideran responsables de lo que hacen, omitiendo la responsabilidad de lo que no hacen y que sin embargo también tiene consecuencias. De modo que el conocimiento de lo que sucede en el ámbito científico debe ser prioritario, y ello requiere de una correcta divulgación científica.

Células troncales a un lado, en este trabajo se hace patente que en las controversias científicas los valores son factores fundamentales a la hora de explicar y justificar las creencias y acciones de los científicos, sin que ello signifique caer en el relativismo. De hecho, los valores no epistémicos actúan como vínculo entre la sociedad y la ciencia.

Dicho esto y volviendo ahora sí al caso de la investigación con células troncales, se observa como muchos científicos se sitúan a favor o en contra de la investigación con ES, permaneciendo escépticos con algunos resultados y aceptando de forma acrítica otros.

Realmente los datos científicos no están lo suficientemente desarrollados como para desdeñar la investigación con ES y exigir su cese. (Una controversia científica se singulariza por la inexistencia de información bien verificada y contrastada) Las iPS no implican la destrucción de un embrión, pero precisan depurarse y desarrollarse más las técnicas con ellas si se quiere que reemplacen a las ES. Esto no implica una defensa de las ES; y las ES e iPS no deben ser investigaciones contrarias ni enfrentadas. Dado que la investigación con ES ha estado descontrolada y los resultados han sido escasos en proporción a la cantidad de embriones empleados, se requiere y demanda una legislación que incluya métodos, protocolos, a la par que establezca qué fuentes de ES deben permitirse.

No hay suficiente conocimiento de las iPS como para prescindir de las ES, pero la investigación con las últimas debe regularse y se ha de recurrir a ella cuando no quede otro camino. Quizá en un futuro la investigación con ES ya no sea necesaria, y ello debe tenerse como un objetivo a perseguir. Y aunque se continúe la investigación con embriones, se debe tener siempre presente el respeto que estos merecen, y las comisiones éticas y bioéticas deben velar por ello. No se puede eludir la pregunta de cuándo comienza la vida, y si se desarrollan técnicas que posibiliten y eviten el empleo de embriones, no cabe justificación alguna para seguir experimentando con ellos. Los errores cometidos con ES y la falta de aplicaciones de la investigación con tales células han contribuido a un gran rechazo de las mismas, rechazo reforzado con el surgimiento de las iPS, con las ventajas que éstas implican, así como el ejemplo que supone Yamanaka dentro de dicha investigación. Pero aún es pronto para rechazar la investigación con ES, guste o no.

Por último, y mientras nada cambie en el terreno de las iPS y ES, cabe señalar siete criterios extraídos de todo el trabajo, imprescindibles a la hora de investigar con células troncales, si se quiere que la investigación sea éticamente correcta:

- Se debe tener un completo conocimiento de los antecedentes científicos.
- No es indiferente la elección de los materiales con los que experimentar.
- Es importante experimentar con animales antes de proceder a hacerlo en humanos, teniendo también presente el respeto que ellos merecen.
- Prejuicios y presiones no deben determinar los criterios de constatación de las hipótesis.
- La frontera entre la investigación teórica y sus aplicaciones es difusa.

- Los conocimientos que aportan las investigaciones requieren responsabilidad ante las posibles desviaciones e interpretaciones de los mismos.
- El uso de material humano es legítimo cuando se han agotado las comparaciones entre iPS y ES diferenciadas de ratón. Y cuando no quedara otra alternativa, se emplearían líneas ya existentes, y no se crearían nuevas sólo con el fin de experimentar.

5. BIBLIOGRAFÍA

Alonso Bedate, C. (2004) Células troncales embrionarias. Derivación, propiedades y capacidades funcionales. Investigación con células troncales. *Monografías Humanitas*, 23-41. Disponible en:

<http://www.fundacionmhm.org/pdf/mono4/Articulos/articulo2.pdf>

Ballesteros, J. (2004). La investigación con células madre: una aproximación filosófico-jurídica. *Cuadernos de Bioética*, 171-177.

Camps, V., & Cortina, A. (2007). Las éticas aplicadas. La aventura de la moralidad. *Paradigmas, fronteras y problemas de la ética*. Madrid: Alianza Editorial, 444-463.

CNIC. (2015) *Un paso más en la investigación del tratamiento del infarto agudo de miocardio*. CNB-CSIC. Madrid. Disponible en:

<http://www.cnic.es/es/noticias/noticias.php?id=3932>

Comité Asesor de Ética en la Investigación Científica y Tecnológica (2003). Informe *La investigación sobre células troncales*. Fundación Española para la Ciencia y Tecnología. (Nombela, C., et al.) Disponible en:

http://www.cnb.csic.es/~transimp/INFORME_CELULAS_TRONCALES.pdf

Cortina, A. (2004). Principios éticos en la investigación sobre células troncales. *Monografías Humanitas*, 71-81. Disponible en:

<http://www.fundacionmhm.org/pdf/mono4/Articulos/articulo5.pdf>

Delgado, M. (2009). *La investigación con células madre: análisis multifactorial de una controversia*. Tesis Doctoral, Departamento de Filosofía UAB. Disponible en:

<http://www.tdx.cat/handle/10803/32158>

Delgado, M., & Vallverdú, J. (2007). Valores en controversias: la investigación con células madre. *Revista Iberoamericana de Ciencia, Tecnología y Sociedad*, 9. 9-31.

De Miguel, A. (2008). Dimensiones filosófico-políticas de los movimientos sociales. *Ciudad y ciudadanía. Senderos contemporáneos de la Filosofía Política*. Madrid: Trotta, 279-300.

Efefuturo. (2015) *Un paso más para aclarar el funcionamiento de células madre*. Agencia EFE. Madrid. Disponible en:

<http://www.efefuturo.com/noticia/funcionamiento-celulas-madre/>

Efefuturo. (2015) *Convertir células en neuronas, una oportunidad para paliar el daño cerebral*. Agencia EFE. Madrid. Disponible en:

<http://www.efefuturo.com/noticia/celulas-neuronas-cerebro-reprogramar/>

Ferrater Mora, J., & Kohn P. (1981). *Ética Aplicada: Del aborto a la violencia*. Madrid: Alianza Editorial.

Flores Figueroa, E., Montesinos, J.J., & Mayani, H. (2006). Células troncales mesenquimales: historia, biología y aplicación clínica. *Revista de Investigación Clínica*, Vol. 58, Núm. 5, 498-511.

Gámez, J.A. (2013) *Investigación con células troncales: racionalidad científica y ética*. Tesis doctoral. Facultad de Medicina, Pamplona.

Hernández, P. & Dorticós, E. (2004) Medicina regenerativa. Células madre embrionarias y adultas. *Revista Cubana Hematología*.

Horta, O. (2009). Ética Animal. El cuestionamiento del antropocentrismo: distintos enfoques normativos. *Revista Bioética y Derecho*, 16, 36-39 Disponible en: <http://revistes.ub.edu/index.php/RBD/article/viewFile/7964/9867>

Kurosawa, H. (2007). Methods for Inducing Embryoid Body Formation: In Vitro Differentiation System of Embryonic Stem Cells. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 103, 389-398.

Llano, A. (1985). *El futuro de la libertad*. Pamplona: EUNSA.

López Moratalla, N. (2009) ¿Resucitan al inicio del 2009 las células troncales procedentes de embriones? *Cuadernos de Bioética*, XX, 471-486.

López Moratalla, N. (2011). La Bioética de los informes ACRE. *Cuadernos de Bioética*, XXII, 277-281.

Montoliu, L. (2009). Células pluripotentes inducidas. *Células madre y terapia regenerativa*. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia, Instituto de España, 83-99.

Potten, C. (1998). Stem cells in gastrointestinal epithelium: numbers, characteristics and death. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 821-830.

Potten, C., Gandara, R., Mahida, Y., Loeffler, M., & Wright, N. (2009). The stem cells of small intestinal crypts: where are they? *Cell Proliferation*, 42, 731-750.

Takahashi, K., & Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126, 663-676.

Thomson, J. A., Skovit-Eldor, J., & Shapiro, S. S. (1998) Embryonic stem cells lines derived from human blastocysts. *Science*, 282, 1145-1147.

Thomson, J. A., & Odorico, J. S. (2000) Human Embryonic Stem Cells and Embryonic Germ Cell Lines. *Trends in Biotechnology*, 18, 53-57.

Tomas y Garrido, G. M., & López Moratalla, N. (2009) De la totipotencia del cigoto a las células troncales maduras y de reserva. *Cuadernos de Bioética*, XX, 317-331.

Singer, P. (2002). *Una vida ética*. Madrid: Taurus Pensamiento.

Yamanaka, S. (2012) Induced pluripotent stem cells: past, present and future. *Cell Stem Cell*, 10, 678-684.