UNIVERSIDAD DE LEÓN

Departamento de Ciencias Biomédicas

Aspectos científicos, técnicos y éticos de la terapia celular y medicina regenerativa

---

Memoria presentada por el Licenciado Jorge Estopà Dueso para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de León

León, 2013

UNIVERSIDAD DE LEÓN

INFORME DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS
(R.D. 99/2011, de 28 de enero y Normativa de la ULE)

La Dra. Dña. María Jesús Tuñón González y el Dr. D. Antonio Blanco Mercadé,

Como Directores de la Tesis Doctoral titulada:

"Aspectos científicos, técnicos y éticos de la Terapia Celular y Medicina Regenerativa" realizada por D. Jorge Estopà Dueso en el programa de doctorado de Biomedicina, informan favorablemente el depósito de la misma, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, en León a ___ de_____ de _____

UNIVERSIDAD DE LEÓN

ADMISIÓN A TRÁMITE DE LA TESIS DOCTORAL
(R.D. 99/2011, de 28 de enero y Normativa de la ULE)

El Consejo del Departamento de Ciencias Biomédicas en su reunión celebrada el día ___ de _____ de _____ ha acordado dar su conformidad a la admisión a trámite de lectura de la Tesis Doctoral titulada "Aspectos científicos, técnicos y éticos de la Terapia Celular y Medicina Regenerativa", dirigida por la Dra. Dña. María Jesús Tuñón González y el Dr. D. Antonio Blanco Mercadé, elaborada por D. Jorge Estopà Dueso y cuyo título en inglés es el siguiente "Scientific, technical and ethical aspects of Cell Therapy and Regenerative Medicine".

Lo que firmo, en León a _____ de _____ de _____.

La Secretaria del Departamento

Fdo.: Pilar Sánchez Collado
CONFORMIDAD
El Director del Departamento

Fdo.: Juan José García Viéitez

DEDICATORIA

A

***Dori** que no me dio la vida, pero me dio vida y me enseñó a vivirla y a los que trajo a la vida (a nuestros hijos **Jordi** y **Alba**), a toda mi familia y a todos los que quiero, me quieren y aprecian*

AGRADECIMIENTOS:

A los directores de esta Tesis, la Dra. Mª Jesús Tuñón González y el Dr. Antonio Blanco Mercadé, por la dedicación, comprensión, confianza, apoyo y amistad depositados en mí durante este tiempo.

Al Dr. Jesús Manuel Culebras Fernández por su cercanía, estímulo, motivación, entusiasmo y su gran relevancia durante todas las fases de este proyecto doctoral.

Al Dr. Javier González-Gallego, Director del Instituto de Biomedicina de la Universidad de León, por la seriedad, responsabilidad y meticulosidad en la elaboración de artículos.

A la Dra. Pilar Núñez Cubero por su generosidad, y ayuda mostrada en este proyecto.

A mis hijos Jordi y Alba por su cariño e inestimable confianza, apoyo y comprensión. A mi hija Alba, además, por su inmensa paciencia y ayuda.

A mi familia, a mis amigos y a la gente que me aprecia y quiere.

A todos mis pacientes

"En compensación de la humana
miseria, el cielo ha otorgado al
hombre tres grandes dones:
el sueño, la sonrisa y la esperanza"

Kant

PUBLICACIONES

Parte de los resultados de esta Tesis Doctoral ha dado lugar a las siguientes comunicaciones y pósteres en Congresos

Comunicaciones y Pósteres

Congresos Nacionales

Comunicaciones

Estopà, J. *La responsabilidad en la investigación biomédica.* Póster Comunicación. IX Congreso Nacional de Bioética. La Bioética como motor de transformación, 22-24 Octubre 2009, Murcia.

Estopà, J. *"X Aniversario de las Sesiones de Maitines del Hospital de León.* Póster presentado en las 4ªs Jornadas Sectoriales:"Los Hospitales Públicos en Castilla y León. Calidad, Servicios y Recursos". Junta de Castilla y León, León del 18-19 de Noviembre de 2009.

Congresos Internacionales

Comunicaciones

Estopà J, Blanco Mercadé A, Tuñón MJ. *La responsabilidad ética de los científicos y bioeticistas ante los posibles fraudes de la Terapia Celular (TC) y Medicina Regenerativa (MR).* Comunicación. II Congreso Internacional de Bioética: Bioética, Neuroética, Libertad y Justicia, 12-14 de noviembre 2012, Universidad de Valencia.

Estopà J, Blanco Mercadé A, Tuñón MJ. *Un enfoque neuroético en la terapia de la Demencia tipo Alzheimer (DA) con células troncales (o Stem Cells "SC").* Comunicación. II Congreso Internacional de Bioética: Bioética, Neuroética, Libertad y Justicia, 12-14 de noviembre 2012, Universidad de Valencia.

Estopà J, Blanco Mercadé A, Tuñón MJ. *La neuroética en la investigación neurocientífica, un compromiso de responsabilidad y de excelencia.* Comunicación. VIII Congreso Mundial de Bioética. Gijón (España) 13-16 de mayo de 2013. Organizado por la Sociedad Internacional de Bioética (SIBI).

Pósters

Estopà Dueso J, Blanco Mercadé A, Tuñón MJ. La ética de la publicación científica y la responsabilidad de los científicos y bioeticistas ante los pacientes. Póster VIII Congreso Mundial de Bioética. Gijón (España) 13-16 de mayo de 2013. Organizado por la Sociedad Internacional de Bioética (SIBI).

Artículos en revistas internacionales

Pendientes de publicación

Estopà J, González-Gallego J, Tuñón MJ. Update the stem cells therapy in the regeneration of liver disease. *Current Medicinal Chemistry.*

En proyecto de elaboración

Estopà J, González-Gallego J, Tuñón MJ. Updated review of the role of stellate cells in liver regeneration.

Estopà J, Tuñón MJ, González-Gallego J. Updated review of the role of oval cells in liver regeneration.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

ABM	Médula autóloga
ABMMCs	Células mononucleares derivadas de la médula ósea autóloga
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADNc	Ácido desoxirribonucleico complementario
ALF	Fallo hepático agudo
AME	Atrofia muscular espinal
AML	Leucemia mieloide aguda
ANT	Transferencia nuclear alterada
APP	Proteína precursora amiloide
ARN	Ácido ribonucleico
ASCs	Células troncales adultas
AT-MSCs	Células troncales mesenquimales derivadas del tejido adiposo humano
BAL	Hígado artificial
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
bGFGG	Factor de crecimiento de fibroblastos
BM	Médula ósea
BMCs	Células de la medula ósea
BM-HSCs	Células troncales hemalógicas derivadas de la médula ósea
BM-MSCs	Células troncales mesenquimales derivadas de la médula ósea
BM-MNCs	Células mononucleares derivadas de la medula ósea
CB	Sangre del cordón umbilical
CBEs	Células troncales embrionarias derivadas de la sangre del cordón umbilical
CB-VSELs	Células troncales muy pequeñas similares a las células troncales embrionarias derivadas de la sangre del cordón umbilical
CEs	Células endoteliales
CLD	Enfermedad hepática crónica
CPCs	Células progenitoras cardíacas
CPEs	Células progenitoras endoleliales
CSCs	Cáncer de células troncales
CTGF	Factor de crecimiento del tejido conectivo
DGP	Diagnóstico genético preimplantacional
DPN	Diagnóstico prenatal
EA	Enfermedad de Alzheimer
ECM	Matriz extracelular
EFTT	Trasplante de tejido embrionario y fetal
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico

ELA	Esclerosis lateral amiotrófica
ELAD	Dispositivo de asistencia hepática extracorpórea
EP	Enfermedad de Parkinson
EPCs	Células progenitoras del endotelio
ESCs	Células troncales embrionarias
ESLDs	Enfermedades hepáticas en fase terminal
FACS	Separación de células activadas por fluorescencia
FDA	Administración de alimentos y medicamentos de Estados Unidos
FISH	Técnica de la hibridación *in situ* con fluoresceína
FIV	Fertilización *in vitro*
FIV-TE	Fertilización *in vitro* con trasplante embrionario
FSCs	Células troncales fetales
FT-MSCs	Células troncales mesenquimales derivadas de tejido adiposo
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
GDF9	Factor de diferenciación y crecimiento-9
GDNF	Factor neurotrófico derivado de la línea celular glial
GIFT	Transferencia de gametos dentro de la trompa de Falopio
GMP	Buena práctica de fabricación
GSC	Células troncales germinales
HCC	Hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular
HCG	Gonadotrofina coriónica humana
hESCs	Células troncales embrionarias humanas
HGF	Factor de crecimiento del hepatocito
hHpSCs	Células troncales hepáticas humanas
HLA	Antígeno leucocitario humano
HLCs	Células similares al hepatocito
HMG	Gonadotropina menopáusica humana
hMSCs	Células troncales mesenquimales humanas
HPCs	Células progenitoras hepáticas
hPSCs	Células troncales pluripotentes humanas
HSCs	Células troncales hematopoyéticas
HSS	Sustancia estimuladora hepática
HUCB-NSCs	Células troncales neuronales derivadas de sangre de cordón umbilical humano
HUCBs	Células de la sangre del cordón umbilical humanas
IA	Inseminación artificial
IAC	Inseminación artificial conyugal
IAD	Inseminación artificial de donante
ICM	Masa celular interna
ICSI	Inyección intracitoplasmática de espermatozoides
IGFBP3	Proteína 3 de unión a factor de crecimiento similar a la insulina
IGF-1	Factor de crecimiento insulínico tipo 1

IMD	Enfermedades metabólicas hereditarias
iN	Células neuronales inducidas
IL	Interleucina
iPSCs	Células troncales pluripotentes inducidas
LCT	Trasplante celular hepático
LH	Hormona luteínica
LIBM	Ley de investigación biomédica
LT	Trasplante hepático
MAPCs	Células progenitoras adultas multipotentes
MCI	Masa celular interna del blastocisto
MDSCs	Células troncales derivadas del músculo
MIAMI	Células inducibles de multilinaje adultas aisladas de médula ósea
MLD	Enfermedad hepática metabólica
MNCs	Células mononucleares
MPC	Célula progenitora de linaje mesodérmico
MR	Medicina regenerativa
MSCs	Células troncales mesenquimales
MYOD	Factor de transcripción miogénico
NCSCs	Células troncales derivadas de la cresta neural
NGF	Factor de crecimiento neuronal
NSCs	Células troncales neuronales
OLT	Trasplante hepático ortotópico
PAF	Factor activador de plaquetas
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PDGF	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
pESCs	Células troncales embrionarias partenogenéticas
PGCs	Células germinales primordiales
PGH	Proyecto genoma humano
PSCs	Células troncales pluripotentes
SCs	Células troncales
SCNT	Transferencia nuclear de célula somática
SDF-1	Factor 1 derivado de células del estroma
SHs	Hepatocitos pequeños
SK-F	Fibroblastos cutáneos
SNC	Sistema nervioso central
TAC	Células amplificadoras transitorias cutáneas
TC	Terapia celular
TE	Transferencia embionaria
TET	Transferencia intratubárica de embriones
TG-α	Factor de crecimiento transformante alfa
TGF-β	Factor de crecimiento transformante beta

TN	Transferencia nuclear
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
TRA	Técnica de reproducción asistida
UNV	Unidad neurovascular
USSCs	Células troncales somáticas no restringidas
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular
VSELs	Células troncales muy pequeñas similares a las embrionarias
WJ-MSCs	Células troncales mesenquimales derivadas de la Warthon´s jelly
ZIFT	Transferencia del cigoto a la trompa de Falopio
ZSV	Zona subventricular

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS

ABREVIATURAS UTILIZADAS

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS 23

2. MATERIAL Y MÉTODOS 29

2.1. Campo de estudio 31
2.2. Hipótesis de trabajo 31
2.3. El objetivo general y los objetivos específicos 31
2.4. Estructura del trabajo 31
2.5. Material utilizado y estrategia metodológica 32
2.6. Aportaciones originales 32

3. ANTECEDENTES 34

3.1. Desarrollo de la biología molecular, celular y genética. Herencia en humanos 36
3.1.1. Gen y genoma 36
3.1.2. Clonación acelular y clonación celular 36
3.1.3. El código genético. El Proyecto Genoma Humano (PGH) 37
3.1.4. Cariotipos humanos anómalos. Citogenética y cáncer 38
3.1.5. La terapia génica 40
3.2. Desarrollo de las técnicas de la reproducción asistida (TRA) 41
3.2.1. La fertilidad y la infertilidad 41
3.2.2. Aspectos médicos de las TRA 43
3.2.3. Diagnósticos preconcepcional y preimplantacional 46
3.3. Desarrollo de la terapia celular (TC) y de la medicina regenerativa (MR) 46
3.3.1. Características y clasificación de las células troncales (SCs) 47
3.3.2. La transdiferenciación 50
3.3.3. Las SCs de los distintos tejidos 50
3.3.4. Tecnologías clave en TC y MR 53
3.3.5. Fuentes de SCs 53
3.3.6. Métodos de separación de SCs 54
3.3.7. Cultivo de SCs 56
3.3.8. Diferenciación controlada de SCs 57
3.3.9. Aplicaciones terapéuticas y ensayos clínicos con SCs 58
3.4. La ciencia y la tecnología que hacen posible la clonación 60
3.4.1. Las SCs 60
3.4.2. Tipos de SCs según su potencialidad y su origen 61
3.4.3. La reprogramación celular: SCs pluripotentes inducidas (iPSCs) 63
3.4.4. Reprogramación directa 64
3.4.5. La clonación 65
3.4.5.1. Tipos de clonación: reproductiva y terapéutica 68
3.4.5.2. Origen, obtención y características de las SCs embrionarias humanas 69
3.4.5.3. Generación de gametos a partir de las SCs 70
3.4.5.4. SCs adultas (ASCs) 70
3.4.5.5. Los fines y las aplicaciones biomédicas de la clonación terapéutica 72
3.5. El embrión 74
3.5.1. Concepto 74

3.5.2. El desarrollo embrionario 74
3.5.3. Características del desarrollo embrionario 79
3.5.4. Selección de embriones humanos con fines terapéuticos 79
3.6. La investigación biomédica y la bioética 79
3.6.1. La investigación biomédica 79
3.6.2. Bioética y la ética de la responsabilidad 80
3.6.3. La libertad de investigación 92
3.6.4. Estatuto biológico del embrión humano 94
3.6.5. Estatuto ontológico del embrión humano 95
3.6.6. Estatuto ético del embrión humano 98
3.6.7. Estatuto jurídico del embrión humano 109

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 112

4.1. El estado actual de las investigaciones 114
4.1.1. La MR. Las aplicaciones de las SCs 115
4.1.2. El estado actual de la investigación en TC y MR 125
4.1.3. La investigación biomédica en Europa 128
4.1.4. La investigación biomédica en España 128
4.1.5. La investigación biomédica en Castilla y León 132
4.2. La ética aplicada 133
4.2.1. La reproducción asistida 136
4.2.2. Diagnóstico genético preimplantacional y postimplantacional 136
4.2.3. La selección, manipulación y donación de gametos 136
4.2.4. Maternidad subrogada 139
4.2.5. Fecundación asistida intraconyugal 139
4.2.6. La congelación de los embriones humanos 139
4.2.7. Comités de Bioética 144
4.3 El marco legal de la TC y MR 145
4.3.1. Legislación en EE.UU. 145
4.3.2. Legislación en la U.E. 145
4.3.3. Legislación en España 147
4.3.3.1. La ley sobre técnicas de reproducción humana asistida 148
4.3.3.2. La ley de investigación biomédica (LIBM) 148

5. PROPUESTAS Y CONCLUSIONES 159

6. BIBLIOGRAFÍA 172

7. GLOSARIO 194

7.1. Glosario de investigación biomédica 196
7.2. Glosario de Términos Filosóficos y Éticos 196

8. ANEXOS 198

ANEXO 1. Relación de documentos sobre: legislación, convenios, declaraciones, documentos, informes y reflexiones 200
ANEXO 2. Ley sobre técnicas de reproducción humana asistida 2006 200
ANEXO 3. Ley de Investigación Biomédica 2007 200
ANEXO 4. Real Decreto 42/2010, por el que se regula la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida 200

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. *La problemática ética* *26*
Figura 2. *Los posibles problemas de la investigación biomédica* *27*
Figura 3. *Las aplicaciones de la investigación con SCs.* *47*
Figura 4**.** *Origen, tipos, características y estrategias terapéuticas de las SCs.* *48*
Figura 5. *Plasticidad de las ASCs* *50*
Figura 6. *La diferenciación de MSCs. Adaptada y modificada* *51*
Figura 7. *Separación de SCs mediante FACS* *55*
Figura 8. *Separación de SCs mediante métodos inmunomagnéticos* *55*
Figura 9.*Tipos de células utilizadas como soporte para el cultivo de SCs* *56*
Figura 10. *Tipos celulares derivados de las capas del blastocisto* *58*
Figura 11. *Técnicas de obtención de ESCs* 61
Figura 12. *La transferencia nuclear terapéutica* *66*
Figura 13. *El desarrollo embrionario humano* *78*
Figura 14. *Significado, compromiso y requisitos de la bioética* *84*
Figura 15. *Los cuatro ejes de la historia de la bioética* *88*
Figura 16.*Grandes retos para el desarrollo de terapias basadas en el uso de SCs en humanos* *127*
Figura 17. *Procedimiento para la solicitud de autorización de proyectos de investigación con material embrionario y fetal humano* *130*
Figura 18. *Estructura en red del Centro de Investigación de TC y MR de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León* 133
Figura 19. *Los requisitos necesarios para la aprobación de los proyectos de investigación* *152*

.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. *Clasificación de las técnicas de reproducción asistida (TRA).* *44*

Tabla 2. *Tipo de técnica indicada según etiología.* *45*

Tabla 3. *Las principales características, ventajas e inconvenientes de los distintos tipos de SCs según procedencia.* *49*

Tabla 4. *Características diferenciales entre las células germinales y las ASCs o células somáticas.* *62*

Tabla 5. *Las características de las distintas fases del desarrollo embrionario.* *76*

Tabla 6. *Marco legal en relación a biobancos (Número, fecha y nombre del Real Decreto (RD)* 148

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

En las sociedades monolíticas o sin apenas cambios, los retos éticos son inexistentes o mínimos. En nuestra sociedad plural actual, los considerables y continuados cambios que se producen, principalmente en los países desarrollados, debidos al progreso científico, a la innovación tecnológica así como a la gran repercusión en los medios de comunicación, han modificado sustancialmente al ser humano en sus aspectos biopsicológicos, socioculturales y a su entorno medioambiental. El paradigma científico actual precisa de años de trabajo y reflexión para la eliminación de las inconsistencias internas y para poder vislumbrar nuevas perspectivas menos inquietantes e inciertas; todo ello nos conmina al mismo tiempo a elevar los estándares éticos de la sociedad y a un nuevo, permanente y enorme reto ético (Kuhn, 1962).

Nuestra cultura occidental se encuentra inmersa de lleno en la era tecnológica, oscilando en la ambivalencia, entre la promoción de la sociedad del bienestar y los temores e incertidumbres que generan sus avances.

En el siglo XX se aprendió que la ciencia no debe plantearse únicamente desde la perspectiva teleológica, instrumental o consecuencialista. La ciencia no puede permanecer impasible en una situación de neutralidad axiológica, sino que la ciencia y los científicos tienen una responsabilidad derivada de su profesión, de sus investigaciones y de sus actuaciones. El científico no tiene una condición avalorativa y extramoral, y al no poder sustraerse de su condición humana, no puede inhibirse ni desentenderse de lo humano; el investigador primero es humano y luego científico, y como ser humano tiene el derecho a la libertad de elección. El libre albedrío convierte también al hombre científico en un ser moral, con capacidad de tomar una decisión, no siempre fácil, a veces arriesgada y de gran repercusión humana, lo que le hace responsable, o como mínimo corresponsable de todas sus decisiones. Esta responsabilidad persiste durante todo su quehacer científico, encontrándose obligado a justificar y a responder, en todo momento, de forma prudente, reflexiva y razonada, de lo que está diciendo o haciendo.

La mayor parte de la problemática ética que se nos plantea en biomedicina, se situaría en los confines de la vida. Diego Gracia propone gráficamente un modelo cartesiano, en cuyo centro podríamos colocar la comunicación, la relación entre el médico o investigador y el paciente o la sociedad; en el eje de ordenadas se situaría la ética de los problemas de la vida de la colectividad, tanto sociales, como económicos o políticos, que se encargaría de solucionar la justicia sanitaria distributiva. Esta justicia distributiva siempre debe tener presente que los recursos de los que disponemos son siempre limitados. En el eje de abscisas se podría representar los problemas éticos suscitados tanto en el inicio como en el final de la vida. En la biomedicina actual la problemática ética se nos presentaría principalmente en el eje de abscisas, empezando con el origen de la vida, siguiendo con los problemas surgidos durante la vida de los seres humanos y terminando con los del final de la vida. La solución a estos problemas la podría dar la ética de la responsabilidad y la utilización del método deliberativo, en el que es imprescindible un diálogo comprensivo, participativo y crítico. Este método tiene dos momentos, el primero es el principialista (basado en los cuatro principios éticos, no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia) y el segundo momento, es el teleológico o de las consecuencias (Gracia, 1989) (Figura 1).

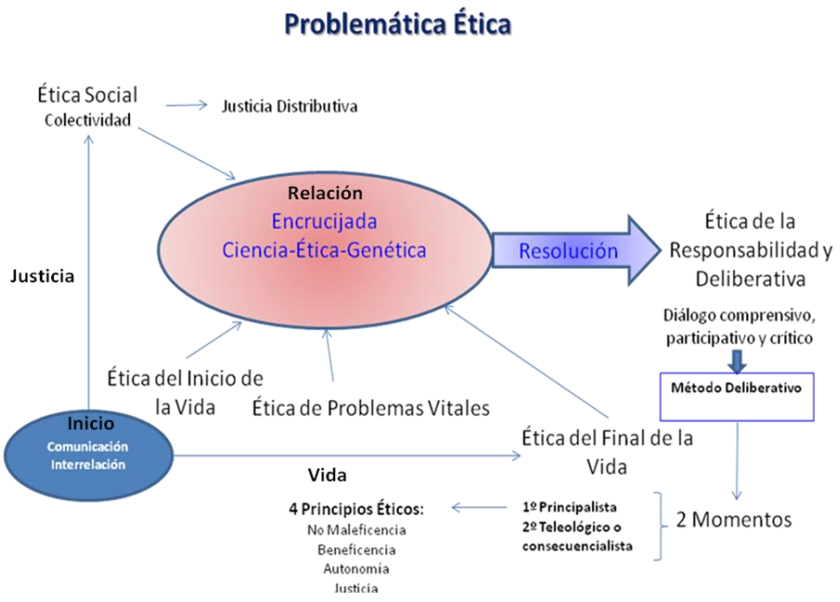


Figura 1. *La problemática ética.*

Por otra parte, la investigación en biomedicina parece absolutamente imprescindible para la mejora de la salud humana. Ya en el preámbulo de la ley 14/2007, de 3 julio, de la Investigación Biomédica, se nos dice que la investigación en biomedicina y en ciencias de la salud es un instrumento clave para mejorar la calidad, el bienestar y las expectativas de los ciudadanos.

Es una tarea fundamental del presente, con repercusiones de gran trascendencia para el futuro, objetivar y profundizar en la multiplicidad de puntos de encuentro entre la ciencia, la tecnología, la ética y el ser humano y su entorno social. La ética ha de aportar análisis, razones y propuestas para orientar las múltiples exigencias de este deber moral, en un diálogo comprensivo, crítico y positivo, con todos los investigadores científicos y todos los profesionales implicados. Para todos ellos existe la exigencia básica de una actuación responsable en una sociedad plural como la nuestra (Boladeras, 2005). Añadiría que este diálogo debe ser también un diálogo continuo y participativo, incorporando en esta deliberación a toda la población, que es en la que van a recaer las consecuencias de los resultados de la investigación, ya sean en forma beneficiosa o perjudicial.

La importancia de esta tarea reside en que los resultados de esta investigación pueden generar cambios relevantes, que incluso pueden afectar a la íntima esencia o a la propia imagen del hombre. La característica más problemática de la investigación científica en biomedicina es el desconocimiento exacto de sus efectos finales, tanto por su imprevisibilidad, por su probable irreversibilidad, como también, por la posible transmisión de sus consecuencias a las sucesivas generaciones humanas. Esta “herencia” se considera que puede llegar a alterar al mismo ser humano. La investigación biomédica genera grandes esperanzas, unas considerables dudas y una enorme preocupación, puesto que los cambios que puede producir y sus resultados pueden afectar a la íntima esencia del hombre y a su imagen (Jonas, 2008).

Otros posibles problemas de la investigación biomédica que también preocupan es la provocación de un nuevo “paternalismo científico”, derivado del continuo avance científico y tecnológico, con sus connotaciones de cierta imprevisibilidad, probable irreversibilidad y transmisibilidad generacional, que conduzca a un nuevo dogmatismo que genere somatización, neurotización, hipocondrialización y una excesiva medicalización de las personas, e incluso pueden llegar a provocar una alteración de la imagen humana y afectar a la propia esencia humana. Estas posibles consecuencias son tan innecesarias, como contraproducentes y peligrosas (Figura 2).

Figura 2. *Los posibles problemas de la investigación biomédica.*

Todos estos problemas, con sus grandes esperanzas y a la vez graves dudas, que se nos plantean ante estos nuevos escenarios científicos, deben trascenderse mediante el razonamiento cuidadoso, la reflexión profunda multi, inter y transdisciplinar y la deliberación responsable entre todos los científicos; pero también, y es muy importante, entre toda la sociedad. La sociedad debe participar en esta deliberación puesto que puede ser afectada por las consecuencias derivadas de los resultados de estas investigaciones. Esta reflexión deliberativa debería realizarse siempre desde el equilibrio, la razonabilidad, la prudencia y el respeto, para que nos ayude a proteger y a mejorar la calidad de vida de todos los seres vivos.

Nosotros queremos participar, como Van Rensselaer Potter y otros pensadores, en la construcción de un necesario e imprescindible puente entre el mundo de la vida, de la ciencia, el "*bios*" y el mundo de las humanidades, de la filosofía, de la ética, el "*ethos*" (Gracia, 1989; Blanco, 2007).

La investigación, es investigación de la verdad de la realidad o realidad verdadera y precisa de la aportación científica, pero también de la aportación filosófica (Zubiri, 2005).

El propósito de esta tesis es exponer unas bases científicas y técnicas sólidas, revisadas y actualizadas en relación a los conocimientos de la genética, de la ciencia molecular y celular y a la situación actual de la investigación en terapia celular (TC) y medicina regenerativa (MR). A continuación se analizan los problemas éticos que suscitan la investigación científica en biomedicina y la responsabilidad generada.

En una parte más práctica, se describe el estado actual, tanto internacional como nacional y autonómico, de las investigaciones en el ámbito de la terapia celular y medicina regenerativa, tanto en sus aspectos técnicos y científicos, como en sus reflexiones éticas.

Las discusiones y planteamientos sobre los temas actuales de la investigación con SCs la transferencia nuclear "clonación", las terapias, genética, molecular, celular y regenerativa, entre otros muchos temas, ponen nuevamente de relieve la importancia fundamental de las concepciones ontológicas y éticas del desarrollo de la vida humana en sus primeros estadios y la necesidad de una nueva ética basada en la responsabilidad.

Según Lacadena a las células madre es más apropiado denominarlas en lenguaje científico y en castellano, células troncales, pero a partir de ahora, durante esta tesis a nivel práctico y para facilitar el reconocimiento de las siglas utilizadas y conocidas a nivel internacional, así como para homogeneizar las abreviaturas de las distintas células troncales, las denominaremos stem cells (SCs), excepto en textos oficiales en castellano donde se indicarán con el nombre de publicación.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Campo de estudio

La revisión de los conceptos, conocimientos y de las técnicas aplicadas en el ámbito de la TC y de la MR y de la reflexión y deliberación de las cuestiones que se derivan de su investigación.

2.2. Hipótesis de trabajo

Se trata de una actualización de los aspectos científicos, técnicos y éticos de la TC y MR.

2.3. El objetivo general y los objetivos específicos

Objetivo general

Es la creación de un nuevo espacio de reflexión ética de las nuevas posibilidades que nos plantean las actuales técnicas de TC y MR.

Objetivos específicos

1º Describir los avances que se han producido, principalmente en los últimos años, en la investigación con las SCs y analizar y deliberar sobre los aspectos éticos de las nuevas aplicaciones biotecnológicas en el campo celular y de la terapia regenerativa.

2º Reflexionar y deliberar en torno al desarrollo embrionario, al estatuto del embrión y también sobre la clonación.

3º Recoger y ofrecer toda la información científica y técnica que se ha considerado imprescindible para poder comprender la importancia y trascendencia que puede llegar a adquirir la TC y la MR.

4º Promover el debate sobre los beneficios, riesgos y temores y la búsqueda de soluciones deliberativas en relación a los anteriores objetivos.

5º Realizar una amplia exposición de las técnicas utilizadas y del análisis del estado actual de los artículos, las investigaciones y revisiones más relevantes del panorama internacional y principalmente nacional sobre la TC y la MR.

6º Enumerar y analizar la normativa legal actual.

2.4. Estructura del trabajo

Se pretende una visión global desde distintas perspectivas. Esta visión a la vez global e integradora debe clarificar y valorar la gran promesa, pero también la amenaza originada en el campo de la investigación biomédica y más concretamente en el de la terapia genética y en el de la clonación, así como su aplicación en la TC y MR utilizada en los seres humanos.

Con este estudio también se intenta construir un puente de diálogo, de deliberación permanente y abierta entre la ciencia, y más concretamente la investigación biomédica, y las humanidades, representada por la bioética, con múltiples propuestas para poder aclarar la complejidad de estas situaciones.

Se pretende, en una primera parte, estudiar los aspectos científicos de la terapia genética y de la clonación humanas, y en segundo lugar los aspectos éticos de estas técnicas aplicadas a la TC y MR; y en una segunda parte, revisar las distintas investigaciones más sobresalientes que se han realizado hasta ahora a nivel internacional y principalmente a nivel nacional y de nuestra comunidad. Y para concluir, ofrecer una exposición de las ideas más relevantes de cada parte de este estudio y de las conclusiones, y finalmente un conjunto de propuestas de posibles soluciones.

Se incluyen los glosarios relacionados con la investigación biomédica, así como el de términos filosóficos y éticos.

Se incorporan en anexos una enumeración de los distintos convenios, declaraciones, informes y leyes que regulan, recomiendan y aconsejan a todos los implicados en el proceso laborioso e imprescindible de la investigación biomédica, indicando los enlaces que permiten su acceso.

Se incluyen las tres leyes más actuales de nuestra normativa legislativa española: la Ley sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida, la Ley de Investigación Biomédica y el Real Decreto de Regulación de la Comisión de Reproducción Humana Asistida.

2.5. Material utilizado y estrategia metodológica

Material utilizado

Consiste fundamentalmente en artículos, libros, tesis y publicaciones aparecidas en revistas científicas sobre la TC y MR y su discusión en la literatura española y anglosajona especializada y divulgativa, desde sus inicios, y especialmente en sus últimos cinco años. Se recoge material facilitado por Las Bibliotecas del Sistema Sanitario Público de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León a través del Complejo Asistencial de León y de la Biblioteca de la Universidad de León.

Estudio del origen, desarrollo y objetivos de la investigación de la clonación para su aplicación a la TC y MR, en las publicaciones especializadas, así como de artículos críticos procedentes de distintos ámbitos, como son, el científico, social, ético y jurídico, recogidos principalmente desde el buscador informático PubMed de Medline, sitios o webs institucionales, asociaciones y sociedades involucradas en temas sanitarios, científicos y éticos.

A estos materiales se añaden ideas y la bibliografía utilizada para la realización del trabajo de investigación llevado a cabo para la obtención de la suficiencia investigadora: “La ética de la responsabilidad en la investigación biomédica” (Programa de Doctorado en Biomedicina, Departamento de Ciencias Biomédicas, Universidad de León).

Estrategia metodológica

1º Estudio de la información científica, técnica y ética fundamental para comprender los recientes avances en biotecnología y biomedicina centrándonos en las posibilidades de intervención a nivel celular, principalmente con las SCs, procedentes de publicaciones especializadas.

2º Selección de enunciados, tesis y argumentos fundamentales aparecidos en el debate reflexivo sobre las Filosofías de la Ciencia, de la Biología, de la Técnica y de la Bioética.

3º Propuesta de elementos epistemológicos para el análisis y clarificación de las cuestiones científicas, éticas, sociales y jurídicas de la clonación, la TC y la MR.

4º Enumeración y descripción de los proyectos de investigación más importantes en el ámbito de la TC y MR, con mención especial a los aprobados y realizados en nuestro país y recogidos de los Centros de Investigación reconocidos por las autoridades competentes.

2.6. Aportaciones originales

En el resumen y conclusión y en las propuestas realizadas se intenta realizar un análisis y reflexión argumentada, personal y deliberativa sobre las cuestiones tratadas en cada uno de los apartados. También se procura dar una visión actualizada del estado de la investigación actual en el campo de la TC y MR.

Siendo consciente del ímprobo trabajo realizado por múltiples investigadores y pensadores, y que aportar nuevos elementos es muy complicado, se intenta matizar algunas cuestiones con el objeto de clarificar un poco más las distintas posturas.

Los gráficos e ilustraciones se han incorporado a partir de las distintas fuentes consultadas y referidas, la mayoría se han modificado y otros son de elaboración propia.

3. ANTECEDENTES

3. ANTECEDENTES

3.1. Desarrollo de la biología molecular, celular y genética. Herencia en humanos

3.1.1. Gen y genoma

La "Genética" estudia la información (naturaleza, organización, función, expresión, transmisión y evolución), la variación genética y la herencia de los seres vivos. Se pueden distinguir varios tipos de genéticas, la "Genética Clásica", que estudia la transmisión y localización de los genes en los cromosomas y las que nos interesan más en esta tesis, como la "Genética Humana", que se basa en el estudio de la variación y herencia en los humanos y la "Genética Médica". Esta última estudia la variación que genera enfermedad y dentro de ella han ido surgiendo diversas áreas, como la "Genética Clínica", que se ocupa del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades genéticas (Oliva et al., 2004), la "Citogenética", que se ocupa del estudio de los cromosomas visualizados con el microscopio óptico y la de "Genética Molecular", que estudia la estructura y el control de la expresión del material genético, es decir, la "Inmunogenética". La "Genética Médica", abarca distintas aplicaciones, a nivel diagnóstico, el consejo genético, el diagnóstico prenatal y la identificación de individuos; y a nivel terapéutico, la "Farmacogenética" y la "Terapia Génica", y también se utiliza en combinación con la TC y la MR, en las que se emplean las SCs (Coloma Jérez et al., 2008).

El genoma, que procede de la raíz griega "*gen", origen*, puede ser considerado como el "patrimonio genético" o información básica de un organismo, es decir, el conjunto total del material genético hereditario presente en una célula, tanto nuclear como extra-nuclear (mitocondrial), codificante o no (Luque y Herráez, 2012). Un gen puede designar a las unidades de herencia asociadas a un carácter transmisible específico; una definición amplia actual sería la secuencia de información que produce un producto funcional o también la "unidad básica de información genética". En el genoma humano sólo un 10% está formado por genes (Oliva et al., 2004).

En microorganismos procariotas o bacterianos el genoma es distinto del de las células eucariotas. En procariotas el nucleoide está constituido por un solo cromosoma circular de cadena doble, superenrollado unido a un núcleo central proteico, formado por tetrámeros de la proteína HU y poliaminas catiónicas y moléculas pequeñas, circulares y de cadena doble de ADN extracromosómico, denominadas "plásmidos", en los que no existe un núcleo definido, encontrándose el ADN en la "región nucleoide". En cambio la dotación genética o genoma en eucariotas está formada por dos tipos de células: las células haploides humanas, representadas por las células sexuales o gametos, que son el espermatozoide y el óvulo. Los gametos tienen 23 cromosomas cada uno de ellos, formados por una molécula lineal de ADN de doble hebra, y el segundo tipo de células, las células diploides humanas, son las células somáticas, las células germinales precursoras y el cigoto (Nelson y Cox, 2006).

El organismo humano, posee un genoma constituido por ADN. La parte codificante del genoma, aunque en las células eucariotas es minoritaria, es específica y se encuentra en forma de genes. Éstos poseen la información necesaria para dar lugar a los productos génicos, como los ARNs y las proteínas. Estas moléculas son responsables de toda la actividad celular, desde sus características morfológicas, hasta su comportamiento, que se inicia ya con la embriogénesis, y prosigue con el crecimiento, la maduración, la reproducción y el funcionalismo metabólico y otras actividades fisiológicas. En las células eucariotas se pueden distinguir dos tipos de genomas, el genoma nuclear, que aparece bajo dos formas estructuralmente diferentes durante el ciclo celular, la primera en forma de cromatina en la interfase, y segunda en forma de cromosomas durante la división, fácilmente observables como entidades morfológicas o corpúsculos independientes y el segundo genoma, el de los orgánulos mitocondriales, relacionados con el metabolismo y la fosforilación oxidativa, y que está organizado en cromosomas circulares, al igual que el de las células u organismos procariotas o procariontes (Oliva et al, 2004; Luque y Herráez, 2012).

3.1.2. Clonación acelular y clonación celular

El proceso de clonación consiste en la obtención de un clon, entendido como un conjunto de elementos genéticamente idénticos entre sí y a su precursor, que pueden ser moléculas, células, tejidos, órganos u organismos pluricelulares completos. Cada componente de un clon

contiene la misma información genética y el mismo genotipo. Se pueden diferenciar dos tipos de clonación, la primera o clonación acelular es la clonación de moléculas sin intervención celular; y se trata de la amplificación de copias *in vitro*, de moléculas de ADN o ARN mediante la reacción en cadena de la ADN polimerasa (PCR), la segunda o clonación celular, es la amplificación de moléculas de ácido nucleico mediante su introducción asistida por vectores, en células anfitriones en cultivo; esta clonación utiliza la tecnología del ADN recombinante y también se puede utilizar para preparar sondas de ARN, mediante la transcripción de un ADN previamente clonado. Los vectores empleados para la clonación de insertos de ADN pueden proceder de células procariotas o eucariotas y pueden generarse desde moléculas de plásmidos (ya sean bacterianos, de levaduras o de plantas), también desde virus (infectantes de bacterias o bacteriófagos, conocidos también por fagos y desde otros virus), desde cromosomas artificiales y también desde quimeras (vectores sintéticos o cósmidos) (Luque y Herráez, 2012).

La técnica de la PCR se utiliza en múltiples aplicaciones: sirve para la clonación o amplificación de un fragmento de ADN, para su secuenciación, para la identificación de virus o bacterias causantes de enfermedades infecciosas, también se utiliza en la identificación de huellas genéticas, usadas en las técnicas forenses y las pruebas de paternidad, en la filogenia basada en el ADN, y para hacer investigación científica sobre el ADN amplificado (Sambrook y Russel, 2001).

3.1.3. El código genético. El Proyecto Genoma Humano (PGH)

El PGH, ha sido un proyecto internacional de investigación científica con el objetivo fundamental de determinar la secuencia de pares de bases químicas que componen el ADN de un ser humano e identificar y cartografiar los aproximadamente 30.000 genes del genoma humano, incluyendo el análisis de las funciones de cada gen. El análisis de la “Genómica Funcional” fue iniciado en 1990 y ha finalizado el 14 de abril de 2003. También ha ido surgiendo la disección y estudio de la estructura y función de las proteínas, “la Proteómica”. Asimismo han ido apareciendo una gran variedad de campos, como son: el del estudio de los anticuerpos monoclonales, el de los métodos inmunoquímicos, el de los biochips diagnósticos y el de la clonación molecular y animal, además del de los farmacogenes, el de la ingeniería de proteínas, el de las sondas de hibridación y el de la terapia génica y celular, entre otros (Moreno, 1996; Luque y Herráez, 2012).

Los métodos de secuenciación, tanto químicos como enzimáticos, consiguieron definir secuencias concretas de ADN. Estos métodos utilizan fragmentos del ADN original escindidos por enzimas de restricción, el marcaje del ADN de forma radiactiva o química, mediante compuestos fluorescentes y el empleo de métodos electroforéticos. La muestra de ADN para la secuenciación, previa purificación (eliminación del ADN contaminante, reactivos, cebadores, nucleótidos restantes de la PCR,…), procede generalmente de la clonación celular, de la amplificación por PCR o de la digestión controlada por un enzima de restricción de un genoma, de un cromosoma, o de otro fragmento de ADN. La secuenciación del ARN es en general más difícil que la del ADN, entre otras causas por su menor estabilidad. La secuenciación puede realizarse directamente o por deducción a partir de la secuencia del ADN, o también de la síntesis de un cADN generado desde el ARN de interés. El planteamiento es análogo al de la secuenciación química del ADN (Luque y Herráez, 2012).

El PGH se ha estudiado a través de dos métodos de estudios independientes, pero relacionados y ambos esenciales, el primero, el de la secuenciación, en el que se trata de determinar la posición y la distancia de todos los nucleótidos del genoma y el segundo, el de la cartografía o mapeo genético, o estudio mediante mapas de ligamiento humano, que consiste en localizar los genes en cada uno de los 23 pares de cromosomas del ser humano. Conocer la secuencia completa del genoma humano tiene una gran relevancia en biomedicina y genética clínica, aportando nuevos conocimientos sobre enfermedades poco estudiadas, nuevas medicinas y diagnósticos más fiables y rápidos. Este conocimiento, sin embargo, no nos permite conocer su fenotipo (Moreno, 1996).

La citogenética humana se ha desarrollado con las nuevas técnicas citogenéticas de mejora de la visualización de la metafase, del uso de cultivos celulares, o de la utilización de la colchicina para detener el proceso mitótico. Con estos nuevos métodos técnicos se puede determinar que la dotación cromosómica humana es de 46, XX en mujeres y 46, XY en hombres (46 autosomas y los cromosomas sexuales). Los autosomas se numeran del 1 al 22 ordenados por tamaños decrecientes y dentro del mismo tamaño por la posición del

centrómero. Los cromosomas de tamaño semejante se agrupan en conjuntos denominados A, B, C, D, E, F, G. Los cromosomas sexuales se agrupan según su tamaño donde correspondan. Dado que algunos cromosomas dentro del mismo grupo pueden resultar difíciles de diferenciar, se puede recurrir a la caracterización de los mismos mediante técnicas de bandeo cromosómico. Estas técnicas consisten en el tratamiento de los cromosomas con diferentes productos químicos y su posterior tinción con colorantes, revelándose una serie de bandas exclusivas de cada cromosoma que permiten diferenciar cromosomas entre sí. Las técnicas usadas son: la fluorescencia con mostaza de quinacrina y agentes relacionados, la tinción con Giemsa con diversos pretratamientos, las técnicas especializadas en la detección de heterocromatina constitutiva, la tinción inversa y el uso de la temperatura. También, mediante técnicas apropiadas se ha llegado a conseguir lo que se conoce como "bandeos de alta resolución", aplicados tanto en el caso de bandas G como de bandas R y llegando a obtenerse incluso patrones de 2000 bandas por juego cromosómico haploide en profase media gracias a las técnicas de sincronización de cultivos (Oliva et al., 2004).

Una de las claves del gran avance que ha sufrido la citogenética humana en las últimas décadas es la mejora de la técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia. Gracias a esta técnica, la citogenética clínica en humanos ha dado un gran salto, y se ha hecho mucho más asequible y rápida la determinación de diversas anomalías cromosómicas. Con los resultados de esta técnica podemos determinar en un grado más fiable, el tipo de gametos que formará un individuo y qué sucederá con la anomalía en su descendencia (Luque y Herráez, 2012).

3.1.4. Cariotipos humanos anómalos. Citogenética y cáncer

En el momento del nacimiento de un individuo es posible encontrar alteraciones numéricas, morfológicas, estructurales o funcionales de los cromosomas que pueden manifestarse a lo largo de las distintas etapas de la vida y que se denominan defectos congénitos. Estos defectos pueden tener una base genética o no. Se debe diferenciar entre las anomalías producidas en autosomas y las producidas en los cromosomas sexuales así como las anomalías que se pueden producir en varones o bien en mujeres. Las anomalías autosómicas aparecen en 1 de cada 200 nacimientos vivos aproximadamente y suponen entre un 25 y un 30% de los abortos espontáneos. Las anomalías autosómicas numéricas se encuentran sobre todo en trisomías y monosomías, aunque también hay casos de triploidías y tetraploidías. Las trisomías principales son la trisomía del cromosoma 21, también conocida como Síndrome de Down, la trisomía del cromosoma 13, conocida como síndrome de Patau y la trisomía del cromosoma 18, o síndrome de Edwards. Otras trisomías como la del cromosoma 8 ó la del cromosoma 22 se han descrito en muy pocos casos con características de retraso mental y/o malformaciones craneofaciales. En cuanto a las monosomías, su frecuencia es altamente reducida en la población debido a su gran tasa de letalidad. Entre las anomalías autosómicas estructurales se incluyen las deleciones, como en el síndrome del maullido de gato, que se trata de una deleción de la mitad del brazo corto del cromosoma 5; otras deleciones son las del brazo corto del cromosoma 18, el síndrome de boca de carpa, que se trata de una deleción del brazo largo del cromosoma 18, la deleción del cromosoma 21, conocida también como "síndrome I de la deleción del grupo G" y presenta el conocido fenotipo antimongólico, la deleción del cromosoma 22, que se trata de un caso similar al anterior, conocido también como "síndrome II de la deleción del grupo G". Otras alteraciones autosómicas estructurales son las translocaciones e inversiones, que se han detectado en muchos cromosomas sin que tengan gran repercusión, existiendo la posibilidad de que sean heredables; los estudios que se han hecho en relación a estas anomalías revelan que la frecuencia que tienen es muy baja siendo de un 0,174% para los tipos de translocaciones y aproximadamente de un 0,015% para las inversiones. En varones destaca el síndrome de Klinefelter, con cariotipo generalmente 47,XXY, pero también con XXXY, XXXXY, etc; también se detecta el síndrome duplo Y, generalmente se trata de individuos XYY, pero también XYYY e incluso XYYYY; otra anomalía asociada a varones es el síndrome del X-frágil, también conocido como síndrome de Martin-Bell que después del síndrome de Down es la causa más frecuente de retraso mental asociado a anomalías cromosómicas. En mujeres se detecta el síndrome de Turner en el que se presenta un cariotipo 45,X0 y un fenotipo con infantilismo sexual, siendo normalmente estériles; el triplo X, generalmente con cariotipo 47,XXX, pero también XXXX y XXXXX. Algunas anomalías pueden llegar a suponer la inviabilidad del feto. Un 50% de los abortos espontáneos se produce por la presencia de anomalías cromosómicas; de estos, el 52% se debe a trisomías, un 18% a cariotipos 45,X0, en torno a un 15% se deben a triploidías, un 5% a tetraploidías y el resto se tratan de casos de anomalías cromosómicas estructurales (Oliva et al., 2004; Luque y Herráez, 2012).

Se ha demostrado, principalmente mediante la utilización de técnicas como la hibridación fluorescente *in situ* (FISH), la presencia de anomalías cromosómicas en neoplasias, en relación con el funcionamiento de sus elementos represores o inductores de la expresión de oncogenes. Además, se han obtenido datos de investigación que indican una mayor frecuencia de translocaciones en linfomas y leucemias, siendo menos frecuentes las trisomías; mientras que en el caso de los carcinomas, son mucho más frecuentes las deleciones y menos frecuentes las inversiones. Algunos ejemplos más concretos son la leucemia mieloide crónica, que se trata de una deleción del cromosoma 22 aunque también se han visto casos de translocaciones con este cromosoma implicado; las leucemias agudas presentan en un 50% de los casos, anomalías cromosómicas de tipo aneuploidia en células de la médula ósea; en los linfomas, se presentan translocaciones (entre el 8 y el 14% en el caso del linfoma de Burkitt); en el caso del retinoblastoma se ha observado la deleción en el cromosoma 13 y la pérdida o deleción del cromosoma 22 en meningiomas, entre otros (Oliva et al., 2004).

Las enfermedades hereditarias son un conjunto de enfermedades genéticas caracterizadas por transmitirse de generación en generación, y que se suelen manifestar en la infancia. No deben confundirse ni con enfermedades congénitas, que son aquellas que se adquieren con el nacimiento y se manifiestan desde el mismo, pudiendo producirse por un trastorno durante el desarrollo embrionario o durante el parto, ni tampoco con enfermedades genéticas, que son producidas por alteraciones en el ADN, pero que no tienen por qué haberse adquirido de los progenitores, como ocurre en la mayoría de los cánceres. Las enfermedades hereditarias se pueden clasificar en enfermedades monogénicas o mendelianas, enfermedades cromosómicas y enfermedades mitocondriales. Las enfermedades monogénicas son producidas por la mutación o alteración en la secuencia de ADN de un solo gen; se conocen más de 6.000 enfermedades hereditarias monogénicas, con una prevalencia de un caso por cada 200 nacimientos. Son enfermedades autosómicas recesivas, en las que para que la enfermedad se manifieste se necesitan dos copias del gen mutado en el genoma de la persona afectada, cuyos padres normalmente no padecen la enfermedad, pero portan cada uno una sola copia del gen mutado, por lo que pueden transmitirlo a la descendencia. La probabilidad de tener un hijo afectado por una enfermedad autosómica recesiva entre dos personas portadoras de una sola copia del gen mutado que no manifiestan la enfermedad es de un 25%; en cambio, son enfermedades autosómicas dominantes cuando sólo se necesita una copia mutada del gen para que la persona esté afectada, normalmente uno de los dos progenitores de una persona afectada padece la enfermedad y estos progenitores tienen un 50% de probabilidades de transmitir el gen mutado a su descendencia, que padecerá la enfermedad. La enfermedad puede ir ligada a cromosoma X, cuando el gen mutado se localiza en dicho cromosoma. Algunas enfermedades monogénicas son: la anemia falciforme (cromosoma 11 y autosómica recesiva), la fibrosis quística (cromosoma 7, principalmente y autosómica recesiva), la fenilcetonuria (cromosoma 12, básicamente y autosómica recesiva), la enfermedad de Batten (cromosoma 16 y autosómica recesiva), la hemocromatosis (cromosoma 6, la forma clásica y autosómica recesiva), deficiencia de alfa-1-antitripsina (cromosoma 14 y autosómica recesiva), la enfermedad de Huntington (cromosoma 4 y autosómica dominante, la enfermedad de Marfan (cromosoma 15, básicamente y autosómica dominante), la distrofia muscular de Duchenne (cromosoma X y recesiva), el síndrome del cromosoma X frágil (cromosoma X y recesiva), la hemofilia A (cromosoma X y recesiva). Las enfermedades cromosómicas son debidas a alteraciones en la estructura de los cromosomas, como pérdida o deleción cromosómica, aumento del número de cromosomas o translocaciones cromosómicas. Algunos tipos importantes de enfermedades cromosómicas se pueden detectar en el examen microscópico (Oliva et al., 2004).

Las enfermedades mitocondriales son relativamente infrecuentes, siendo causadas por deleciones o mutaciones puntuales del ADN mitocondrial (ADNmt), no cromosómico, pudiendo alterar o provocar la pérdida de la fosforilación oxidativa. En los últimos años se han demostrado que más de 20 trastornos hereditarios resultan de las mutaciones en el ADN mitocondrial (por ej. Síndrome de Alpers, síndromes hepatocerebrales infantiles, la oftalmoplejía externa progresiva, la ataxia neuropática, entre otras). Dado que las mitocondrias provienen sólo del óvulo son heredadas exclusivamente de la madre (Oliva et al., 2004; Copeland, 2012).

En base a estas alteraciones, el ADN se está utilizando en la actualidad como terapia génica. La administración del ADN como medicamento puede, al menos teóricamente, corregir las enfermedades génicas (tanto las alteraciones monogénicas como las cromosómicas), las enfermedades multifactoriales y enlentecer la progresión de tumores, además de ayudar a prevenir infecciones virales y a detener las enfermedades neurodegenerativas. En la herencia

humana es importante también tener en cuenta las mutaciones. Las mutaciones pueden clasificarse de acuerdo al tipo de tejidos donde se producen (somáticas y germinales), según el nivel de afectación (génicas o puntuales, sustituciones de bases, transiciones y transversiones), según la alteración de la funcionalidad de las proteínas (silenciosas, neutras, de sentido equivocado, de cambio de pauta de lectura y sin sentido); también pueden clasificarse teniendo en cuenta el mecanismo productor, es decir por adición o pérdida de alguna base (inserciones y delecciones), en base al grado de afectación cromosómica (micro o macromutaciones, estructurales o numéricas), por el efecto fenotípico producido (morfológicas, nutritivas o bioquímicas, letales o beneficiosas, y de resistencia) y también según su forma de producción (espontáneas o inducidas). En cuanto a su magnitud, las mutaciones pueden clasificarse en genómicas, cromosómicas y génicas (Oliva et al., 2004).

3.1.5. La terapia génica

La Ingeniería Genética surge como principal área derivada de la Biología Molecular, y se fundamenta en la tecnología de la manipulación y transferencia de ADN de un organismo a otro que posibilita la creación de nuevas especies, la corrección de defectos genéticos y la fabricación de numerosos compuestos. La Ingeniería Genética se inicia con la producción del primer organismo recombinando partes de su ADN (Boyer y Cohen, 1973). En 1997 se clona el primer mamífero, la Oveja Dolly (Wilmut, 1997).

Un elemento muy a tener en cuenta en la Genética Médica es el de la recombinación génica. La recombinación es el mecanismo por el que se produce el intercambio de segmentos de material genético de ADN o ARN entre dos moléculas. Este proceso en células eucariotas generalmente se produce durante la meiosis y, en ocasiones durante la mitosis, como entrecruzamiento o sobrecruzamiento cromosómico entre los cromosomas apareados. Como resultado se puede observar la presencia en los descendientes de combinaciones de alelos distintas a las presentes en los padres debido a la recombinación y segregación independiente de los cromosomas que ocurre durante la meiosis (Moreno, 1996). En biología molecular, “recombinación” se refiere a la recombinación artificial y deliberada de fragmentos de ADN distintos, a menudo de diferentes organismos, creándose el ADN recombinante (Oliva et al, 2004; Luque y Herráez, 2012).

Por otra parte, es importante destacar, en esta pequeña revisión, recordar que las células normales precisan de estímulos mitogénicos para pasar de un estado quiescente al estado de proliferación activo y que cuando se lesionan o envejecen, mueren por apoptosis, mientras que las células cancerosas presentan cierta independencia a la estimulación externa y también evitan la apoptosis. Muchos tumores pueden ser el resultado de una multitud de pasos encadenados, de los que una alteración mutagénica no reparada del ADN podría ser el primer paso; las alteraciones resultantes hacen que las células inicien un proceso de proliferación descontrolada e invadan los distintos tejidos normales. El desarrollo de un tumor maligno requiere de múltiples transformaciones genéticas encadenadas y con estas modificaciones se reduce progresivamente la capacidad de adaptación y respuesta de las células al mecanismo regulador normal del ciclo. Los genes que participan en la carcinogénesis resultan de la transformación de los genes normalmente implicados tanto en el control del ciclo celular, como en la reparación de daños en el ADN y en la adherencia entre células adyacentes. Para que la célula se transforme en neoplásica se requieren, como mínimo, 2 mutaciones, una en un gen supresor de tumores y otra en un protooncogén, dando lugar a un oncogén (Bartek et al., 1999).

Los errores en la mitosis son bastante poco frecuentes, pero pueden ser especialmente peligrosos para el organismo, porque el futuro descendiente de la célula madre defectuosa mantendrá la misma anomalía. Un cromosoma puede no separarse durante la anafase. Este fenómeno se denomina "no-disyunción". Si esto ocurre, una célula hija recibirá dos cromosomas hermanos y la otra se quedará sin ninguno. Esto da lugar a que una célula tenga tres cromosomas que codifiquen, una condición conocida como trisomía, y la otra célula, que solamente tiene un cromosoma, tendrá monosomía. Estas células se consideran aneuploides, y la aneuploidía puede causar inestabilidad genética, un hecho frecuente en el cáncer. La mitosis es un proceso complejo y traumático, con cambios celulares bruscos, algunos orgánulos desaparecen, otros se regeneran y los microtúbulos traccionan constantemente a los cromosomas. Por ello, un brazo del cromosoma puede fragmentarse, causando deleción, o puede incorporarse incorrectamente a otro cromosoma no homólogo, causando translocación, o puede integrarse de nuevo al cromosoma original, pero en una orientación inversa, causando inversión. También se puede tratar erróneamente como un cromosoma separado, causando

duplicación cromosómica. Si se detectan estos errores en los puntos de control del ciclo celular, se paraliza la progresión célular y se activan los mecanismos reparadores. Si estos mecanismos son inadecuados se pueden producir desde anomalías imperceptibles y/o silentes, hasta carcinogénesis o incluso la muerte del organismo (Draviam, 2004).

La meiosis es de crucial importancia en los ciclos vitales, ya que en ella hay una reducción del número de cromosomas a la mitad que permite que en la fecundación se mantenga el número de cromosomas de la especie. También hay una recombinación de información genética, que es heredada del padre y la madre, de modo que el apareamiento de los homólogos y el *crossing-over* resultante permite el intercambio de información genética, heredando el individuo generado información genética única y nueva, y no un cromosoma íntegro de uno de sus progenitores. Otra característica importante en la significación de la meiosis para la reproducción sexual, es la segregación al azar de cromosomas maternos y paternos durante la anafase I y II, hecho que contribuye al aumento de la variabilidad y diversidad genética (Oliva et al., 2004).

Otro proceso útil en la comprensión de la terapia génica es la de la hibridación. Ésta está basada en el proceso de renaturalización de dos cadenas sencillas de ADN, previamente desnaturalizadas mediante agentes físicos o químicos, pudiendo dar lugar a estructuras de doble hebra de gran estabilidad, pudiendo ser híbridos ADN-ADN, ARN-ARN (ambos homodúplex) o híbridos ADN-ARN (heterodúplex). Para que la hibridación permita identificar en un genoma u otra muestra de ácido nucleico, una secuencia particular, se requieren dos elementos básicos, el primero es una secuencia diana de la muestra de ácido nucleico, el segundo elemento necesario es la presencia de un fragmento corto de ácido nucleico, llamado sonda (de secuencia conocida y complementaria a la secuencia diana); esta sonda es marcada mediante radiactividad, tinción, fluorescencia, u otros marcadores para su correcta detección. Hay distintos grupos de métodos de ensayos de hibridación, la hibridación en fase líquida, la hibridación en soporte sólido, que puede ser "*dot-blot*" y "*slot-blot*", la hibridación de *southern* o "*southern blot*" y la hibridación *northern* o "*northern blot*". La hibridación en fase líquida está prácticamente en desuso. La hibridación en soporte sólido es más simple y versátil, aunque es más lenta y menos eficiente, además permite procesar varias muestras simultáneamente y facilita el control de la hibridación. En la hibridación "dot-blot" la muestra se aplica gota a gota, en la "slot blot" en manchas alargadas sobre un filtro de nylon o nitrocelulosa, que absorben las moléculas de ácido nucleico y proteína. Se utilizan gran variedad de métodos para obtener sondas de hibridación, tanto de ADN (en hebra doble y hebra sencilla) como de ARN. La sonda siempre ha de encontrarse en forma de hebra sencilla, por lo que las de doble hebra deben desnaturalizarse (Oliva et al., 2004; Nelson y Cox, 2006; Luque y Herráez, 2012).

3.2. Desarrollo de las técnicas de reproducción asistida (TRA)

3.2.1. La fertilidad y la infertilidad

La "Reproducción Asistida" (o "Procreática") se puede conceptualizar, como una "asistencia" al proceso natural de reproducción y se podría considerar la infertilidad como una dolencia crónica, incurable muchas veces en sus causas, pero controlable en sus efectos. Hoy se reserva el término esterilidad a las parejas "estériles" iatrogénicamente, el término infertilidad para aquellas que jamás concibieron e hipofertilidad para aquellas que tienen dificultades para concebir, o para conseguir llevar el embarazo a su término (Núñez-Cubero, 2004). Se puede entender por TRA al conjunto de métodos biomédicos que conducen a facilitar, o sustituir a los procesos biológicos naturales que se desarrollan durante la procreación humana, como la deposición del semen en la vagina, la progresión de los espermatozoides a través de las vías genitales femeninas, la capacitación del espermatozoide una vez eyaculado, la fertilización del óvulo por el espermatozoide, etc., que pretende ayudar o sustituir en parte una función generativa deteriorada o inexistente (subfertilidad o infertilidad) (Galván, 2003). Las TRA eran antiguamente conocidas como técnicas de reproducción artificial**,** pero es más acertado considerarlas como técnicas para la asistencia a parejas con problemas causantes de subfertilidad o infertilidad. Asimismo se puede entender la TRA, como cualquier manipulación de los elementos reproductores humanos, sean células germinales, gametos, cigotos o embriones, con el fin de conseguir la procreación por medios asistidos o no naturales.

El progreso de la investigación ha conmocionado las condiciones y el contenido de las decisiones médicas, también en el tema de la reproducción. Se han producido según Jean Bernard, dos grandes revoluciones: la biológica, y la terapéutica, que han permitido al hombre

adquirir un cierto dominio sobre la procreación, la herencia y el cerebro. En esta revolución biológica son muy importantes, en primer lugar, la terapia génica, en la que se incluyen la inserción, la modificación y la cirugía génicas y en segundo lugar, los avances en la reproducción, incluyendo la fertilización "in vitro" en todas sus modalidades, y la clonación de mamíferos, a partir de una célula germinal, de un cigoto, de un blastómero, de un embrión, o de una célula adulta. Al mismo tiempo, el desarrollo de la tecnología ha permitido dar aplicabilidad a los resultados de la investigación científica. Podríamos decir que los tres éxitos tecnológicos más relevantes del final del segundo milenio son: la procreática con el desarrollo de TRA, la genética y la posibilidad de recombinación del ADN, abriendo las puertas a la terapia génica y a los organismos genéticamente modificados y la clonación nuclear, a partir de una célula adulta, permitiendo la terapia mediante SCs, llamada clonación terapéutica o MR. Esta revolución científica y tecnológica está sembrando dudas y generando tanto asombro y esperanza como incertidumbre y temor ante este nuevo, tremendo y desafiante poder alcanzado (Núñez-Cubero, 2004).

La ciencia, la técnica y los cambios sociales, incluyendo en éstos últimos, la autonomía del paciente y la sociedad del bienestar, han configurado la revolución en la reproducción, tanto en la limitación del número de hijos, evitando los embarazos no deseados, como favoreciendo la obtención de los hijos deseados. Pero además, las nuevas tecnologías han ayudado a conseguir embarazos imposibles en un principio por la presencia de patologías en los progenitores. Tradicionalmente en las distintas civilizaciones y culturas, el hecho de no tener hijos era interpretado como un castigo divino y motivo de repudio de la mujer afectada. El proyecto personal, la función social y el llamado "designio natural" de la mujer era la procreación, por lo que las palabras infertilidad o esterilidad, eran como un estigma acusador y de incapacidad o minusvalía para dicha mujer (Riaño y Núñez-Cubero, 2004). La infertilidad actualmente se la interpreta bajo tres perspectivas principales, la primera como dolencia o condición (desde un punto de vista biomédico, en cuanto afecta el pleno funcionamiento orgánico de la mujer), la segunda como incapacidad o deficiencia (desde un punto de vista psico-social, en cuanto hace inviable la realización de una función que es común a otros de la misma especie) y la tercera como limitación o circunstancia (desde un punto de vista filosófico, en cuanto obliga a la persona a confrontarse con su propia finitud) (Núñez-Cubero,2004).

Otra de las consecuencias del cambio social y del deseo de liberización de los ciudadanos, ha repercutido en un aumento de la infertilidad conyugal debido a varios factores concurrentes: el primero de estos factores se refiere a las situaciones de stress y a la falta de coordinación de los horarios laborales de la pareja; el segundo debido al aumento de las enfermedades de transmisión sexual, con exacerbaciones de las ya conocidas, y sobre todo, de la aparición de nuevos procesos virales, tales como citomegalovirus, virus del papiloma humano, virus del herpes simple, virus de la inmunodeficiencia adquirida, entre otros, algunos de ellos con carácter oncogénico; el tercero por el efecto secundario de los anticonceptivos, tanto anovulatorios orales, muchas veces tomados inadecuadamente, como dispositivos intrauterinos con o sin cobre u hormonas, que llegan a provocar reacciones endometriales e incluso miometriales; en cuarto lugar debido a las complicaciones de los abortos provocados y los legrados subsiguientes y por último, el retraso de la edad de los cónyuges, especialmente de la mujer, a la primera gestación, por encontrarse esta mujer inmersa en un mundo laboral complejo, competitivo y muy exigente. En España, la cifra de infertilidad se está viendo incrementada por el aumento de la problemática del factor masculino (alteración de los espermatozoides tanto en cantidad, oligozoospermia y azoospermia, como en calidad, astenospermia), que ha ido aumentando durante los últimos 7 años. En cuanto al factor femenino debe presentar integridad morfológica y funcional (hormonal e inmunológica). Se calcula que un 15% de las mujeres entre 20 a 37 años acuden a consulta por hipo e infertilidad. En el mundo hay entre 35 y 70 millones de parejas infértiles; en España, más de medio millón de parejas con un incremento anual de 16.000 casos. A estos datos se añaden las 70.000 vasectomías realizadas cada año en nuestro país, como método de esterilización. Por otra parte, hay que tener en cuenta que la eficiencia de la reproducción humana no es muy alta, puesto que una pareja en edad fértil, sana, con relaciones sexuales regulares y sin medidas anticonceptivas tiene un porcentaje de fertilidad normal máxima de un 40% (un 10% se pierde imperceptiblemente en la menstruación, abortos muy prematuros, los fallos de implantación no detectados representan alrededor de un 20% y un 10% se pierde como aborto clínico). Esto significa que nueve de cada diez parejas que lo intentan, quedan embarazadas durante el primer año. La tasa efectiva de fertilidad por ciclo es de un 20-22% y se considera que aproximadamente un 10% de la población en edad reproductiva es infértil (la tasa de fertilidad posterior a los 35 años es de un 20%, para pasar a ser del 15% después de los 40 años) (Núñez-Cubero, 2004).

La pareja infértil es aquella que después de un año de relaciones sexuales frecuentes (2-4 por semana), no ha logrado el embarazo. Las causas de la infertilidad son: de origen masculino en un 33% (por alteraciones de la espermiogénesis, por obstrucción del deferente y por otras causas; se ha descrito en estos últimos años un deterioro progresivo de la calidad del semen, con una disminución importante de la concentración espermática), de origen femenino en un 30% (por fallo ovárico orgánico o funcional, cada vez más acentuado y en mujeres más jóvenes por obstrucción tubárica, y por otras causas, como útero bicorne, útero de Asherman, síndrome adherencial, etc…), de origen masculino y femenino en un 20% (de causa compartida de los dos cónyuges, incluso siendo cada uno individualmente fértiles), y por último de origen idiopático, que representa un 15-20% de las causas. La etiología de la infertilidad es muy variada: infecciosa, genética, tóxica, congénita, inmunológica, hormonal y mecánica, además de las causas desconocidas (Núñez-Cubero, 2004).

Además de la infertilidad, otras demandas de las TRA vienen producidas por la pérdida de confianza en los tratamientos clásicos y a la impaciencia y búsqueda de resultados inmediatos, pero también por la posibilidad que ofrecen estas técnicas de un diagnóstico pre-implantatorio (en caso de presentar antecedentes de enfermedad hereditaria o familiar), al deseo genésico de solteras, separadas, viudas y homosexuales, al deseo de retrasar la primera gestación (cediendo los gametos previamente para congelación, “programación gestacional”), al deseo genésico tras tratamientos quimioterápicos y también debido a esterilizaciones previas, y por último, para la selección de gametos en portadores de VIH (Buira et al., 2002), No es infrecuente la demanda de una asistencia a la reproducción sin una clara indicación médica, que viene marcada bien por la claudicación del profesional a la angustia de los solicitantes, o bien en respuesta al “mercado de la oferta y la demanda”, e incluso a un interés profesional lucrativo. Por último señalar la peligrosa dinámica en la reiteración de las técnicas más allá de un límite razonable, rayando en el “encarnizamiento u obstinación reproductiva”, ante la ausencia de un éxito esperado.

3.2.2. Aspectos médicos de las TRA

El objetivo de la TRA es el de maximizar las posibilidades de fertilización y de embarazos viables. La culminación de estas técnicas y su aceptación en la sociedad vino marcado por el nacimiento de Louise Brown, el primer “bebé probeta” del mundo, resultado de un embarazo a término con feto vivo por fertilización “*in vitro*” y trasplante de embrión (FIV-TE).

Las TRA se pueden clasificar según su grado de complejidad (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de las TRA

Técnicas de baja complejidad **IO**: Inducción a la ovulación **EO**: Estimulación de la ovulación
Técnicas de mediana complejidad **IA**: La inseminación artificial. **IAC**: La inseminación artificial homóloga o conyugal y **IAD**: La inseminación artificial heteróloga o de donante. La tasa de concepción por ciclo menstrual con IA C/D es del 15-20%.
Técnicas de alta complejidad **FIV**: Es la fertilización "in vitro". Se realiza por micromanipulación mediante co-cultivo o por eclosión asistida por medios mecánicos, químicos o láser. La tasa de concepción por ciclo menstrual con esta técnica es del 15-20%. **FIV-TE**: Es la fertilización "in vitro" y posterior trasplante de embrión. La FIV-TE puede ser homóloga o conyugal y heteróloga. Tanto la FIV como la FIV-TE pueden ser de donante, tanto de gameto masculino como femenino. La RIV-TE precisa de los siguientes pasos: de la estimulación ovárica controlada, de la captación de ovocitos, de la capacitación espermática, de la inseminación *in vitro*, y último, de la transferencia embrionaria. **TE**: La transferencia se realiza con embriones, congelados en ciclos anteriores, previa descongelación de los mismos (pueden ser de la pareja o donados). El trasplante de embrión suele hacerse hacia el 5º día, al iniciarse la fase de blastocisto, puede consistir en una simple transferencia del embrión (generalmente varios, con un número óptimo de 3) o por micromanipulación, tratando el trofoblasto para favorecer la implantación del embrión, técnica denominada "hatching" del blastocisto o "implantación asistida" (SAH). **GIFT**: La "Gamete Intrafallopian Transfer". Es una variante de la FIV. Transferencia de ambos gametos en el tercio externo de la trompa, reproduciendo la fisiología normal de la fecundación. La tasa de concepción por ciclo menstrual es del 25-30%. **ZIFT**: La transferencia del cigoto, al tercio externo de la trompa **TET**: La transferencia intratubárica de embriones **ICSI**: Es la inyección intracitoplasmática de espermatozoides. Se trata de una técnica que ha recibido el nombre de "fecundación asistida". Los espermatozoides se pueden obtener por microaspirado del epidídimo (MESA), por microaspirado testicular (TESE), por inyección intracitoplasmática de espermátides redondas (ROSI) y por inyección intracitoplasmática de espermátides alargadas (·ELSI).
Otras técnicas **Crioconservación o criopreservación embrionaria**: Técnica con la que se puede aplazar la transferencia embrionaria. La tasa de supervivencia de los embriones congelados oscila entre el 60-80% y depende de la calidad de los embriones (sólo un 10% son transferibles). **DGP:** Diagnóstico embrionario preimplantatorio, es una técnica para la detección precoz y prevención de las enfermedades génicas. **"Maternidad Subrogada"**: es una maternidad realizada con *madres de alquiler*, según la cual el embarazo es llevado a cabo por otra mujer, ajena a la pareja. **Clonación por gemelación** **Clonación por transferencia nuclear (TN)** **Partenogénesis**: implantación en un óvulo con número haploide de cromosomas de otro núcleo haploide o por estimulación del núcleo del óvulo para duplicar el número de cromosomas).

Las TRA también pueden clasificarse según la etiología. Dependiendo de la localización de la patología son de elección prioritaria unas determinadas TRA (Tabla 2).

Tabla 2. Tipo de técnica indicada según etiología

Etiología	**Indicación**
Ovario	IO EO GIFT FIV
Espermatozoide	IA FIV ICSI
Cuello uterino	IA FIV
Endometrio	IO EO GIFT FIV
Trompas de Falopio	FIV

La IA es el depósito de semen en el tracto genital femenino de forma no natural, con la finalidad de conseguir la gestación. Puede considerarse como un paso intermedio de asistencia a la reproducción y con las siguientes posibilidades técnicas: cérvico-uterina, intrauterina o intratubárica. La IA puede realizarse con semen eyaculado, o con espermátidas. Las técnicas "extrauterinas" permiten la manipulación y modificación de los genes de los gametos y del embrión, y realizar una terapia génica, tanto para curar una enfermedad hereditaria de causa genética, como para la realización del sueño de conseguir un hijo con unas características determinadas, elegidas por modificación génica, o "bebés a la carta". Esta posibilidad se hace realidad, asociando la FIV-TE, con la recombinación genética, e incluso con la transferencia nuclear (clonación) (Buira et al., 2002).

Todas estas técnicas requieren pautas de tratamiento de cierta complejidad, como son la selección de las mujeres según la causa de su patología, la necesidad de la utilización de protocolos de estimulación ovárica con menotropinas (clomifeno; HMG-HCG; FSH purificada y FSH recombinante; LH recombinante...), el control ecográfico del ovario, la valoración del estradiol sérico pre-ovulatorio, la capacitación del semen previa recolección mediante diversas técnicas, la punción abdominal o vaginal para la aspiración de los óvulos y por último la preparación del útero con progesterona. Todos estos tratamientos no están exentos de riesgos, pudiéndose presentar riesgos inmediatos (el síndrome de hiperestimulación ovárica, la aspiración del óvulo y los embarazos múltiples), pero también riesgos a largo término (patologías ováricas o mamarias, todavía no bien evaluadas) (Núñez-Cubero, 2004)

Una valoración de estas técnicas, tiene que tener en cuenta el número de óvulos y de embriones necesarios, las técnicas de inseminación y de implantación, de la calidad del embrión y del medio uterino y de la preparación uterina, además de los ciclos iniciados para la terapia, el número de punciones foliculares, o la transferencia de embriones y también, sobre todo, debe tener presente los embarazos clínicos y el número de niños nacidos vivos, objetivo final de estas técnicas (Núñez-Cubero, 2004).

3.2.3. Diagnósticos preconcepcional y preimplantacional

Los diagnósticos preconcepcional, preimplantatorio y prenatal son métodos diagnósticos que pretenden la detección precoz de enfermedades hereditarias. Si el diagnóstico se realiza previamente a la fecundación sobre ovocitos mediante análisis citogenético molecular del primer corpúsculo polar recibe el nombre diagnóstico preconcepcional y si se produce sobre los embriones tras la fecundación y previamente a su implantación uterina se le denomina diagnóstico preimplantatorio. El diagnóstico prenatal es el que se efectúa después de la implantación y antes del nacimiento. La ventaja del primer tipo de diagnóstico es que presenta mayor aceptabilidad ética, aunque hay casos en los que no proporciona completa seguridad con relación a determinadas patologías (De Wert et al., 2012).

3.3. Desarrollo de la terapia celular (TC) y de la medicina regenerativa (MR)

La TC se puede definir como el trasplante de células vivas a un organismo con el propósito de reparar un tejido o restablecer funciones perdidas. Por su parte, la MR se puede describir como un área multidisciplinar emergente que busca el mantenimiento, la mejora o la restauración de la función de células, tejidos y órganos, mediante la aplicación de métodos relacionados principalmente con la TC y la ingeniería tisular (Ruiz Romero et al., 2008).

La TC junto con la MR, son disciplinas emergentes, que ofrecen alternativas terapéuticas en enfermedades susceptibles, que no poseen tratamientos en la actualidad o bien no son efectivos. Dentro de este grupo de enfermedades susceptibles se encuentran patologías con un alto índice de prevalencia en los países desarrollados, debidas principalmente al notable incremento tanto de la esperanza de vida de su población, como de las enfermedades neurodegenerativas, enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular o la diabetes, y que requieren tratamientos más eficaces. Los trasplantes representan un campo dinámico de la medicina, aunque presentan varios problemas y limitaciones, como la escasez en el número de donación de órganos y tejidos y el posible rechazo inmune frente al órgano trasplantado. Estos inconvenientes restrictivos inducen a plantear el desarrollo de distintas alternativas, como la utilización de órganos artificiales y la TC y MR. La TC y la MR pretenden proporcionar elementos terapéuticos capaces de producir la regeneración de estos órganos y tejidos dañados. A pesar de las expectativas generadas, estas terapias se deben proponer con una prudente cautela y una adecuada objetividad de sus posibilidades reales. La incertidumbre en sus resultados no exime de responsabilidad en su desarrollo proyectivo. En este apartado ofrecemos una revisión de la situación actual, tanto del grado de desarrollo de la investigación, como de las tecnologías aplicadas en estas áreas (De Wert et al., 2007; Ruiz Romero et al., 2008).

Las células utilizadas en TC y MR son las SCs, empleadas como agentes terapéuticos gracias a su capacidad para diferenciarse en células específicas necesarias para la reparación de grupos de células o de tejidos que han sufrido algún daño o deterioro. El empleo de estas células puede realizarse mediante distintas estrategias: la implantación directa de SCs para la construcción de nuevas estructuras, la implantación de SCs pretratadas para que sigan una línea de diferenciación concreta y la estimulación de células endógenas para que ellas mismas puedan sustituir las estructuras dañadas (Brockes y Kumar, 2005).

Las SCs tienen múltiples aplicaciones en la TC y MR. El cultivo de SCs pluripotentes (PSCs) dan lugar a numerosas células y tejidos, que pueden utilizarse en la identificación de pruebas y dianas terapéuticas, en las pruebas de toxicidad, en el estudio de la diferenciación celular, en la comprensión, prevención y tratamiento de los defectos de nacimiento, en la TC y MR de numerosas patologías, en la investigación básica, entre otras (Figura 3).

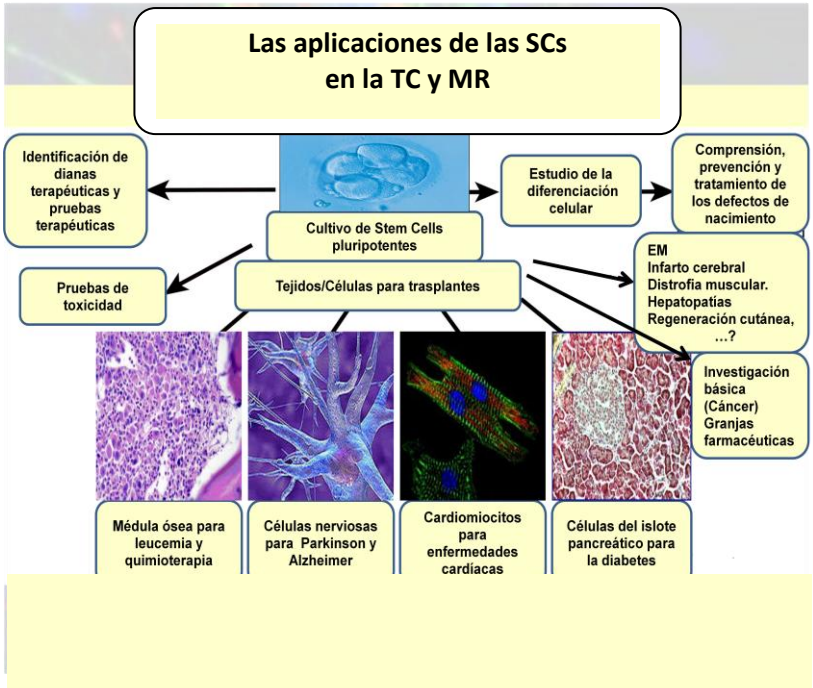


Figura 3. *Las aplicaciones de la investigación con SCs. Abreviaturas: SCs, células troncales; TC, terapia celular; MR, medicina regenerativa; EM, esclerosis múltiple.*

3.3.1. Características y clasificación de las células troncales (SCs)

Las características principales de las SCs son la indiferenciación (son células no especializadas), la autorrenovación (pueden dividirse y multiplicarse en su estado no diferenciado indefinida e ilimitadamente y de producir una copia exacta de sí mismas), y la diferenciación (bajo condiciones fisiológicas o experimentales adecuadas presentan la capacidad de diferenciarse mediante la recepción de señales fisiológicas adecuadas (entre otros factores, la expresión de determinados genes) para dar lugar a células especializadas.

Las SCs según su origen se pueden clasificar en SCs embrionarias (ESCs) (presentes en las primeras etapas del desarrollo del embrión, blastocisto, antes de que se produzca su implantación en el útero), SCs de origen germinal (GSCs) (pueden aislarse a partir de la línea embrionaria de producción de espermatozoides y óvulos), SCs fetales (FSCs) (aparecen en tejidos y órganos fetales con características similares a sus homólogas en tejidos adultos) y SCs adultas (ASCs) (que se encuentran en tejidos u órganos adultos). Las SCs dadas sus características de indiferenciación, autorrenovación y capacidad de diferenciación poseen una gran potencialidad y versatilidad, pudiéndose clasificar en células totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales. Las SCs pueden utilizarse en diversas estrategias terapéuticas (Figura 4).

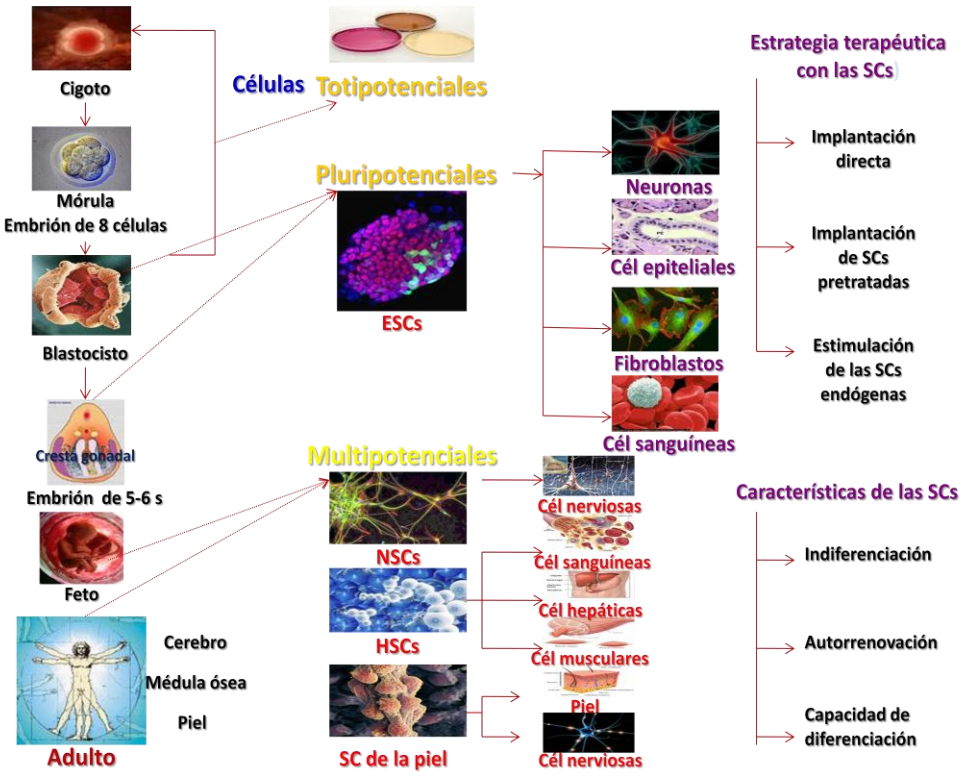


Figura 4. *Origen, tipos, características y estrategias terapéuticas de las SCs. Abreviaturas: SCs, células troncales; ESCs, células troncales embrionarias; NSCs, células troncales neuronales; HSCs, células troncales hematopoyéticas.*

Según la procedencia de las SCs de los distintos tejidos, embrionarios, gonadales, fetales o adultos, proporcionan una serie de ventajas e inconvenientes, muy a tener en cuenta en la TC y MR (Tabla 3).

Tabla 3. Las principales características, ventajas e inconvenientes de los distintos tipos de SCs según procedencia.

Tipo de células	Ventajas	Inconvenientes
ESCs *(proceden de la masa celular interna (MCI) del blastocisto)*	Pluripotentes Aislamiento fácil Cultivo fácil Producción en número suficiente Integración en los tejidos fetales durante el desarrollo	Rechazo inmune • Posibilidad de diferenciarse en tipos celulares inapropiados o generar tumores • Riesgos de contaminación (células de soporte de origen animal…)
GSCs *(proceden de la cresta gonadal)*	• Pluripotentes	• La fuente de la que se obtienen es escasa (cresta gonadal, que en un desarrollo embrionario normal es precursora de los gametos) • *In vivo* pueden desarrollar teratomas embrionarios • Mayor dificultad de aislamiento que las ESCs
FSCs *(proceden de SCs de tejidos fetales: hematopoyéticos, mesenquimales, endoteliales,epiteliales y neurales)*	• Multipotentes • Poseen una mayor potencialidad: • Mayor capacidad de expansión y diferenciación que las ASCs	• Según sea su origen real, presentan la mismas o menores capacidades de diferenciación que las ESCs
ASCs	• Reservorio natural de células de repuesto • Multipotentes • Plasticidad • Tienen mayor potencial de diferenciación que las previas. • No producen reacciones de rechazo inmune • Posibles mecanismos: la transdiferenciación y la fusión • Pueden ser estimuladas por fármacos •	• Son escasas • Difíciles de aislar • Crecimiento lento • Se diferencian mal en cultivo • Difícil manipulación • Difícil producción en cantidades adecuadas para el trasplante • Se comportan de diferente manera según el tejido de procedencia • Acortamiento de los telómeros • Anomalías genéticas previas

3.3.2. La transdiferenciación

La transdiferenciación es la capacidad de diferenciación directa, en presencia de los factores adecuados, de ASCs en células procedentes de linajes embrionarios distintos al linaje del que proviene la SC, sin necesidad de reprogramaciones intermedias con el fin de conseguir el estado celular pluripotencial previo y poder diferenciarse posteriormente.

Varios estudios han demostrado la conversión directa de varias células en distintas células diferenciadas, como por ejemplo en hepatocitos, mediante la expresión ectópica de diferentes factores de transcripción liberados mediante vectores víricos, y actualmente, también mediante virus no integrativos, como adenovirus, o bien por transfección de plásmidos episomales, por el tratamiento celular con proteínas recombinantes mediante factores de reprogramación, y también mediante sistemas basados en transposones y métodos convencionales de liberación de plásmidos. Se ha observado que las células obtenidas por transdiferenciación muestran un perfil expresivo y una función muy similar a la de las células maduras buscadas (Vosough et al., 2011).

Las SCs mesenquimales (MSCs), derivadas de la médula ósea, presentan capacidad de transdiferenciación a tejidos derivados de capas del embrión distintas del mesodermo del que derivan. Estas células son capaces, en condiciones adecuadas, de diferenciarse en células cuyo origen se sitúa en el ectodermo (neuronas y piel) y en el endodermo (hepatocitos, células pulmonares e intestinales) (Ruiz Romero et al., 2008).

La gran plasticidad de las ASCs se muestra en la Figura 5.

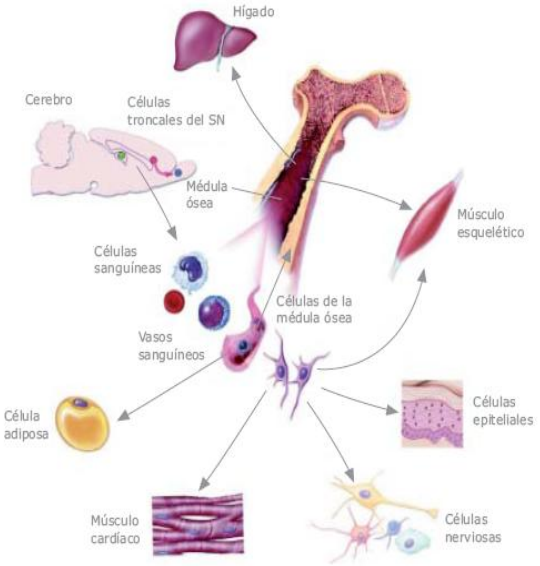


Figura 5. *Plasticidad de las ASCs.*
Fuente: Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions (2001). Nationanl Institutes of Health

Una segunda hipótesis para explicar la plasticidad que presentan las ASCs es que dicha plasticidad se debe a fenómenos de fusión intercelular. Se ha podido demostrar la fusión espontánea *in vitro* de MSCs con progenitores neurales, e *in vivo* su fusión con hepatocitos en el hígado, con neuronas de Purkinje en el cerebro y con células musculares cardíacas en el corazón (Álvarez-Dolado et al., 2003).

Como consecuencia de esta fusión, celular y también nuclear, se forman células con características de las dos y con doble dotación cromosómica (Ruiz Romero et al., 2008).

3.3.3. Las SCs de los distintos tejidos

SCs de la Médula Ósea

Las SCs hematopoyéticas (HSCs), junto a las MSCs, las denominadas Side Population Cells (SPs) y las células progenitoras adultas multipotenciales (MAPCs), se encuentran en la médula ósea y forman parte de las ASCs (Prósper y Verfaille, 2003). La sangre del cordón umbilical ha demostrado también ser una buena fuente de HSCs, pero también tienen aplicación en inmunoterapia, ingeniería tisular y medicina regenerativa (McKenna y Sheth, 2011). La función de este tipo de SCs en el organismo es el mantenimiento y recambio de las células sanguíneas (eritrocitos, plaquetas, macrófagos…) y del sistema inmune (linfocitos, células natural killer).

Una de las características de las HSCs es la presencia de marcadores de superficie típicos, como c-kit, flit-3, Thy-1, CD34, CD45 o CD14. Algunos trabajos han puesto de manifiesto que además de su potencial hematopoyético las HSCs, pueden contribuir a la angiogénesis y a la vasculogénesis. Experimentos *in vitro* e *in* vivo ponen de manifiesto que las células que expresan el marcador de superficie CD34, no sólo son HSCs sino también progenitoras endoteliales (EPCs). Las HSCs podrían ser responsables tanto de la regeneración cardíaca, como de la hepática y de la neural (Prosper, 2002).

Otro tipo de células aisladas en la médula ósea utilizando técnicas de citometría de flujo son las SPs. Las investigaciones señalan que las SPs son capaces de diferenciarse a HSCs y que podrían dar lugar a otros tipos de células especializadas e integrarse en distintos tejidos *in vivo*. Las MAPCs también presentes en la médula ósea se consideran como auténticas células pluripotenciales con una capacidad diferenciadora muy similar a las de las ESCs y capaz de diferenciarse en tejidos procedentes de las tres capas embrionarias. Las MAPCs, expresan niveles altos de CD13 y SSEA-4, al igual que las ESCs y en ellas se detecta la activación de los factores de transcripción Oct-4 y Rex-1, factores necesarios para mantener la célula en estado de proliferación e indiferenciación (Prósper y Verfaille, 2003).

MSCs

Las MSCs son un tipo de ASCs que pueden encontrarse distribuidas en diferentes tejidos *in vivo*, como en médula ósea, piel, músculo, tejido adiposo o sangre periférica. Según su entorno tisular muestran una diferente capacidad de proliferación y diferenciación en tejidos ectodérmicos, mesodérmicos y endodérmicos, e incluso con capacidad de transdiferenciación, así como variable dificultad de aislamiento (Figura 6).

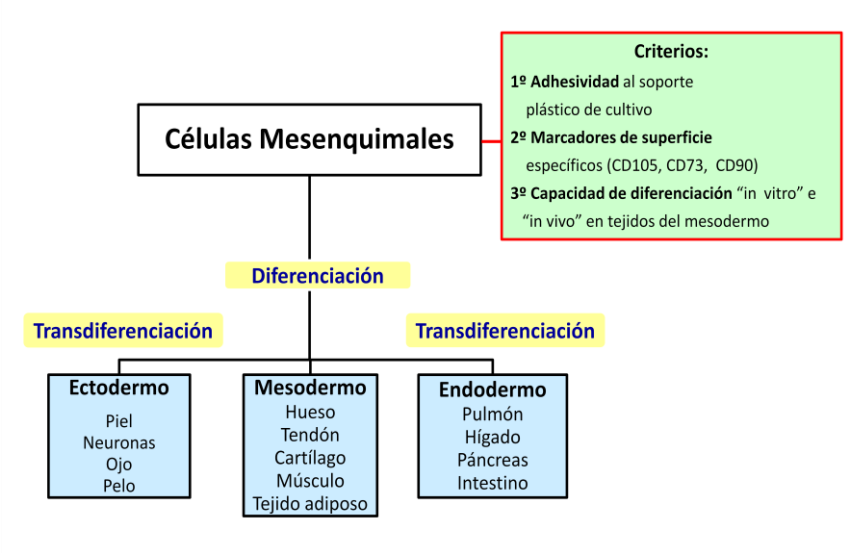


Figura 6. *La diferenciación de MSCs. Adaptada y modificada (Krabbe et al., 2005).*

Los criterios que deben cumplir estas células para ser consideradas como MSCs son, la capacidad para adherirse al soporte plástico cuando son cultivadas *in vitro*, la presencia de marcadores de superficie típicos de células mesenquimales (SH2, SH3, CD29, CD44, CD71,

CD73, CD90, CD105 y CD106) y la ausencia de marcadores característicos de células hematopoyéticas, monocitos, macrófagos o células B, y la capacidad de diferenciación, en condiciones adecuadas, tanto *in vitro como in vivo,* en osteoblastos, adipocitos, condroblastos y mioblastos esqueléticos, tejidos que derivan todos del mesodermo (Manfrini et al., 2013).

Las MSCs derivadas de la médula ósea pueden interactuar con HSCs y con células inmunitarias, mejorar el injerto celular de las HSCs y prevenir el rechazo del SCs injerto contra huésped (Maitra et al., 2004).

SCs hepáticas

Hay órganos con una gran capacidad regenerativa como la médula ósea, el epitelio gastrointestinal y la epidermis y baja en el estado quiescente del hígado adulto, aunque en caso de lesión puede mostrar una capacidad regenerativa moderadamente alta (Schwartz y Verfaillie, 2010).

Como el hígado está localizado en un entorno ambiental muy tóxico, requiere una gran tolerancia frente a continuas exposiciones y agresiones de toxinas, infecciones y tumores y también frente a las alteraciones producidas en las enfermedades víricas, genéticas o inmunológicas (Roskams et al., 2010).

La regeneración hepática (Figura 9) se consigue mediante un trabajo interactivo en red entre células como hepatocitos, macrófagos (células de Kupffer), células ”*pit“ (células natural killer hepáticas)*, células sinusoidales del endotelio, células estrelladas hepáticas, SCs y otras células intra y extrahepáticas, incluyendo células inflamatorias (Fujiyoshi y Ozaki, 2011; Michalopoulos, 2011).

Hay nichos de Scs capaces, por su plasticidad, posibilidad de fusión, ilimitada proliferación y autorrenovación, de diferenciarse a hepatocitos o semejantes a hepatocitos (Banas et al., 2007; Schwartz y Verfaillie, 2010; Trebol et al., 2011; Turner et al., 2011, Christ, 2013).

Dentro del entorno intrahepático, las células ovales son activadas cuando los hepatocitos se encuentran inhibidos por daños químicos y no pueden dividirse (Shafritz et al., 2006). Las células ovales son células con bipotencialidad, capaces de diferenciarse en células del conducto biliar y en hepatocitos (Bird et al., 2008; Gaudio et al., 2009; Souza et al., 2009; Sangan y Tosh, 2010; Schwartz y Verfaillie, 2010).

SCs del músculo

En el cuerpo humano existen tres tipos de músculos, el músculo liso, el músculo esquelético y el músculo cardíaco. En el músculo esquelético se han localizado una población de SCs que reciben el nombre de células satélite, que se encuentran normalmente en estado de latencia y su capacidad de diferenciación es limitada. Otro tipo, son las SCs derivadas del músculo (MDSCs), con una capacidad de proliferación, diferenciación y autorrenovación *in vitro* mayor que las células satélite (Qu-Petersen et al., 2002). En el músculo cardíaco se localizan unas células progenitoras cardíacas, que son multipotenciales y pueden diferenciarse tanto *in vitro* como *in vivo* en cardiomiocitos, células musculares lisas y células endoteliales vasculares. Estas células se implican en el mantenimiento de la homeostasis celular en el miocardio y en procesos de remodelación (Torella et al., 2006; Anversa et al., 2007; Zhao y Huang, 2013).

SCs del Sistema Nervioso

Se han descrito dos zonas principales, responsables de la neurogénesis: La primera es la zona subventricular (ZSV), adyacente a la pared del ventrículo lateral, donde las SCs neurales (NSCs) residen en la porción anterior de la ZSV y migran como neuroblastos a través de la banda migratoria rostral hacia el bulbo olfatorio donde se integran como interneuronas inhibitorias periglomerulares, y la segunda es la zona subgranular del giro dentado del hipocampo (ZSG), donde las SCs neurales se encuentran en la capa subgranular, y proliferan y se diferencian, para luego integrarse en la capa granular donde maduran hasta convertirse en neuronas excitatorias (Galli et al., 2003; Curtis et al., 2007; Zhang et al., 2008; Kernie y Parent, 2010; Ohira, 2011). Además de estas dos regiones, existen evidencias sobre la generación de neuronas en otras aéreas del cerebro adulto, incluyendo neocórtex, amígdala y el hipotálamo, aunque ha habido controversia respecto al carácter neurogénico de estas zonas. Un grupo de investigación del Hospital Universitario Virgen del Rocío y la Universidad de Sevilla, han objetivado SCs en el sistema nervioso periférico, concretamente en el cuerpo carotideo (Pardal et al., 2007). Un tipo de células gliales, los astrocitos, se han propuesto como posibles SCs multipotenciales en el cerebro humano (Doetsch et al., 1999).

SCs de la piel

Las SCs cutáneas se localizan en la epidermis, y son de dos tipos: SCs epidérmicas, que se centran fundamentalmente en la protuberancia del folículo piloso y que se presentan *in vivo* en estado de latencia, excepto cuando se produce un daño en el tejido o son cultivadas *in vitro,* y las células amplificadoras transitorias o TAC que se encuentran distribuidas por la lámina basal, que muestran *in vivo* una tasa de división muy elevada, pero con una menor capacidad de diferenciación, mientras que *in vitro* muestran una capacidad de proliferación más limitada que las SCs epidérmicas (Watt et al., 2006). Las células progenitoras epiteliales derivadas del folículo pilosebáceo poseen alta capacidad proliferativa *in vitro* y son capaces de regenerar tejidos de piel, pelo y glándulas sebáceas (Yan y Owens, 2008).

3.3.4. Tecnologías clave en TC y MR

Se pueden obtener células troncales embrionarias mediante diversas técnicas, las primeras, son las técnicas directas, a partir de embriones crio-conservados y a partir de blastómeros individuales y el segundo tipo de técnicas, las indirectas, están basadas en principios de reprogramación celular, y son: la transferencia nuclear somática, la fusión celular, la reprogramación de células adultas y la partenogénesis (Ruiz Romero et al., 2008).

3.3.5. Fuentes de SCs

En la FIV se fertiliza un óvulo con un espermatozoide, bien mediante IA utilizando ovocitos unidos a los espermatozoides previamente aislados, tratados y seleccionados, o bien mediante ICSI. Una vez constituido el cigoto y tras divisiones sucesivas, dará lugar al blastocisto, en cuya MCI se encuentra la fuente de ESCs. Los blastocistos, o embriones preimplantatorios, pueden ser conservados hasta un máximo de cinco años mediante técnicas de criopreservación o crioconservación. Las células del MCI, previamente descongeladas, pasan a ser cultivadas en el laboratorio si se reproducen las condiciones del tejido que se quiere obtener. Los embriones crioconservados que se utilizan son embriones sobrantes de tratamientos de reproducción humana asistida previo consentimiento informado de los donantes.

Para evitar la destrucción del embrión y sus problemas éticos derivados, se han utilizado blastómeros individuales extraídos del embrión preimplantarorio que contiene entre 8 y 10 células y posteriormente se cultivan, obteniéndose células troncales. Mediante este proceso se obtienen dos líneas celulares estables que pueden proliferar durante un período de tiempo prolongado, mostrar un cariotipo normal y presentar marcadores característicos de pluripotencialidad. Por otra parte, el embrión con 7 células es viable, evitando su destrucción, y puede ser implantado en el útero del animal siguiendo un desarrollo normal (Klimanskaya et al., 2006; Klimanskaya et al., 2007; Chung et al., 2009; Klimanskaya, 2013).

Otro método de obtención de ESCs es mediante la activación de ovocitos por transferencia nuclear (TN) somática, que consiste en la extracción del núcleo de un óvulo no fertilizado y su substitución por un núcleo procedente de una célula somática de un individuo adulto. El núcleo adulto transferido es, en este nuevo medio, capaz de experimentar un proceso de reprogramación. El objetivo de esta técnica es producir una célula pluripotencial que posea la dotación genética del donante, evitando el rechazo inmune que presentan las ESCs. Es una técnica poco eficiente, con un elevado número de fracasos, aunque se puede aumentar esta eficiencia mejorando la técnica empleada (Hiiragi and Solter, 2005). Este problema es debido, al menos en parte, a que los núcleos de las células adultas con el tiempo van acumulando mutaciones en su ADN y pueden alterar el proceso de desdiferenciación (Wilmut et al., 2002). También se ha demostrado que la reprogramación es esencial en la TN para la clonación exitosa (Hiiragi y Solter, 2005).

Durante la técnica de la transferencia nuclear alterada (ANT), se modifica genéticamente el ADN del núcleo de la célula somática, previamente a la TN, mediante una mutación del gen que codifica la proteína denominada *Cdx2*. Como esta proteína está relacionada con la formación del trofoectodermo predecesora de la placenta, se producen así pseudo-embriones incapaces de implantarse en el útero, lo que evita la destrucción del embrión (Meissner y Jaenisch, 2006).

La partenogénesis es una modalidad reproductiva mediante la cual un óvulo puede convertirse en embrión sin necesidad de ser fecundado por un espermatozoide. La

partenogénesis puede ser inducida en mamíferos mediante métodos químicos o físicos *in vitro*. Como resultado se forma una masa celular denominada *"Partenote"* de la que se pueden aislar células pluripotenciales que pueden ser trasplantadas a las mujeres donantes de los óvulos activados, reduciendo el rechazo inmune. Esta estrategia ha sido factible en primates, y más concretamente a partir de óvulos de *Macaca fascicularis* (Cibelli et al., 2002).

La fusión celular es un fenómeno biológico por el cual dos células son capaces de fundir sus membranas para dar una única célula con un solo núcleo. Las células embrionarias humanas son capaces de fusionarse con células adultas, mediante la exposición de agentes químicos, produciendo un tipo de células que expresan de manera simultánea marcadores de células adultas y embrionarias. Estos fenómenos de fusión representan una posibilidad alternativa al fenómeno de plasticidad de ASCs (Álvarez-Dolado et al., 2003). En el 2005, se consiguió fusionar ESCs con fibroblastos humanos, obteniendo como resultado células híbridas pluripotenciales, con morfología, tasa de crecimiento y marcadores de superficie específicos de ESCs (Cowan et al., 2005). Estos experimentos indican la posibilidad de reprogramar, es decir, desdiferenciar, ASCs a ESCs. Se podría conseguir en un futuro, desarrollar líneas de SCs pluripotenciales con una dotación genética idéntica a la del paciente donante de las ASCs, eliminando previamente todos los cromosomas procedentes de la célula embrionaria (Hochedlinger y Jaenisch, 2006; Sumer et al., 2010).

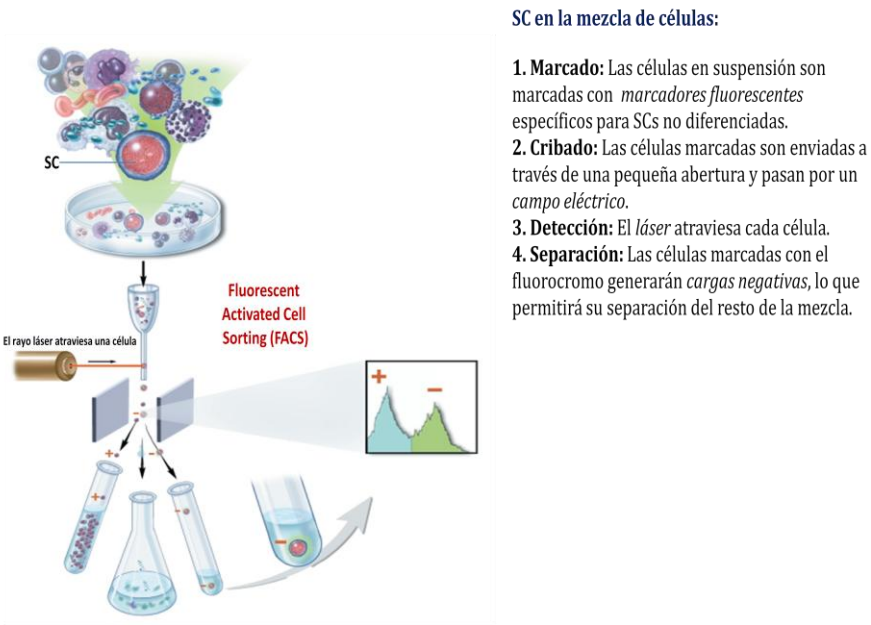
La obtención de ESCs también se puede conseguir mediante la reprogramación celular de células adultas diferenciadas. Durante un proceso de desarrollo normal los genes implicados se van inactivando, y debido a esta inactivación progresiva las células van adquiriendo su fenotipo adulto. Para inducir la expresión de estos genes y obtener PSCs se introduce mediante un vector viral una determinada secuencia de factores de transcripción en el ADN de las células adultas. Las Universidades de Kyoto y de Wisconsin han conseguido la reprogramación de células adultas diferenciadas de la piel con la introducción de factores de transcripción que inducen la capacidad de diferenciación de las células. Los experimentos fueron llevados a cabo en primer lugar en células de ratón y posteriormente en células humanas. El equipo de la Universidad de Kyoto introdujo mediante un vector retroviral los factores de transcripción: Oct3/4, Sox2, Klf4 y c-Myc (Takahashi y Yamanaka, 2006). Los científicos de la Universidad de Winsconsin, en cambio, utilizaron los factores de transcripción: Oct4, Sox2, Nanog y Lin28 introducidos mediante vectores lentivirales (Yu et al., 2007). Esta técnica evita el problema del rechazo inmunológico, puesto que se trataría de un trasplante autólogo de células pluripotenciales y el problema ético de la destrucción embriónica. Los principales inconvenientes para su uso, es la inestabilidad genética por el riesgo mutacional que presenta la utilización de vectores virales, la transformación oncogénica (otros vectores utilizados son los plásmidos y transposones). Para eludir los riesgos mencionados se están utilizando como vectores, los virus Sendai o la entrega directa de ARNm o mediante proteína (Bayart y Cohen-Haguenauer, 2013).

3.3.6. Métodos de separación de SCs

Se obtienen ASCs de prácticamente todos los tejidos del organismo adulto. El principal inconveniente es su aparición en un número limitado, lo que dificulta su aislamiento. Para superar esta dificultad es necesario identificarlas y caracterizarlas fenotípicamente mediante sus marcadores superficiales (proteínas receptoras). Existen cuatro estrategias fundamentales que permiten aislar SCs de mezclas celulares complejas:

La primera consiste en su aislamiento en base a la capacidad de adhesión a plásticos que presentan las SCs *in vitro*.

La segunda estrategia está relacionada con la presencia de marcadores fluoresceínicos específicos en la superficie de las SCs, técnica denominada "fluorescence activated cell sorting" (FACS) (Figura 7).



V

Figura 7. *Separación de SCs mediante FACS. Stem Cells: Scientific Progress and Future Research Directions, 2001. National Institutes of Health.*
<http://stemcells.nih.gov/staticresources/info/scireport/PDFs/appendixe.pdf>

La tercera estrategia usaría marcadores de superficie magnéticos, método denominado "separación mediante métodos inmunomagnéticos" (Figura 8).

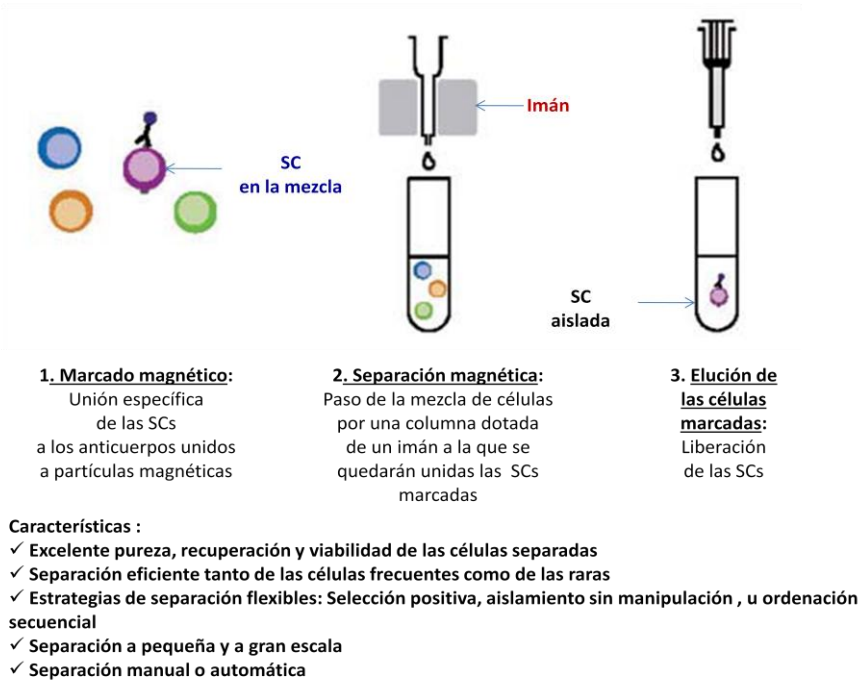


Figura 8. *Separación de SCs mediante métodos inmunomagnéticos.*
Adaptada de MACS® Technologly.
<hhtp://www.miltenyibiotec.com/download/poster_en/1295/MACS_Cell_Separation_Strategies.pdf>

La cuarta y última posibilidad de separación consiste, en una primera etapa, en la eliminación de las células no troncales presentes en la muestra mediante métodos de enriquecimiento, y en una segunda etapa, la separación real (Ruiz Romero et al., 2008).

3.3.7. Cultivo de SCs

Las SCs separadas, son cultivadas en laboratorio y derivadas a los diferentes linajes celulares del organismo adulto. Para el establecimiento de líneas celulares a partir de las ESCs, se presentan dos grandes problemas que se deben resolver, uno es la diferenciación controlada de las SCs y el segundo la utilización de medios de cultivo "humanizados" bajo normas de correcta fabricación y control de medicamentos (estándares GMP). Para poder obtener SCs útiles como agentes terapéuticos en humanos es necesario cultivar las células en medios de cultivo estándares, libres de contaminación, que "imiten" las condiciones "humanas", y que se mantenga su indiferenciación, su pluripotencialidad y capacidad de diferenciación controlada. Al principio, en la derivación de las primeras líneas celulares se utilizaban soportes con medios de cultivo que contenían células o componentes de procedencia animal (sueros bovinos y capas de células, denominadas "feeder cells" o fibroblastos murinos), con el posible riesgo de transmitir a las SCs retrovirus, infecciones y rechazos inmunológicos (Thomson et al., 1998; Skottman y Hovatta, 2006; Unger et al., 2008).

Para evitar estos riesgos, estos soportes han ido siendo sustituidos progresivamente por nuevos medios de origen humano, formados por fibroblastos u otras células, procedentes de distintos tejidos. Últimamente se han ido desarrollando sistemas de cultivo en los que no es necesaria la utilización de células de soporte, sustituyéndolas por matrices sintéticas o componentes de la matriz extracelular humana, suplementándolo con factores de crecimiento. Un ejemplo es la matriz sintética MatrigelTM, la cual está constituida por una mezcla de proteínas: laminina, colágeno IV, heparán sulfato y entactina. Investigadores del Instituto Wicell de E.E.U.U. desarrollaron una nueva matriz formada por una mezcla de colágeno, fibronectina, laminina y vitronectina (Ludwig et al., 2006). A diferencia de MatrigelTM, esta matriz no contiene ningún producto de origen animal. Últimamente se ha desarrollado una superficie nanoestructurada que conserva las SCs en diminutos nichos y mantiene su fenotipo durante ocho semanas, pudiéndose demostra además en esta estructura el papel de los pequeños ARNs en la señalización de la represión de células clave y las vías de la metabolómica. La aplicación de esta tecnología abre la puerta al cultivo de células troncales a gran escala y conservar sus características útiles, lo que permitiría la creación de una amplia gama de terapias para enfermedades tan prevalentes como son la diabetes, la artritis, el Alzheimer y el Parkinson (McMurray et al., 2011) (Figura 9).

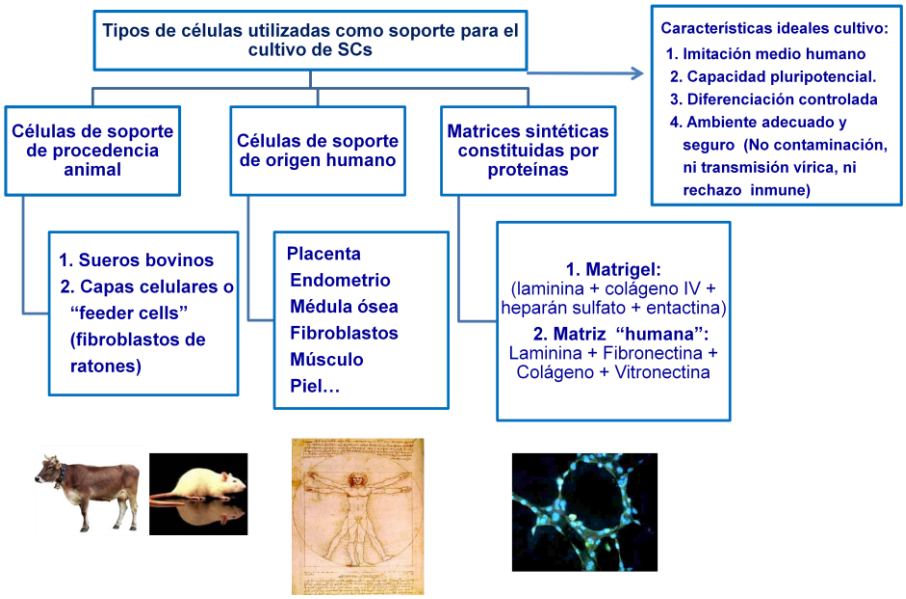


Figura 9. *Tipos de células utilizadas como soporte para el cultivo de SCs.*

3.3.8. Diferenciación controlada de SCs

En la obtención de este tipo de matrices, se deberían promover la estandarización y la reproductibilidad de los medios de cultivo y de los procesos implicados en la obtención, mantenimiento y diferenciación de SCs. Para conseguir una diferenciación controlada de ESCs a estirpes celulares concretas, es necesario desentrañar los mecanismos moleculares que subyacen a los procesos de diferenciación y tener un mayor conocimiento de los marcadores específicos de pluripotencialidad de las SCs. Las ESCs se pueden mantener indiferenciadas en cultivo añadiendo al medio, proteínas que sean capaces de regular sus procesos de diferenciación. Entre estas proteínas se pueden destacar los factores reguladores transcripcionales Oct4, Nanog y Sox2, responsables de la autorrenovación de las ESCs. Una línea celular queda establecida cuando se consigue obtener una progenie de células viables a partir de SCs, de forma que estas nuevas células se puedan mantener en cultivo, con estabilidad fenotípica y genética. Estas líneas han de pasar por todos los controles de calidad necesarios. Estos controles han de asegurar la ausencia de problemas cromosómicos, de trabajar sólo y realmente con células indiferenciadas, de la posibilidad de dar lugar a los tres linajes básicos que forman los tejidos humanos, así como de que contienen los caracteres de inmortalidad que les permitan multiplicarse sin fin y por último, ha de asegurarse la trazabilidad de las líneas celulares. Estas líneas deben cumplir unos estándares mínimos de calidad y seguridad de las líneas de SCs, que se basan en un fenotipado y caracterización cromosómica, un análisis microbiológico, y un determinado tipaje del antígeno leucocitario humano (HLA) (Unger et al., 2008).

Son muchas las líneas celulares establecidas hasta la fecha en todo el mundo. En España, han sido aprobadas numerosas líneas de HESCs por el Ministerio de Sanidad y Consumo, que tienen su origen en el Banco Andaluz de Células Madre (3), en el CMR[B] de Barcelona (12), en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla (HUVR) del Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER) (3), en el Centro Príncipe Felipe de Valencia (11). También han sido aprobadas múltiples líneas de células iPSCs, que tienen su origen en los centros anteriores: Banco Andaluz de Células Madre (4, una de ellas en colaboración con la Universidad de Michigan U.S.A.), en el CMR[B] de Barcelona (20), en el Centro Príncipe Felipe de Valencia (2), a los que se suman el Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC) (3) y en el Inbiobank (4). En cuanto a las líneas de células adultas, principalmente derivadas de las MSCs de diversas procedencias, como, de médula ósea (BM-MSCs), de células adiposas (FT-MSCs), de cordón umbilical (UC-MSCs), de fibroblastos cutáneos (SK-F) aprobabas por el Ministerio de Sanidad y Consumo están centradas, en la actualidad, en el Inbiobank (6) (Isciii, 2013)

Existen diferentes estrategias para conseguir que las SCs se diferencien *in vitro* en las distintas estirpes celulares que forman parte del individuo adulto. Una posibilidad consiste en eliminar del medio los factores descritos anteriormente (Oct4, Nanog y Sox2) que mantienen a las SCs en un estado indiferenciado, o eliminar las células que servían como soporte del cultivo. Al eliminar estos factores del medio, las SCs comienzan a agruparse libremente formando los denominados cuerpos celulares embrioides. Estas células continúan con un proceso espontáneo de diferenciación. El problema que presenta esta estrategia de diferenciación es que no hay una diferenciación controlada, obteniéndose una mezcla celular, que posteriormente se deben separar y clasificar. Una segunda posibilidad consiste en la adición de factores de crecimiento a los cuerpos embrioides para dirigir la diferenciación de las ESCs. Estos factores podrían ser: el ácido retinoico, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), la proteína morfogénica del hueso (BMP4) y o bien el factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF), que en un proceso de desarrollo normal derivarían del ectodermo del embrión. Otros factores de crecimiento tales como la activina-A y el factor de crecimiento beta transformante 1 (TGF-β1) promueven la diferenciación hacia células que derivarían del mesodermo. Por último, factores como el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF) y el factor de crecimiento nervioso (NGF) producen la diferenciación de las tres capas germinales que constituyen el embrión, incluyendo el endodermo. Existe una tercera aproximación que consistiría en la transformación mediante ingeniería genética (Ruiz Romero, 2008) (Figura 10).

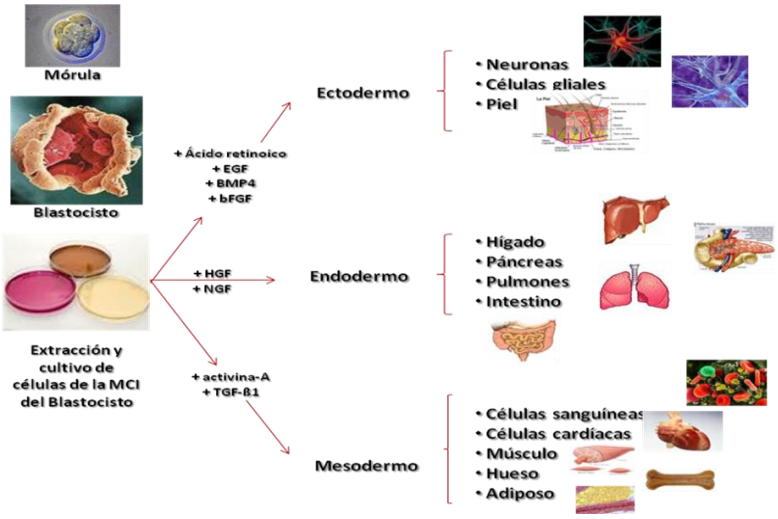


Figura 10. *Tipos celulares derivados de las capas del blastocisto.*

3.3.9. Aplicaciones terapéuticas y ensayos clínicos con SCs

En la actualidad se contemplan tres posibles aproximaciones terapéuticas experimentales con SCs. La primera es la autorreparación a partir del estímulo de las SCs endógenas utilizando las moléculas bioactivas de señalización, como son: los factores específicos de crecimiento, las citoquinas, los receptores y los segundos mensajeros. La segunda es la administración directa de las SCs, que consiste en la administración directa de SCs al paciente de tal manera que estas colonicen el punto adecuado del cuerpo y se diferencien continuamente en el tipo celular deseado. La tercera aproximación terapéutica se basa en el trasplante de células, tejidos u órganos procedentes del cultivo de células diferenciadas derivadas de SCs (Steindler y Pincus, 2002).

Regeneración del Sistema Nervioso

Las SCs, pueden llegar a desempeñar un papel clave en la regeneración de neuronas dañadas o deterioradas en las enfermedades neurológicas, como el Parkinson, la esclerosis múltiple, el Alzheimer, los infartos cerebrales o las lesiones medulares (Féron, 2007).

En la actualidad se presentan diferentes estrategias, la primera es la realización de trasplantes de ASCs o ESCs y una segunda estrategia sería la estimulación de las propias SCs del paciente. Además, las células ependimarias, epiteliales y adyacentes, poseen una estructura especial que mantiene a las NSCs, capaces de crear nuevas neuronas junto con el factor de transcripción Foxj1 y la proteína estructural Ankyrin 3 (Páez-Gonzalez et al., 2011).

Para conseguir la regeneración de neuronas se deben superar una serie de barreras científico-tecnológicas. Los problemas comunes a todas las terapias con SCs (bioseguridad, rechazo inmune, contaminación y dificultades en la obtención de progenitores en número adecuado…) se añade el problema del estado de la funcionalidad y la interconexión entre las neuronas trasplantadas entre sí y con las ya existentes previamente (Prósper y Verfaille, 2003).

El Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la degeneración y muerte de neuronas productoras del neurotransmisor dopamina. Este neurotransmisor, que actúa en el cuerpo estriado o *striatum*, es imprescindible para la ejecución de los movimientos coordinados. La terapia actual se basa en la mejora del Parkinson con la administración de un precursor de la dopamina, la L-dopa. La estrategia de la MR es la regeneración y/o sustitución de las neuronas productoras de dopamina mediante el implante de precursores neuronales en las zonas dañadas. Hay tres líneas de investigación principales: la primera se basa en la utilización de NSCs, la segunda, en la utilización de neuroblastos productores de dopamina y la tercera, en la diferenciación de ESCs hacia neuronas productoras de dopamina *in vitro* e *in vivo* (Lindvall y Kokaia, 2006).

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune caracterizada por la inflamación y pérdida progresiva de las vainas de mielina neuronales, y la producción posterior de “cicatrices” denominadas placas escleróticas, responsables de la sintomatología producida por la pérdida

de la transmisión de los impulsos nerviosos. Los tratamientos actuales son únicamente sintomáticos, reduciendo el número y la intensidad de los brotes de la enfermedad. La primera estrategia que se propone, consiste en la restauración de la función de las células progenitoras de oligodendrocitos productores de mielina, mediante la utilización de factores, como las integrinas (Nistor et al., 2005; Miron et al., 2011; Huang et al., 2011; Kipp et al., 2012). Se sigue investigando el papel que desempeña el ácido hialurónico encontrado en acúmulos en las primeras etapas de la enfermedad (Back et al., 2005). Una segunda línea de investigación, consiste en el trasplante de SCS que recuperen o estimulen la recuperación de los tejidos dañados (Bai et al., 2013; Cohen, 2013).

Regeneración del sistema cardiovascular

El infarto agudo de miocardio, representa una de las primeras causas de muerte en el mundo occidental. También son importantes otras cardiopatías, principalmente la insuficiencia cardíaca.

Los tratamientos actuales consisten en la administración de fármacos como antiagregantes, anticoagulantes, antagonistas de los canales de calcio, beta- bloqueantes..., fármacos que han conseguido mejorar el pronóstico de los pacientes, reduciendo notablemente el índice de mortalidad. La única alternativa en la actualidad que permite la curación del paciente es el trasplante cardíaco, pero presenta importantes inconvenientes como son la escasa donación o el posible rechazo inmunológico. El objetivo de la medicina regenerativa consiste en proporcionar las células adecuadas para regenerar la zona dañada del corazón. Hasta la fecha, hay varias estrategias con la TC para la resolución de las enfermedades cardíacas: La introducción y liberación en el punto necesario de miocitos cardíacos o cardiomiocitos, de mioblastos esqueléticos, de células derivadas de la médula ósea (células mononucleares, HSCs), de MSCs de diversos orígenes, también de PSCs, mediante la inyección directa de las células en las paredes ventriculares o la inyección intravenosa o intracoronaria (Herreros et al., 2003; Kang et al., 2008). Se ha iniciado una nueva estrategia terapéutica, la regeneración cardíaca utilizando la capacidad regenerativa intrínseca del propio corazón, sin la necesidad de TC (Nadal-Guinard et al., 2006). Se necesitan más ensayos tanto clínicos como preclínicos, que proporcionen más información sobre las dosis de células que se deben emplear, el mecanismo de acción del agente terapéutico empleado y el método de liberación de las células más adecuado, entre otras.

Regeneración de heridas, quemaduras y dermopatías

El proceso de cicatrización de una herida puede dividirse en tres fases. Una primera etapa, o de inflamación, una segunda etapa, de cicatrización primaria y por último una etapa de remodelación cutánea. En algunos casos, este proceso normal de cicatrización se ve alterado, siendo la regeneración del tejido, incompleto, y en otras ocasiones, se produce de forma anormal, produciéndose cicatrices carentes de elasticidad, lo que ocurre también en numerosas quemaduras. A pesar de los grandes avances que se han producido en el uso de factores de crecimiento combinados con piel artificial, alrededor del 50% de las heridas son resistentes al tratamiento. Las SCs, principalmente las MSCs junto con otros factores, ofrecen una nueva posibilidad (Huang y Burd, 2012; Kim et al., 2013).

Regeneración en la enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una enfermedad crónica autoinmune que, junto con la colitis ulcerosa, se clasifica como enfermedad inflamatoria intestinal y que afecta alrededor de 500.000 personas en Europa. Una de las posibles complicaciones que puede presentar la enfermedad de Crohn es la formación de fístulas perianales. Existen diferentes alternativas terapéuticas, pero que no llegan a ser curativas ni definitivas. Las técnicas utilizadas son las de la de cirugía reparativa, la proctectomía parcial o completa o la colostomía. La TC basada en las MSCs puede suponer una alternativa viable y segura (García-Olmo et al., 2003; Voswinkel et al., 2013).

Regeneración en la diabetes

La diabetes mellitus tipo I, es una enfermedad crónica autoinmune en la que se destruyen las células beta-pancreáticas y como consecuencia se produce un déficit de insulina. Esta enfermedad presenta una gran incidencia y prevalencia, afectando principalmente a niños y jóvenes. En España existen alrededor de 125.000 personas afectadas, y aparecen unos siete millones de casos nuevos al año a nivel mundial.

Los tratamientos actuales se basan en la administración diaria de insulina. El único tratamiento curativo disponible es el trasplante de islotes pancreáticos (células beta-

pancreáticas funcionales), pero nos enfrentamos a la escasez de donaciones (Ruiz Romero et al., 2008). La posible alternativa sería su producción a partir de ESCs, y principalmente, de células adultas procedentes de tejido pancreático, como las células ductales pancreáticas, las células del tejido exocrino o los propios islotes pancreáticos. También mediante la diferenciación de células procedentes de tejidos no pancreáticos, tales como células hepáticas, SCs epiteliales o de SCs derivadas de la médula ósea (Soria et al., 2005; Noguchi, 2010).

Para poder llevar a cabo esta alternativa terapéutica, es necesario superar previamente una serie de barreras experimentales, con el desarrollo de protocolos que permitan obtener poblaciones puras de células productoras de insulina lo más semejantes posibles a la células β-pancreáticas y trascender los problemas: del rechazo inmune, de la formación de tumores, de la localización del punto idóneo de implantación, de la supervivencia del implante y de los mecanismos de bioseguridad (Roche et al., 2005).

Regeneración de cartílago y hueso

Los huesos, cartílagos y tendones disponen de una capacidad de regeneración natural. Esta capacidad regenerativa se debe a la presencia de células como los osteoblastos y condrocitos. En el campo de la MR aplicada a la traumatología existen varias áreas de investigación abiertas como son la regeneración ósea, la regeneración del cartílago articular y el desarrollo de sustitutos óseos. El cartílago articular o hialino, no muestra la capacidad de regeneración que presentan los huesos, pudiéndose producir la degeneración articular, que puede llegar a provocar la necesidad de la sustitución de la articulación con una prótesis artificial. El principal problema que presentan las prótesis artificiales es su vida media corta, precisando su sustitución, principalmente en los pacientes intervenidos en edad temprana (Ruiz Romero et al., 2008).

El implante de condrocitos autólogos es una técnica comercializada y aprobada por la FDA, que consiste en la extracción de condrocitos del propio paciente, su crecimiento *in vitro* y su posterior implantación. Este método presenta como problemas, la dificultad en cuanto a la extracción de los condrocitos y a la pérdida de capacidad de síntesis de proteínas específicas de cartílago *in vitro* (Magne et al., 2005). Otra estrategia está basada en el uso de BM-MSCs, FT-MSCs u otros tejidos del propio paciente, fácilmente accesibles, ofreciendo ventajas como su mayor capacidad proliferativa y de supervivencia (Richardson et al., 2010).

Otro tipo de patologías que comienzan a tratarse con TC son algunas fracturas no consolidadas, con el consiguiente desarrollo de pseudoartrosis. La terapia actual para este tipo de lesiones consiste en la implantación de tornillos e injertos óseos. La aproximación terapéutica actual es el implante de BM-MSCs autólogas, para la regeneración de la zona con pseudoartrosis. También se ha utilizado en un paciente con necrosis de la cabeza femoral mediante implantación directa con punzón para su regeneración, sin necesidad de expansión previa *in vitro (*Ruiz Romero, 2008).

3.4. La ciencia y la tecnología que hacen posible la clonación

3.4.1. Las SCs

La SC es cualquier célula indiferenciada que tiene una capacidad única para dividirse y renovarse a sí misma ilimitadamente y poder diferenciarse, dando lugar a distintos tipos de células especializadas (Lacadena, 2009).

Aunque la mayoría de las células del cuerpo, como las células del corazón o las células de la piel, están destinadas a cumplir funciones específicas, una SC está indiferenciada y permanece así hasta que recibe una señal para desarrollarse y convertirse en una célula especializada. Su capacidad proliferativa combinada con su capacidad de especialización hace que estas células sean únicas.

Las cuatro características principales de las SCs son: el estado de “indiferenciación”, la capacidad de “autorrenovación”, la capacidad de proliferación de forma autónoma e indefinida o “inmortalidad” y por último, la capacidad de dar origen a todos los tipos celulares o “plasticidad”.

Otras características de las SCs son: los marcadores moleculares específicos, la alta expresión de genes codificantes para resistencias a muchas drogas, la combinación especifica de expresión de integrinas y la proliferación de las SCs independiente de las señales externas y el mantenimiento de un cariotipo estable. La proliferación puede ser simétrica, dando origen a dos SCs hijas iguales o asimétricas, dando origen a una SC y una célula más especializada.

3.4.2. Tipos de SCs según su potencialidad y su origen

La capacidad de una SC de dar origen a cualquier tipo de célula de un organismo multicelular varía según el grado de diferenciación de la misma.

SCs totipotenciales o totipotentes

Se puede considerar cada célula totipotente como una entidad "auto-contenida" que puede dar lugar a todo un organismo entero.

El prefijo *toti*, del latín entero, hace referencia a una célula con el potencial de diferenciarse y generar todas las células y tejidos que forman parte de un embrión y de las membranas extraembrionarias (incluida la estructura placentaria) y generar en condiciones favorables un individuo completo. Según dicha definición, estas células se generan durante el proceso de reproducción, sea sexual o asexual, incluyendo las esporas, el óvulo fecundado y el embrión unicelular o cigoto. Estas células no pierden esta capacidad en su desarrollo hasta el estadio de mórula, de 16 células.

SCs pluripotenciales o pluripotentes

Se pueden subdividir en tres tipos: las ESCs, las EGCs y las ASCs.

Las ESCs, procedentes de blastocistos de ratón fueron aisladas y cultivadas por primera vez en 1981 (Evans, 1981). Posteriormente se lograron aislar y mantener en cultivo ESCs procedentes de blastocistos humanos (Thomson y cols, 1998). Estos antecedentes marcaron el inicio de la llamada "década prodigiosa de las células troncales" (Lacadena, 2009 y 2011; Mitalipov y Wolf, 2009).

Hay más de 200 tipos de células diferentes que derivan de la MCI del blastocisto durante el periodo pre-embrionario del desarrollo o periodo preimplantatorio del embrión. Las ESCs son pluripotenciales, es decir, que son capaces de dar origen a cualquier célula que derive de cualquiera de las tres capas germinales (ectodermo, mesodermo o endodermo), pero nunca a un organismo completo, ya que no pueden producir las células de la membrana ni de los tejidos extraembrionarios. Se pueden utilizar las células ESCs como TC directa o como productoras de cultivos de tejidos *in vitro* para sustituir *in situ* los tejidos u órganos dañados (Figura 11).

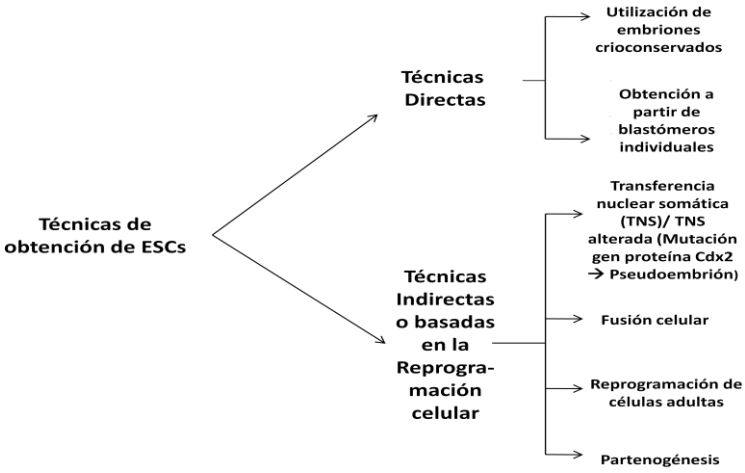


Figura 11. *Técnicas de obtención de ESCs.*

Actualmente es posible obtener ESCs a partir de un solo blastómero, sin destrucción del embrión: ratón y humano. Se obtienen líneas celulares estables a partir de SCs derivadas de blastómeros individuales biopsiados de embriones en fase de 8 células, los embriones de 7 células eran capaces de evolucionar en un proceso normal de gestación cuando se transferían al útero (Chung et al., 2006; Klimanskaya et al., 2006; Klimanskaya et al., 2013).

Las EGCs fueron descubiertas en el ratón (Shamblott et al., 1998). Estas células primordiales germinales derivan y son aisladas de la cresta gonadal o primordio germinal del feto donde maduran y se desarrollan para dar los gametos, espermatozoides y óvulos,

correspondientes al sexo del feto. Sin embargo, en condiciones *in vitro*, poseen características similares a las ESCs, en cuanto a la capacidad de proliferación indefinidamente, manteniendo su cariotipo y su pluripotencialidad intactos. Por otro lado las EGCs se diferencian de las ASCs por numerosas características, como el distinto juego de cromosomas, el tipo de división utilizado para su generación, el destino, los grados de diferenciación, proliferación y autorrenovación, el tiempo de vida, la capacidad de diferenciación, la facilidad de identificación y por último su distinto origen (Tabla 4).

Tabla 4. Características diferenciales entre las células germinales y las ASCs o células somáticas

CÉLULAS GERMINALES O GAMETOS	**ASCs ó SOMÁTICAS**
Juego de cromosomas haploides (n)	Juego de cromosomas diploides (2n)
División por meiosis	
Destinadas para la fecundación o reproducción sexual	Destinadas a formar el cuerpo del organismo
Indiferenciadas, no especializadas	Diferenciadas, especializadas, aunque pueden proliferar sin diferenciarse (“autorrenovación a largo plazo”)
Alta proliferación	Baja o nula proliferación
Autoperpetuación, autorrenovación	Sólo posible autoperpetuación y “autorrenovación a largo plazo”
Inmortales	Mortales, presencia de telomerasa
Capaces de diferenciarse en todos los tipos celulares	Capacidad de diferenciación en determinadas condiciones, dada su multipotencia y plasticidad
Las células germinales son fáciles de identificar	Las ASCs son raras, difíciles de identificar y de origen desconocido. Se utilizan como métodos de caracterización en la determinación de marcadores de superficie celular y sus patrones de diferenciación *in vitro*
Las células germinales derivan de las células del primordio germinal	Las ASCs se encuentran en tejidos derivados de las tres capas germinales embrionariass

Las ASCs

En principio pueden derivar de ellas solo un linaje celular dado. Estas células ASCs son multipotenciales, es decir que tienen multipotencia y plasticidad, obteniéndose la primera evidencia científica al demostrar que SCs del tejido nervioso en la médula ósea, se transformaban en células sanguíneas (Vescovi, 1996, en Bjornson et al., 1999); en 1998 la misma investigación se realizó en sentido inverso.

La aplicación clínica se consiguió demostrando en ratones que se puede regenerar tejido cardiaco infartado a partir de HSCs (Orlic et at., 2001).

Posteriormente se demostró que las MAPCs tienen muchas de las características pluripotenciales de las ESCs (Jiang et al., 2002).

Las ASCs son las encargadas de la reparación, regeneración o renovación y desarrollo de tejidos y órganos para preservar la integridad de los tejidos desgastados, dañados o inviables (muerte programada o apoptosis celular). Tienen un comportamiento más bien quiescente con respecto al alto dinamismo que presentan las ESCs. Poseen todas las características necesarias para ser una SC: son capaces de autorenovarse durante toda la vida del organismo y, en general, pueden diferenciarse para dar origen a una célula especializada del tejido donde se encuentra o a una célula precursora o progenitora, que a diferencia de una SC, es unipotencial. Las ASCs se suelen definir como células indiferenciadas en un tejido

diferenciado. A pesar de su unipotencialidad, presentan un comportamiento bastante plástico en cuanto a la célula diferenciada que puede dar origen. El ejemplo más claro de esto son las SCs derivadas de músculo, que pueden diferenciarse no solo en células musculares, sino también en condrocitos, adipocitos y células hematopoyéticas (Jankowski et al., 2002).

Según datos facilitados por los NIH (National Institutes of Health) de los EE.UU. en noviembre de 2010, había en el mundo un total de 3.151 ensayos clínicos en fase de investigación con ASCs frente a solamente 11 con ESCs. En España había 67 investigaciones con células ASCs y ninguna con ESCs.

A pesar de esta gran diferencia en la investigación con ensayos clínicos utilizando células ASCs frente a los que los realizan con ESCs, la FDA norteamericana ha autorizado a la compañía privada Geron Corporation para realizar por primera vez en el mundo una prueba clínica para tratar con ESCs a un paciente con lesión medular. Por su parte, en el Reino Unido se ha autorizado otra investigación con ESCs para tratar casos de infarto cerebral mediante la inyección de las ESCs directamente en el cerebro de los pacientes. En ambos casos se trata, sobre todo, de comprobar que el tratamiento con las ESCs no induce la producción de tumores (investigación en fase I) (Lacadena, 2011).

Las ASCs se pueden obtener de múltiples fuentes, incluidas las procedentes de los bancos de cordón umbilical, del mesénquima incluidos en los dientes de leche, de la grasa corporal e incluso de la sangre menstrual.

Las células progenitoras/precursoras unipotenciales o unipotentes*:* no pueden autorrenovarse.

3.4.3. La reprogramación celular: PSCs inducidas (iPSCs)

La reprogramación de células somáticas de piel de ratón se logró utilizando cuatro genes (*Oct4, Sox2, Nanog y Lin28*) que regulan la transcripción (factores de transcripción) (Takahashi and Yamanaka, 2006). Esta técnica fue ratificada y posteriormente se publicó el éxito obtenido con la técnica de Yamanaka para el tratamiento de la anemia falciforme humana (Jaenisch et al., 2008).

También se logró reprogramar células somáticas adultas humanas y convertirlas en iPSCs, introduciendo en ellas mediante un vector viral, los cuatro genes (*Oct4, Sox2, Nanog y Lin28*). Simultáneamente se obtuvieron resultados similares utilizando como vector un retrovirus (Takahashi et al., 2007).

Mediante la técnica de inducción de iPSCs se consiguió convertir *in vitro* a partir de fibroblastos de piel, en los que se introdujeron con retrovirus como vectores, los genes *Klf4, Sox2, Oct4 y c-Myc*, células nerviosas motoras en un paciente con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (Dimos et al., 2008).

Las iPSCs tienen un cariotipo normal, expresan actividad telomerasa, marcadores celulares de superficie y genes que caracterizan a las ESCs (Yu et al., 2007).

En un ensayo en ratones se logró corregir la hemofilia de tipo A, producida por mutación del factor VIII (Xu et al., 2009). En otro estudio indujeron la obtención de iPSCs en casos de distrofia muscular y de la enfermedad de Huntington (Park et al., 2008); y también se introdujeron los genes *Oct4, Sox2, Nanog y Lin28* a fibroblastos utilizando como vector un lentivirus, para el estudio de la atrofia muscular espinal (SMA) (Ebert et al., 2009). Por otra parte se demostró que la utilización de queratinocitos de cabello humano resultaba cien veces más eficaz y era el doble de rápido que cuando se utilizaban fibroblastos (Aasen et al., 2008). También se demostró que es necesaria la presencia de la actividad telomerasa en la obtención de iPSCs en ratón (Marion et al., 2009; Lacadena, 2011). Asimismo se logró revertir la hiperglicemia en ratones diabéticos de tipos 1 y 2 mediante la obtención y transferencia de células beta pancreáticas a partir de iPSCs (Zhou et al., 2008; Alipio et al., 2010).

Para obviar la utilización de un retrovirus como vector y la utilización del proto-oncogén x-Myc, con el riesgo de desarrollar mutagénesis y teratomas cancerosos respectivamente, se han obtenido las iPSCs sin utilizar vectores virales, utilizando la transfección repetida de dos plásmidos de expresión en fibroblastos de embriones, uno era portador de los ADNc (ADN complementario) de Oct3/4, Sox2 y Klf4 y el otro del de c-Myc. En las iPSCs obtenidas no se produjo la integración del plásmido en el genoma, evitando la formación de teratomas (Okita et al., 2013). Otro grupo investigador utilizó un único promotor viral, reduciendo así el número de partículas virales necesarias para la reprogramación y los riesgos consiguientes (Jaenisch et

al., 2008). También se lograron iPSCs a partir de fibroblastos humanos utilizando solamente los factores Oct4 y Sox2, evitando los proto-oncogenes Klf4 y c-Myc (Huangfu et al., 2008). Se descubrió asimismo que la presencia única del gen Oct4 bastaba para obtener iPSCs (Kim et al., 2009). Se logró transformar células somáticas de ratón en iPSCs sin introducir en las células información genética, únicamente poniendo a las células en presencia de determinadas proteínas (Zhou et al., 2009).

En noviembre de 2010 se obtuvieron iPSCs a partir de varios tipos de células humanas mediante ARNm sintético modificado (RiPS cells), evitando los peligros de los métodos integrativos de ADN (vectores virales) y logrando superar la eficacia de otros métodos (el uso de proteínas entre otros). Sintetizaron ARN modificado correspondiente a los cuatro factores de transcripción utilizados inicialmente por Yamanaka: *Klf4*, *c-Myc*, *Oct4* y *Sox2* y en un experimento posterior añadieron el ARN modificado correspondiente a un quinto factor (*Lin28* de Thomson). Los métodos utilizados no son mutagénicos y son altamente controlables. Además, la utilización de ARN modificado plantea la posibilidad de utilizar esta nueva tecnología para dirigir la diferenciación de las iPSCs obtenidas (RiPS) en el tipo celular deseado. Por ejemplo, los mismos autores, utilizando ARN sintético modificado que codificaba para el factor de transcripción miogénico (MYOD), obtuvieron células miogénicas que originaban miotubos formados por miogenina y miosina (Warren et al., 2010).

No todo son alegrías en la investigación en MR, puesto que sobre las iPSCs, se ha descubierto de que las iPSCs preservan en su genoma cierta memoria de su programa genético previo y original, y estas huellas o puntos calientes (hotspots) persisten en cualquier órgano o tejido que se derive de ellas (Lister y al., 2011). Estos problemas de reprogramación, están en relación con la epigenética y más concretamente con los metilomas o perfiles distintos de metilación del genoma entre unas líneas iPSCs y otras. Éstas difieren de las células embrionarias en varias zonas del genoma, principalmente cerca de los telómeros y centrómeros, áreas cromosómicas imprescindibles en el reparto equitativo del material genético entre las dos células hijas. Estos problemas deberán de ser resueltos antes de la utilización de estos tejidos para los trasplantes en enfermedades neuro-degenerativas y autoinmunes, la diabetes y otras dolencias hoy incurables.

Las SCs se pueden conseguir de ESCs procedentes de: embriones gaméticos “sobrantes” de programas de FIV, embriones gaméticos producidos por FIV “ex profeso” para la obtención de cultivos de tejidos, embriones somáticos obtenidos mediante técnicas de clonación no reproductiva o terapéutica mediante TN, embriones inducidos mediante partenogénesis, GSCs embrionarias pluripotentes, tejidos de fetos abortados, tumores gonadales (teratocarcinomas o carcinomas embrionarios. Otros orígenes de las SCs pueden ser las obtenidas de células adultas multipotentes, aunque algunas pueden considerarse pluripotentes, también de tejido fetal, de la sangre de cordón umbilical y de tejidos adultos. Últimamente se encuentran en investigación nuevas fuentes de células sexuales.

3.4.4. Reprogramación directa

Un grupo investigador reprogramó *in vivo* células exocrinas pancreáticas adultas de ratón transformándolas directamente en células beta pancreáticas, indistinguibles de las endógenas de los islotes de Langerhans, capaces de producir insulina. Para ello, utilizaron como vector un adenovirus en el que se habían incorporado tres factores de transcripción (*Ngn3*, *Pdx1* y *MafA*) responsables de la diferenciación de las células beta pancreáticas (Zhou et al., 2008; Lacadena, 2011).

Otros investigadores utilizaron un conjunto de 19 genes candidatos de los que solamente descubrieron que tres factores de transcripción específicos del linaje neural (*Ascl3*, *Brn2* también denominado *Pou3f2* y *Myt1l*) eran suficientes para convertir con rapidez y eficacia fibroblastos embrionarios y postnatales de ratón directamente en neuronas funcionales *in vitro.* Las células neuronales inducidas (iN) expresan múltiples proteínas específicas de neurona, generan potenciales de acción y forman sinapsis funcionales (Vierbuchen et al., 2010).

En noviembre de 2010 otro ensayo logró la conversión directa de fibroblastos humanos en células progenitoras hematopoyéticas que daban lugar a linajes granulocíticos, monocíticos, megacariocíticos y eritroides, abriendo una posible puerta a la futura aplicación clínica en la TC autóloga sin pasar por la fase pluripotente de las iPSCs (Szabo et al., 2010).

3.4.5. La clonación

La clonación puede definirse como el proceso de reproducción asexual por el que se consiguen copias genéticamente idénticas de una molécula, una célula o un organismo.

Siguiendo a la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales y al Comité de Expertos sobre Bioética y Clonación, el concepto de clon/clones es el de: "un grupo de moléculas de ADN, de células, de individuos u organismos de idéntica constitución genética nuclear que proceden de un único elemento progenitor mediante multiplicación asexual, partenogénesis o apomixis, siendo fenotípicamente muy semejantes al individuo del que derivan. La clonación natural en biología se constata en la reproducción asexual de plantas, en la formación de gemelos idénticos y en la multiplicación de las células para reparar tejidos dañados (Huguet, 2004).

Sigue diciendo Huguet, que actualmente es posible clonar con técnicas de laboratorio el ADN (gen o fragmento), las células, los tejidos, los órganos, e incluso un individuo completo. Y que es muy importante tener en cuenta también, que la reproducción sexual, a diferencia de la asexual, sólo transmite la mitad de sus genes a cada uno de sus descendientes, garantizando la recombinación genética y una generación continua de variabilidad genética y de selección evolutiva, evitándose la acumulación de mutaciones deletéreas y una posible extinción de la especie. La clonación espontánea existe en el reino vegetal y animal, obteniéndose una copia completa con el mismo código genético nuclear. El organismo completo de una planta puede reproducirse por esquejes; hay especies de invertebrados que pueden desarrollar el organismo completo a partir de un fragmento, y también es posible la reproducción de un órgano completo o de una extremidad entera, como en las salamandras. También aparecen en el mundo animal, incluyendo el ser humano, fenómenos de clonación espontánea, o reproducción humana clónica, que aunque sean gemelos monocigóticos, nunca son idénticos en su fenotipo. Queremos con todo esto significar que la clonación espontánea no es un fenómeno antinatural, ni sinónimo de manipulación genética, ni es un proceso nuevo ni extraordinario en nuestro mundo (Huguet, 2004).

Ian Wilmut del Instituto Roslin de Edimburgo en 1997, dos años después de la clonación de dos corderos *Megan* y *Morag*, conmociona al mundo con la clonación reproductiva de la oveja *Dolly* resultado de una TN desde una célula somática diferenciada procedente de la glándula mamaria de una oveja embarazada donante de 6 años de edad (Dorset de Finlandia) a un óvulo no fecundado y enucleado procedente de una oveja proveedora, implantando después este producto, fusionado mediante electroforesis, a una hembra, "portadora"; el entorno epigenético del óvulo reprogramó los genes del núcleo para producir el embrión de oveja; este embrión se transfirió a una oveja madre o receptora "*oveja de alquiler*" y, después de la gestación, nació una oveja con plena identidad genética nuclear a la primera oveja o donante (Wadman, 2007).

Hasta este momento se creía que sólo se podían obtener clones de una célula embrionaria, es decir no especializada. *Dolly* no es una copia idéntica de la "madre", como lo serían los clones que se produjeran por escisión embrionaria. *Dolly* contiene el ADN de la oveja donante, pero también el ADN procedente de las mitocondrias del óvulo de la oveja receptora. En definitiva, el ADN no contiene un programa unívoco de instrucciones, sino que es flexible, y en la expresión genética del individuo generado, intervendría los ADN de la"donante" y de la "receptora", y también intervendría el conjunto del entorno epigenético, constituido por multitud de factores presentes en el citoplasma del óvulo, en el ambiente intrauterino, incluida la unidad materno-embrionaria-fetal, y también en el ambiente extrauterino.

El primer antecedente sobre la obtención de tres embriones humanos, mediante la técnica de la TN de núcleos procedentes de células del *cumulus oophorus* a ovocitos enucleados tuvo lugar en 2001 (Cibelli et al., 2001).

En 2005 se publica la obtención de un blastocisto clónico humano a partir de 36 ovocitos donados por 11 mujeres. La TN heteróloga se hizo fusionando los ovocitos enucleados con núcleos de ESCs indiferenciadas y no de núcleos procedentes de células diferenciadas de individuos ya nacidos; se trataría de una paraclonación (Stojkovic et al., 2005).

Los elementos necesarios para la diferenciación en medios de cultivo son: la utilización de medios de cultivo de tejido embrionario de otras especies "inactivadas", la concurrencia de factores de crecimiento, la presencia de señales de diferenciación en un tipo de tejido determinado y la renovación de los cultivos. Los elementos que se deben tener presentes en la clonación son: el núcleo y su carga genética, la función de los ribosomas en la traducción del mensaje, la replicación del ADN en la división celular, el óvulo y su corpúsculo polar, la duplicación natural de la gemelación y la totipotencialidad de los blastómeros. La clonación

humana puede producirse mediante la técnica de la gemelación por escisión, bisección o separación de los blastómeros del embrión humano, también denominada partición de los embriones preimplantatorios, es decir, hasta mórula o blastocisto temprano, de hasta 32 células (*Embryo splitting*). La clonación también puede ser obtenida por TN celular o reprogramación nuclear, conocida como SCNT ("*Somatic Cell Nuclear Transfer*"), que se clasifica a su vez enTN núcleos de células embrionarias o fetales, y TN de células provenientes de individuos ya nacidos, que si son adultos se denomina "TN de células adultas". Estos dos últimos procedimientos producen la generación de individuos idénticos entre sí, pero que pueden originar una progenie idéntica o no a los progenitores. Mediante la gemelación o partición de embriones se obtienen individuos idénticos entre sí tanto desde el punto de vista del material genético nuclear como desde el punto de vista del material genético mitocondrial, es decir gemelos idénticos monocigóticos, sin embargo, estos individuos no son idénticos a sus progenitores. En la especie humana, la gemelación es de gran utilidad para las mujeres que recurren a las TRA, a las que después de haberlas sometido a la estimulación hormonal es posible conseguir un número reducido de óvulos (Huguet, 2004).

La SCNT se entiende desde el punto de vista genético, como el cambio en la expresión génica de una clase de célula a otro tipo de célula no relacionada con ella. La reprogramación nuclear incluye además de la SCNT en mamíferos, la fusión celular, la inducción de la pluripotencia por expresión génica ectópica (iPSCs) y la reprogramación directa que permite transformar un tipo de célula diferenciada en otra sin pasar por la fase intermedia equivalente de una célula pluripotente (Lacadena, 2011).

La SCNT, que es una parte del proceso de clonación, como ya hemos descrito en el caso de la oveja *Dolly,* consiste en introducir el material genético de la célula a clonar en un oocito de la misma especie previamente enucleado sin su propio material genético. Se considera que el oocito tiene la capacidad de reprogramar la expresión génica celular, reiniciándolo de alguna manera, de forma que la célula nueva resultante será capaz de dar lugar a cualquier otro tipo celular. La SCNT se basa, primero en la extracción de células adultas diferenciadas de piel u otros tejidos del paciente que se va a someter a la TC, seguidamente tiene lugar la extracción del núcleo, y a continuación se transfiere al ovocito u óvulo de donante previamente enucleado, o bien a un cigoto al que se le han eliminado los pronúcleos, posteriormente se cultiva hasta el estadio de blastocisto, luego se extraen las células de la MCI del blastocisto y se cultivan obteniéndose SCs, posteriormente se produce la diferenciación *in vitro* a diversos tejidos y por último, se reemplaza el tejido dañado del paciente (Iáñez, 1997) (Figura 12).

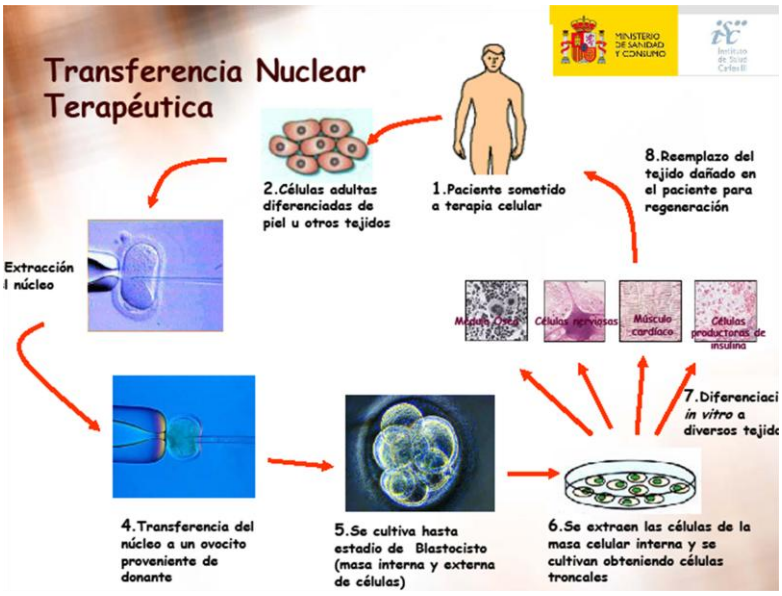


Figura 12. *La transferencia nuclear terapéutica. Fuente: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.msps.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/notaPrensa20060324.pdf>*

Al utilizar los óvulos provenientes de distintos donantes, los genes mitocondriales no serán idénticos entre los clones. Por otra parte, si se utilizan cigotos enucleados, pueden existir

mitocondrias que provienen de los espermatozoides y también pueden aparecer mutaciones en el desarrollo de los nuevos individuos formados. El resultado final de esta técnica es la obtención de clones o individuos casi idénticos entre sí pero no idénticos a sus progenitores. Cabe destacar que para referirse a la transferencia de núcleos de células embrionarias o fetales se usa el término de paraclonación para distinguirlo de la denominada clonación verdadera (Iáñez, 1997).

En 2007 se obtuvieron dos líneas de ESCs de un primate no humano (*Macaca mulata*) mediante la SCNT. En principio se logró la formación de blastocistos clónicos (con un 16% de éxito), obteniendo finalmente dos líneas de ESCs a partir de ovocitos (Byrne et al., 2007). Más tarde se obtuvieron, mediante la SCNT, 5 blastocistos humanos clónicos que llegaron a alcanzar una fase de desarrollo de entre 40 y 72 células. Se utilizaron ovocitos procedentes de mujeres jóvenes a los que se transfirieron los núcleos de fibroblastos de dos donantes varones adultos, obteniendo embriones de SCNT de los que 5 alcanzaron la fase de blastocisto. De los 5 posibles blastocistos de SCNT, sólo en uno de ellos se demostró su verdadera condición clónica por análisis tanto del ADN nuclear como del ADN mitocondrial (ADNmt) mientras que en otros dos solamente se confirmó el ADN nuclear. En ningún caso se pudieron obtener las líneas SCs porque los blastocistos fueron destruidos para poder realizar los análisis del ADN (French et al., 2008). En mayo del 2013 un grupo de la Universidad de Salud y Ciencia de Oregón (OHSU) en Portland coordinado por Mitalipov presentó los resultados de su investigación en un artículo publicado en la revista *"Cell"* en el que se notificaba la consecución de hESCs a partir de una clonación mediante la técnica de SCNT, en este proceso se transfirió el núcleo de una célula de la piel de un varón adulto al interior de un oocito enucleado de una mujer donante, al que se aplicó una descarga eléctrica, y junto a unos factores determinados, se obtuvo una célula con un ADN idéntico a la de la célula del varón, pudiéndose posteriormente dividir hasta formar una estructura compleja de unas 150 células, muy similares a las de los embrioanes fertilizados. Estas células no tenían anomalías cromosómicas y eran capaces de convertirse en nuevas células especialzadas, entre otras, neuronas, hepatocitos y cardiomiocitos (Tachibana et al., 2013).

Los defensores de la investigación con hESCs basan su posición, argumentando que si no hubiera sido por estas investigaciones no se hubiera llegado a conocer el papel de los factores de transcripción *Oct3/4, Sox2, c-Myc*, *Klf4, Nanog* y *Lin28* en el proceso de reprogramación celular de células somáticas adultas. Finalmente, en contra de la opinión casi unánime de la comunidad científica y de la sociedad, se ha intentado la clonación humana reproductiva, es decir la producción de un ser humano clónico, mediante un embrión de SCNT de 4 células, aunque no se consiguió su implantación en el útero (Zavos e Illmensee, 2006). Además, desde hace unos pocos años se viene intentando la SCNT interespecífica mediante la TNS humanos a ovocitos de otras especies animales con objeto de estudiar el comportamiento del núcleo humano transferido y su capacidad de reprogramación (desdiferenciación y rediferenciación). En otras investigaciones se utilizaron ovocitos de vaca en lugar de ovocitos humanos, obteniendo 7 embriones somáticos aloplásmicos (citoplasma bovino y núcleo humano) que se denominaron "ovocitos bovinos reconstruidos por SCNT de fibroblastos humanos. La excusa ética que se maneja para justificar esta técnica es la de ahorrar la utilización de ovocitos humanos. Con esta técnica se pone una información genética humana en un "ambiente citoplásmico" de otra especie animal. Puesto que la interacción entre núcleo y citoplasma condiciona la regulación del crecimiento, la diferenciación y la fisiología celular, se comprende que los organismos aloplásmicos puedan mostrar algún tipo de anomalías en su desarrollo en relación con los individuos de la propia especie. En la República China también se han realizado otros experimentos de TN interespecífica (Zavos e Illmensee 2003).

La connotación ética de estos procedimientos es negativa por dos motivos, en primer lugar, por lo que significa la producción de un embrión somático humano aloplásmico que, evidentemente, no es un embrión humano normal, en segundo lugar, porque la validez científica de la utilización de las SCs aloplásmicas es poco sólida ya que es muy probable que la interacción núcleo-citoplásmica de tales células produzca efectos impredecibles (Lacadena, 2011). Esta argumentación fue confirmada al demostrarse experimentalmente el comportamiento anormal de los embriones somáticos aloplásmicos en los que el núcleo humano se había transferido a ovocitos de vaca, de conejo y de ratón (Chung et al., 2009).

En enero de 2008, tras un debate público abierto, la Human Fertilisation and Embryology Authority del Reino Unido autorizó este tipo de técnicas, mal llamadas por los medios de comunicación "embriones híbridos" o "combinaciones híbridas" puesto que el concepto de híbrido en genética hace referencia a la descendencia de un cruzamiento sexual. Según

Lacadena, lo científicamente correcto sería denominarlos embriones somáticos aloplásmicos (Lacadena, 2008).

Las posibles aplicaciones clínicas de las SCs en la TN autóloga para evitar el rechazo inmunológico son tas ASCs, las iPSCs y las SCNT del propio paciente. Desde el punto de vista ético no hay duda que las dos primeras técnicas serían aceptables para todos (la comunidad científica y la sociedad) mientras que la tercera es éticamente rechazada por muchos por el significado biológico del embrión somático (embrión SCNT) obtenido por TN que es equiparable a un embrión gamético obtenido por un proceso normal de fecundación. En este "proceso imparable" de la ciencia podemos decir que no hay nada imposible, todo es cuestión de decisión, de recursos económicos y de ética (o de falta de ética). Y uno se pregunta: ¿por qué no se toma la decisión de una vez por todas de buscar las soluciones que no plantean problemas éticos? ¿por qué no se apuesta decididamente por la utilización de las ASCs para la reprogramación de las iPSCs o por la reprogramación directa?. Hay posturas críticas respecto al avance "ciego" de la ciencia, que algunos lo denominan "fundamentalismo científico"). Puede ser interesante, en la reflexión de científicos y pensadores, la confrontación entre la ética de la no-investigación de Testart y la ética de la responsabilidad en relación con los derechos de las generaciones futuras de Hans Jonas. En dicha reflexión habría que tener en cuenta también las consecuencias que una decisión negativa tendría para las generaciones futuras. Por ejemplo, ¿qué pensaríamos las generaciones actuales si, como consecuencia de los primeros fracasos en los trasplantes de corazón hace 43 años, los organismos internacionales hubieran decidido prohibirlos como atentatorios a la ética médica?. Actualizando la controversia, ¿no piensan lo mismo los que actualmente defienden el uso de las ESCs en la TC de la MR del futuro?. Ante estas argumentaciones, Lacadena cree que se debería defender las posibilidades clínicas de las ASCs y de la iPSCs, que no comportan problema ético alguno. Es una cuestión bioética de fines y de medios (Lacadena, 2011).

En el desarrollo de las técnicas de clonación, se reemplaza la fecundación por otro proceso que en este caso sería el de la TN. La cuestión crucial sería que mediante esta técnica se origina un nuevo individuo que no es genéticamente irrepetible. Por otra parte, la eficiencia de la clonación es muy baja (entre un 0,5 a un 5%) que llega a nacer y de éstos la mayoría muere a las 24 horas. Además se presentan una serie de anormalidades en los individuos clonados como son: el sobrepeso, el envejecimiento prematuro, las malformaciones cerebrales, las anomalías graves en el sistema inmune y las enfermedades reumáticas como la artritis, entre otras. Las causas de estas anormalidades podrían ser un reflejo de la incompleta o inapropiada reprogramación que posiblemente estaría relacionada con la impronta genética o "imprinting", que es un fenómeno genético por el que ciertos genes son expresados de un modo específico que depende del sexo del progenitor (Lacadena, 2011).

En conclusión, en el término de clonación se incluyen tres técnicas distintas, que son: la gemelación artificial, la paraclonación y la clonación verdadera. En los dos últimos procedimientos se originan individuos con idéntico genoma nuclear pero diferente genoma mitocondrial.

3.4.5.1. Tipos de clonación: reproductiva y terapéutica

Clonación reproductiva

En la clonación reproductiva como TRA se distinguen, como ya hemos mencionado, dos vías, una es la utilización de técnicas de gemelación y otra es la TN (Iáñez, 1997).

Las razones por las que se podría aducir este tipo de clonación en humanos serían, tanto el deseo de una persona a su perpetuación, como el deseo de reproducir a un ser querido desaparecido, o el deseo de repetir un 'genotipo valioso' para la sociedad, como puede ser el de un científico o el de un artista, entre otros; otra razón podría ser la utilización de la gemelación o partición en TRA, ante la dificultad e improbabilidad de obtener un embrión de la propia pareja, pudiéndose conseguir una gestación única o múltiple, una razón más, sería la formación de un individuo clónico que fuese reservorio para un futuro trasplante de órganos en el progenitor o también para evitar una enfermedad de tipo mitocondrial transmitida por vía materna (Núñez-Cubero, 2004).

La identidad genética no implica la identidad comportamental, relacionada con la personalidad. Los factores de comportamiento, aunque presenten una base genética presentan una clara influencia en los factores ambientales y culturales.

En el I Informe Anual de la Comisión Nacional de Reproducción Asistida se recogen una serie de consideraciones con relación a la identidad de los individuos clónicos. En la primera, los individuos clónicos obtenidos por partición de embriones o separación de blastómeros (gemelación) serían iguales en su información genética nuclear, tendrían el mismo citoplasma y se desarrollarían en el mismo ambiente intrauterino; serían, por tanto, los más "idénticos" desde el punto de vista genético. La segunda consideración, sería que los individuos clónicos obtenidos por TN tendrían la misma información genética nuclear, distinto citoplasma y distinto ambiente intrauterino durante la gestación; por tanto, se parecerían entre sí menos que los gemelos monocigóticos. La tercera y última consideración indica que la información no es inmutable a lo largo de la vida del individuo, puesto que el ADN presente en las células del organismo puede estar cambiando de forma espontánea, por mutación, trasposición u otros mecanismos (Núñez-Cubero, 2004).

Clonación terapéutica o no reproductiva

Las ESCs humanas (hESC) se pueden obtener de los siguientes orígenes: de los embriones (MCI del blastocisto), producidos por fecundación natural, por FIV, por TNS, o ANT, por partogénesis (partenotes), también pueden proceder de células primordiales de gónadas primitivas (GSC), de tejidos adultos (fusión de células somáticas autólogas…), de cordón umbilical (human umbilical cord blood ó HUCB, SC de gelatina de Wharton ó WJSCs, de tejido amniótico (AMSC), de placenta, de fetos (FSC), de tejidos de fetos abortados, a partir de células primitivas de crestas germinales (entre cinco y nueve semanas) y también de teratocarcinomas o carcinomas embrionarios especialmente tumores testiculares (Whittaker, 2005).

Las células hESC se pueden obtener a partir del embrión, del feto y del adulto de las siguientes fuentes: de las hESC, se pueden obtener a partir del embrión, del feto y del adulto; de las siguientes fuentes: de la MCI de embriones gaméticos preimplantatorios supernumerarios congelados sobrantes de programas de FIV, de la MCI de embriones gaméticos "ex profeso", originados por FIV con el único objetivo de conseguir cultivos de tejidos, de la MCI de embriones somáticos obtenidos por técnicas de clonación mediante TN, de la MCI de embriones clonados por gemelación, de la MCI de embriones partenogenéticos y de fetos abortados (Whittaker, 2005).

3.4.5.2. Origen, obtención y características de las SCs embrionarias humanas

La base fundamental en la derivación de las hESCs, es el aislamiento de la MCI, como continente principal de la pluripotencialidad embrionaria. Existen varios métodos de derivación, extracción mediante inmunocirugía y extracción mediante láser. Estos métodos producen la destrucción de embriones. Las hESCs parecen ser las más versátiles por su pluripotencia, pudiéndose diferenciar en todos los tejidos del cuerpo humano a través de las tres capas germinales primordiales y las líneas germinales masculinas y femeninas. En la actualidad, se han logrado convertir *in vitro* tanto en células productoras de insulina en los islotes secretores funcionales, como en cardiomiocitos y en células neuronales, y se ha demostrado su transferencia a los tejidos respectivos. Aunque la utilización de los tejidos procedentes de hESC está plagada de problemas éticos, de rechazos inmunológicos y de la posibilidad de desarrollar tumorogénesis, además de la gran dificultad para la obtención de una suficiente cantidad. En contraste, las MSCs humanas (hMSCs), aunque no son tumorogénicas, también tienen sus limitaciones de multipotencia, rechazo inmunológico, limitándose actualmente al trasplante autólogo (alogénico).

Estos problemas parecen minimizarse con la utilización de las WJSCs y HUCSCs, ambas células son de origen epiblástico y contienen a la vez marcadores de hESCs y hMSCs. Estas células son menos problemáticas éticamente, son ampliamente multipotentes, no tumorogénicas, mantienen la línea de troncalidad tras varios pases seriados, y debido a su corto tiempo de duplicación su población se pueden expandir en gran número (Koblas et al., 2005 y Bongso et al., 2008).

Se han desarrollado estrategias tipo "embryo-friendly", que no suponen la detención del desarrollo embrionario ni comprometen su viabilidad. Para ello se obtienen blastómeros aislados mediante biopsia por micromanipulación, utilizadas hoy en el diagnóstico genético preimplantarorio durante la reproducción asistida. Dentro de esta estrategia "embryo-friendly" existen dos métodos: uno, es la creación de artefactos biológicos, que no son entidades embrionarias, y por lo tanto, incapaces de completar el proceso de embriogénesis. Estos artefactos pueden ser generados a través de ANT, con núcleo somático mutado para el gen

Cdx2. El otro método es la partenogénesis, que implica el desarrollo de un embrión directamente de un ovocito sin necesidad de ser fecundado por el espermatozoide, resultando el aislamiento de ESCs partenogénicas (pESCs), con capacidad de trasplante en animales inmunocompetentes y genéticamente compatibles. Este procedimiento se encuentra pendiente de más estudios para su aplicación en células humanas (Gruen y Grabel, 2006).

Existen varios problemas derivados de la aplicación de las ESCs en las distintas terapias, tales como que son difíciles de establecer y mantener y es difícil obtener cultivos puros. Otros problemas que pueden presentarse se refieren al rechazo inmunológico durante la diferenciación funcional, es posible la aparición de tumores y la destrucción de tejidos y también puede generarse inestabilidad genómica (Lacadena, 2011).

La desdiferenciación y/o transdiferenciación de células somáticas, es la reprogramación de células somáticas mediante la introducción retroviral de cuatro genes: Oct 3/4, Sox2, C-Myc y Klf4, obteniendo iPSCs posteriormente se demostró, que si la selección se realizaba en base a la expresión de Nanog, se obtenían iPSCs de competencia germinal con una expresión génica aumentada y patrones de metilación de ADN similares a ESCs y eran capaces de generar quimeras. En esta nueva estrategia se evita la destrucción del embrión, y también los problemas de histocompatibilidad y rechazos (Lacadena, 2011).)

3.4.5.3. Generación de gametos a partir de las SCs

La reproducción asistida presenta problemas debido a la tendencia hacia el incremento de la infertilidad en los países desarrollados, a una mayor demanda de paternidad genética, a los inconvenientes como la baja calidad y cantidad de gametos y a las dificultades para la fecundación.

Se ha demostrado que las ESCs de ratón y de humanos (Clark et al., 2004) pueden diferenciarse a células germinales primordiales (PGCs) *in vitro*, proporcionando evidencias de que las hESCs expresan marcadores propios del desarrollo temprano de las células germinales, como c-Kit o DAZL, y que las células VASA positivas, incluso GDF9 (a partir de hESCs, con y sin la formación de cuerpos embrioides), son los precursores de las células germinales *in vitro*. También se han desarrollado múltiples estrategias más eficientes, tanto relacionados con los componentes del medio utilizado, como con modificaciones de las condiciones del cultivo (Chen, 2007).

3.4.5.4. SCs adultas (ASCs)

En los últimos años se han ido identificando la expresión de marcadores de indiferenciación característicos como son c-kit/Cd117 y CD 34 y la presencia de células epiteliales y estromales con actividad clonogénica o de proliferación. Más recientemente se han obtenido células con potencialidad SC del líquido amiótico. Las ASCs proceden de tejidos u órganos adultos, produciéndose durante el desarrollo embrionario hasta el adulto una reducción de la potencialidad de las células. No obstante, se encuentran mecanismos de reparación y de sustitución de las células en múltiples tejidos. Otra connotación importante a tener en cuenta es la impensable plasticidad, reversibilidad y potencialidad de las que disponen las ASCs en el individuo adulto. El hecho de que en un individuo adulto se encuentren nichos de células multipotenciales genera un enorme interés desde el punto de vista biomédico. En todo organismo adulto existen SCs con posibilidad de división celular continuada para mantener de forma constante el número de células diferenciadas de determinados tejidos cuando existe un daño tisular. Las células ASCs debido a su entorno no disponen del grado de indefinición funcional que si, en cambio, presentan las ESCs. Son muy importantes las evidencias, obtenidas tanto *in vitro* como *in vivo*, de que existen ASCs en distintas localizaciones, con un ritmo de recambio o tasa de renovación variables específico de cada área tisular. Las células NSCs y MSCs presentan la suficiente multipotencialidad o incluso pluripotencialidad y plasticidad para producir células especializadas, con una expresión genética o fenotipo característica de otros linajes y tejidos distintos por su origen y localización, cuando se transfieren al ambiente de estos últimos tejidos. Las ASCs se pueden encontrar prácticamente dispersas por todo el organismo, así están presentes en médula ósea, sangre periférica, cerebro, columna vertebral, pulpa dental, vasos sanguíneos y músculo esquelético (células satélite), epitelio de la piel y del sistema digestivo, córnea, retina, hígado y páncreas (Yablonka-Reveuni, 2011). Es decir, el microambiente de señales e interacciones del tejido que alberga a las SCs parece tener especial relevancia en la determinación del destino celular. Otro

punto a tener en cuenta es que las ASCs presentan la dificultad de ser escasas en los tejidos que las alojan, aunque la proporción de ASCs varía según la necesidad de reparación, siendo por ello difíciles de identificar, aislar y purificar. Tal es el caso de la médula ósea donde una de cada diez mil células es HSC, en cambio, en las crestas del intestino pueden oscilar entre un 4 al 50%. Es importante conocer que para caracterizar las ASCs se necesitan unos marcadores que informen del grado de diferenciación de tales células, y que entre estos marcadores se encuentran las proteínas de superficie que actúan como receptores. Éstas aportan una información sobre la singularidad de cada SC. Otro tipo de marcadores utilizados son los genéticos que informan sobre el carácter indiferenciado de las células y su inactivación cuando se origina la especialización. Las NSCs se han identificado en dos zonas específicas del cerebro, una, en la ZSV y la otra, en la zona subgranular del giro dentado del hipocampo (Kaneko y Sawamoto, 2008; Landgren y Curtis, 2011). Estas células gracias a su actividad de proliferación y diferenciación y dada su potencial plasticidad, junto a su entorno microambiental, se diferencian en neuronas y glía (Barkho y Zhao, 2011; Kazanis, 2012). Entre las posibles aplicaciones de dicho tipo de células hay que destacar las siguientes: la primera es la generación ilimitada de neuronas y células gliales humanas; la segunda es la terapia de reemplazamiento celular en el sistema nervioso y posiblemente en otros tejidos y su utilización para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (Liu et al., 2012; Andressen, 2013); la tercera es la TG en el sistema nervioso, en este caso, se podría modificar genéticamente la expresión de ciertos genes antes de realizar el trasplante al paciente; la cuarta es la de posibilitar estudios sobre las interacciones entre la neurona y la glía, sobre la fisiología del tejido neural humano *in vitro*, sobre la neuro-degeneración y neuro-regeneración tanto *in vivo* como *in vitro*, sobre la identidad del fenotipo del neurotransmisor neuronal y también sobre el desarrollo del sistema nervioso y la quinta aplicación se basaría en la consideración de que las células ependimales del sistema nervioso central (SNC) son SCs y que proliferan de forma asimétrica pudiéndose activar para dividirse mediante la utilización de mitógenos (*in vitro*) o bien mediante la inducción *in vivo* de un daño para provocar la formación de astrocitos (Lecca et al., 2012). Existen tres grupos importantes de ASCs en la médula ósea: el primer grupo, es el de las HSCs encargadas de generar a todos los tipos de células sanguíneas, el segundo grupo, el de las células del estroma que originan el hueso, el cartílago, el tejido conectivo y la red reticular que soporta la formación de células sanguíneas y por último, el tercer grupo lo constituyen las MSCs que se encuentran presentes en diversos tejidos humanos durante el desarrollo (tejidos fetales, neonatales y adultos) e incluso las hESCs y las MSCs procedentes de ESCs persisten en la médula ósea del adulto Las MSCs presentan propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias y una elevada plasticidad. Además se ha comprobado que estas células colaboran en la formación y reparación de casi todos los tipos celulares somáticos (incluidos hueso y cartílago) (Hemati, 2011). La piel de los mamíferos contiene al menos tres tipos de células epiteliales, las células epidérmicas, las células del folículo piloso y las células del epitelio glandular. En la regeneración cutánea se han utilizado ESCs, ASCs e iPSCs para el tratamiento de quemaduras, heridas y úlceras crónicas (Martínez-Santamaría et al., 2012). La existencia de SCs en el hígado y el páncreas de mamíferos no es tan evidente como en los casos anteriores. De hecho, las SCs del páncreas se encuentran en varios lugares. En este contexto, los estudios recientes demuestran que las SCs que expresan una molécula denominada nestina pueden producir todos los tipos celulares en los islotes de Langerhans del páncreas (Yang et al., 2011).

Las principales características de las ASCs son: primera, que pueden proliferar sin diferenciarse durante un largo período de tiempo, característica conocida como “autorrenovación” a largo plazo; segunda, que algunas células AS tienen la capacidad de diferenciarse en otros tejidos diferentes a aquél del que proceden, propiedad denominada plasticidad; tercera, que son infrecuentes, difíciles de identificar y de origen desconocido; la cuarta, que presentan patrones de diferenciación mediante marcadores de superficie, que se pueden determinar mediante métodos actuales de caracterización *in vitro*; quinta, la localización de estas células en los tejidos derivados de las tres capas germinales embriónicas. Las HSCs de médula ósea (BM) ó (BM-HSCs) son las más estudiadas y utilizadas en aplicaciones clínicas de trasplante de SCs para la reparación de tejidos. En la BM y en la sangre se han identificado además, por lo menos otras dos poblaciones de ASCs. También se han identificado varias poblaciones de ASCs en el cerebro, especialmente en el hipocampo. La proliferación y diferenciación de las ASCs del cerebro dependen de varios factores de crecimiento por lo que es imprescindible tenerlos en cuenta para la terapia. Se han descrito ASCs en otros tejidos como el muscular y el adiposo (Lacadena, 2011).

La creación de “bancos de cultivos” a partir de iPSCs pueden ofrecer a los pacientes una serie de remedios y recursos individuales ante la eventualidad de enfermedades o deterioro de

sus órganos originales. La clonación mediante SCNT evita el rechazo por el paciente, ya que las proteínas intramitocondriales aportadas por el ovocito receptor nunca accederían a la superficie celular y, por tanto, no dispararían una respuesta inmunológica, siendo estas células histocompatibles. Sin embargo, la clonación mediante la SCNT es un procedimiento poco eficiente por el alto índice de fracasos. Posiblemente la razón de estos fracasos se deba al número y a la calidad de mutaciones acumuladas que impedirían en muchas ocasiones que el núcleo pudiera soportar un el mecanismo de "la desdiferenciación" con el consiguiente desarrollo oncológico. Por este hecho y también por los dilemas bioéticos que se plantean con el uso de las ESCs procedentes de embriones somáticos humanos se podría pensar en otras fuentes alternativas que sería la de establecer cultivos celulares a partir de ASCs procedentes del cordón umbilical, placenta y otros tejidos humanos (Taylor et al., 2011).

3.4.5.5. Los fines y las aplicaciones biomédicas de la clonación terapéutica

La capacidad de autorrenovación que presentan las hESCs, suponen grandes posibilidades terapéuticas en MR, como el trasplante de derivados celulares en órganos, generación de órganos artificiales mediante la ingeniería tisular, la resolución de enfermedades monogenéticas con la ingeniería genética, así como pruebas y rastreos de drogas y fármacos en modelos embrionarios *in vitro*. Es importante el desarrollo de modelos animales en determinadas enfermedades humanas para el estudio de los trastornos genéticos utilizando la SCNT. Por otra parte, se pueden sintetizar proteínas humanas en la sangre, la orina y la leche de animales transgénicos. En este sentido, se han sintetizado proteínas humanas a partir de determinados cambios post-traduccionales de la leche de vacas, ovejas y cabras transgénicas, como la alfa-1-antitripsina, para el tratamiento de la fibrosis quística, y el factor IX, para el tratamiento de la hemofilia B. De esta manera, con la técnica de la SCNT se consigue insertar genes humanos en puntos concretos del genoma del animal, aumentando la fiabilidad de su expresión, además de la eliminación de genes no deseados. Mediante la SCNT también se consigue la supresión de genes endógenos, por ejemplo la sustitución de seroalbúmina bovina por seroalbúmina humana. Esta técnica se podría poner a punto para la generación de órganos (corazón, pulmones, riñones e islotes pancreáticos) a partir de cerdos modificados genéticamente, por ejemplo, eliminando el gen de la alfa-galactosil transferasa, que provoca rechazo en los trasplantes (Ogura et al., 2013).

La gemelación artificial puede ser útil, con fines terapéuticos, en la aplicación de las TRA como el trasplante de embriones o la generación de embriones por métodos *in vitro*. Se pueden plantear los siguientes problemas con la utilización de la gemelación artificial en seres humanos: primero, se generan graves dudas a la hora de resolver problemas médicos, el segundo problema es la falta de eficacia y de seguridad para poderla aplicar en procedimientos terapéuticos en humanos, el tercero es el problema de los embriones sobrantes que hace aún más grave el uso de dicha técnica y el cuarto problema es que para resolver los problemas de infertilidad se pueden utilizar técnicas menos agresivas como la donación de gametos y de ovocitos. Hay que tener en cuenta que la utilización de animales transgénicos mediante la clonación para la investigación puede generar controversias en determinados grupos de opinión. En este contexto, el Comité de Expertos sobre Bioética y Clonación considera en su Informe sobre clonación en las fronteras de la vida, que se han de cumplir una serie de condiciones para que esta técnica pueda ser éticamente aceptable. Una de estas condiciones que se debe asegurar que hay una garantía de que la técnica puede aplicarse en humanos cuando sea posible, una vez que se haya experimentado previa y exhaustivamente en animales, otra condición es que la utilización de la técnica sirva para generar embriones destinados a la vida y no a la muerte y también se debe considerar la utilización del procedimiento sólo cuando se hayan agotado todas las técnicas alternativas, que, por lo general, son menos agresivas y de menor riesgo. Otra posible aplicación de esta técnica sería realizar el diagnóstico preimplantatorio a partir de los blastómeros que resultan de la gemelación artificial. Esta aplicación resulta moralmente dudosa para el citado Comité (Huguet, 2004).

En lo que se refiere a la paraclonación, es decir, a la TN procedentes de blastómeros embrionarios no de células fetales en cultivo a óvulos, no fecundados, enucleados y a veces, a zigotos enucleados, siendo pues, el "progenitor" de los clones, el embrión o feto (Iáñez, 1997).

En seres humanos se podría pensar su utilización en aplicaciones potenciales como el tratamiento de enfermedades mitocondriales. Este procedimiento consiste en transferir el núcleo de un blastómero que proviene de un embrión originado por fecundación *in vitro*, y que presenta mitocondrias defectuosas a un citoplasma de un óvulo donado. Este procedimiento

plantea la existencia de una difícil línea divisoria entre lo reproductivo y lo terapéutico. En opinión de algunos autores se puede transferir el núcleo de un ovocito primario a un ovocito proveniente de una donante para que se produzca una FIV o ICSI. En este caso, dicho procedimiento no es una clonación ya que la TN se realiza antes y no después de la fecundación, por lo que esta técnica recibe el nombre de semiclonación o haploidización, en la que no se genera un embrión clónico. Se ha podido obtener un óvulo a partir de células sanguíneas mediante la técnica de TN. Este procedimiento consiste en tomar una célula sanguínea de una mujer estéril y extraer su núcleo. Dicho núcleo se transfiere al óvulo previamente enucleado de una donante. Posteriormente, se induce la división del genoma del óvulo, o meiosis, de tal forma que éste presenta la mitad del material genético. Más tarde a ese óvulo se le inyecta un espermatozoide como en una FIV convencional para dar lugar a un embrión. De esta manera, a las 30 horas de producirse esta fecundación se origina un embrión formado por dos células y similar al embrión que se obtendría en una fecundación normal. Por otro lado, existe la posibilidad de recurrir a la transferencia de mitocondrias purificadas o a una fracción enriquecida de mitocondrias, o utilizar el citoplasma de un ovocito donante que presente mitocondrias. Esta última aplicación ya ha sido realizada desde el punto de vista clínico. Con relación a esto, hay científicos que han inyectado en los óvulos procedentes de una mujer estéril, el citoplasma, y por tanto mitocondrias, de una mujer fértil. Es importante destacar que probablemente esas mujeres son estériles debido a los problemas citoplásmicos mitocondriales. Además, la aplicación de la clonación en humanos podría ser útil para eliminar determinadas anomalías detectadas en los embriones humanos. Una posible aplicación de la clonación humana no reproductiva se basaría en utilizar un cigoto, fruto de una reproducción sexual, que presentase un defecto genético como por ejemplo distrofia muscular y posteriormente, generar una línea de SCs del embrión formado, eliminar la anomalía congénita, clonar la SC corregida por la TN, generar el embrión resultante, eliminar el defecto genético, implantar otra vez dicho embrión en la madre, y comprobar el embarazo, para posteriormente eliminar el resto de las SCs del cultivo. También hay que destacar que el empleo de embriones en la clonación no reproductiva podría resultar innecesario si se llegan a utilizar cultivos celulares a partir de las ASCs que se encuentran presentes en los tejidos y también en órganos adultos. De esta manera, se podría evitar la formación y utilización de los embriones preimplantatorios (Iáñez, 1997; Huguet, 2004).

En el año 2001, el Advanced Cell Technology (ACT) anunció que había clonado el primer embrión humano, los núcleos utilizados en la TN procedían de las células ováricas del cúmulo que rodean al ovocito, formado por seis células y que sería utilizado en la clonación terapéutica y para realizar estudios de investigación de enfermedades neurodegenerativas tales como el Parkinson y el Alzheimer, además de la diabetes y el cáncer. Por tanto, los embriones humanos podrían ser utilizados como fuentes de células o tejidos. Mediante la clonación terapéutica, una persona que padezca una enfermedad neurodegenerativa o bien diabetes podría obtener ovocitos donantes procedentes de otro individuo, incluso de su propia familia, de forma que se eliminarían los núcleos de dichos ovocitos, ovocitos enucleados, y se transferirían los núcleos procedentes de cualquier célula somática del paciente en cuestión a los citoplasmas de estos ovocitos. Cada ovocito se convertiría en el equivalente de un cigoto que podría iniciar el proceso de desarrollo embrionario normal, obteniéndose un embrión humano clónico, que en estadio de blastocisto se mantendría durante menos de catorce días en el laboratorio. A continuación, se utilizarían las PSCs de la MCI del blastocisto, obtenidas por esta técnica de clonación mediante TN y podrían ser aisladas para después tratar de establecer en el laboratorio determinados cultivos de tejidos. En este caso, se manipularían las condiciones del cultivo para diferenciar dichas SCs en células nerviosas o bien en células del páncreas. Estas células podrían ser trasplantadas al paciente en cuestión, evitando cualquier problema de rechazo inmunológico. Por otra parte, es necesario evaluar las ventajas de la clonación no reproductiva o terapéutica como fuente de células para reparar tejidos u órganos en combinación con otras tecnologías tales como la TG. Según el Informe sobre clonación: en las fronteras de la vida, realizado por el Comité de Expertos sobre Bioética y Clonación: “La utilización de las técnicas de clonación no reproductiva con fines terapéuticos, por ejemplo para generar tejidos humanos para trasplante, deberá ponderarse frente a las nuevas tecnologías emergentes de obtención de SCs y diferenciación de las mismas *in vitro*. Ello se debe a que las técnicas de clonación pueden conducir a la generación de células con capacidad totipotente, mientras que las SCs conducen, en principio, a la generación de determinados linajes celulares. No obstante, la mayoría de los embriones somáticos humanos degeneran muy rápidamente al cabo de pocas divisiones celulares (Huguet, 2004).

3.5. El embrión

3.5.1. Concepto

Según el Comité de Expertos sobre Bioética y Clonación, el embrión es una realidad biológica u organismo durante los primeros estadios de desarrollo. En forma genérica, desde que se completa la fecundación hasta que el organismo adquiere la forma característica del individuo adulto, sobre las seis u ocho semanas, se emplea el nombre de embrión. A partir de ese momento se le denomina feto. Se considera embrión a la entidad biológica que abarca todos los estadios del desarrollo hasta el inicio de la fase fetal, reservándose el término embrión preimplantatorio para designar a los embriones que se hallan en estadios anteriores a la implantación, y se denomina embrión postimplantatorio, a las fases posteriores. También se suele denominar a cada estadio embrionario por su nombre (2-células, 4-células, mórula, blástula, etc.) (Huguet, 2004).

3.5.2. El desarrollo embrionario

El desarrollo embrionario es un proceso de estructuración progresiva, creciente y perfectamente integrado y dirigido por la expresión de los genes adecuados en el momento oportuno y en un entorno apropiado (Morales, 2003).

En la reproducción humana se distinguen cuatro etapas que se indican esquemáticamente a continuación: 1ª Etapa: Desde el estado de gametos, y fecundación hasta el estado de cigoto. 2ª Etapa: Desde el estado de cigoto, pasando por el de mórula y blastocisto hasta la anidación. 3ª Etapa: Comprende la anidación y formación del feto y 4ª Etapa: Desde el estado de feto hasta el nacimiento (Huguet, 2004).

Estadios embrionarios

Menos de 14 días

La activación del desarrollo se produce aproximadamente 12-14 horas después de la ovulación. La fecundación, o unión del óvulo y el espermatozoide, no es un momento, es un proceso que da lugar al cigoto o célula huevo. El cigoto es una fase que se extiende desde la fecundación hasta la primera división celular. En la fecundación se produce, en primer lugar la capacitación del espermatozoide y posteriormente la fertilización del óvulo. De los más de 200 millones de espermatozoides que se depositan en el tracto genital de la mujer, sólo unos pocos centenares llegan al lugar de fecundación. Se requiere únicamente uno de ellos para la fecundación que tiene lugar en las trompas de Falopio, los demás espermatozoides ayudan al espermatozoide capacitado fecundante a atravesar las barreras que protegen al gameto femenino, como las células de la corona radiada del ovocito, modificando la permeabilidad de la zona pelúcida del ovocito, lo que origina la liberación de enzimas lisosómicos y la activación de otros procesos celulares que impiden que otros espermatozoides penetren. El espermatozoide al situarse muy próximo al pronúcleo femenino, crece y se forma el pronúcleo masculino, desprendiéndose y degenerando la cola del espermatozoide. Los dos pronúcleos haploides, difícilmente distinguibles, se aproximan, pero no se fusionan; los cromosomas se disponen en huso mitótico, las cromátidas complementarias se separan y replican su ADN. La división o segmentación mitótica, se produce un día después de la ovulación y es una división meridional, pero en la segunda segmentación, uno de los dos blastómeros se divide meridionalmente mientras que el otro blastómero se divide de forma ecuatorial. Hay que subrayar que los blastómeros del embrión humano presentan una asincronía en cuanto a las divisiones celulares, puesto que no muestran siempre una progresión geométrica con número par de células resultantes, sino que pueden obtenerse un número impar de células (Huguet, 2004).

A las 36 horas, y durante el camino del cigoto hacia el útero, se produce la primera división, formándose dos células llamadas blastómeros. A las 60 horas se obtienen, por división de los 2 blastómeros, cuatro blastómeros (establecimiento del sistema HLA humano). A los 3 días los 4 blastómeros se dividen y forman 8 células. Aproximadamente a los 4 días de la fertilización, se entra en el estadio de mórula con 16 células. La mórula permanece en la cavidad uterina unos 4 ó 5 días más, continuando su división hasta 32-64 células. Hacia los 6 u 8 días del desarrollo embrionario, y antes de la implantación, se pasa de la fase de mórula a blastocisto. El blastocisto está formado por una cavidad central o blastocele, una capa externa de células denominada trofoblasto o trofoectodermo. En la segunda semana, el trofoblasto se

diferencia en una capa interna activa, de proliferación denominada citotrofoblasto y una capa externa llamada sincitiotrofoblasto que origina los tejidos maternos. El trofoblasto originará el corion, que es la porción embriónica de la placenta, y forma la pared del saco coriónico, en el cual se encuentran el embrión, el amnios y el saco vitelino. En su interior y pegadas a la pared se encuentra un grupo de 20 a 30 células pluripotentes que forman la MCI o embrioblasto. Las células de la MCI originan el embrión y se situarán en un polo del blastocisto. Se ha demostrado que la diferenciación de las células de la MCI no se origina únicamente como resultado de un efecto de posición, sino que también intervienen el punto de entrada del espermatozoide y el eje del oocito, influyendo sobre el plano de la primera división de segmentación y con la cronología de la segmentación del blastómero que lleva el punto de entrada espermático. La implantación o anidación del blastocisto se realiza en el 7º u 8º día de la fecundación y se completa hacia los 14 días. En la semana siguiente a la implantación, las células del MCI se diferencian en el llamado epiblasto y en el hipoblasto, éste último dará lugar al ectodermo amniótico. Tanto el epiblasto como el hipoblasto originan el disco embrionario que dará lugar a las tres capas germinales (trilaminar): ectodermo, mesodermo y endodermo. Los blastómeros son células no especializadas y tienen capacidad de diferenciación en cualquier tipo de célula del embrión y de las membranas extraembrionarias (Lacadena, 2001; Huguet, 2004).

Más de 14 días y menos de 8 semanas

A los 14 días se inicia la etapa conocida por gastrulación. En los días siguientes aparece la línea primitiva, en la que se pueden identificar los ejes anteroposterior o cráneo-caudal, que está especificada por la expresión de los genes Hox, el dorso-ventral, que están relacionados con los procesos de diferenciación de hipoblasto y epiblasto, y el eje izquierdo derecho. Durante la 3ª semana comienza la organogénesis, mediante la diferenciación de las tres capas germinales primarias. El ectodermo da lugar al tejido de la placa neural (neurulación), que dará lugar a la cuerda espinal y al cerebro. El endodermo origina las cubiertas epiteliales de las vías respiratorias y del tracto gastrointestinal, incluyendo las glándulas que se abren al tracto gastrointestinal y las células glandulares del hígado y el páncreas. El mesodermo produce el músculo liso, tejido conectivo y vasos asociados con tejidos y órganos, así como la mayor parte del sistema cardiovascular y el origen de la formación de las células sanguíneas y la médula ósea, el esqueleto, el músculo estriado y los órganos reproductores y excretores (Tabla 5).

Tabla 5. Las características de las distintas fases del desarrollo embrionario.

Fase de Cigoto La fase de cigoto va desde la fecundación hasta la 1ª división celular	
0	La fecundación, que sucede en las *trompas de Falopio*, genera al cigoto o célula inicial única con los dos pronúcleos de origen masculino y femenino. Proceso que dura alrededor de 20 horas.
Fase de embrión **Preimplantatorio o preembrión**: desde la 1ª división celular hasta la **Implantación** (2 sem., 14 d.)* **Embrión:** Desde las 2 primeras hasta las 8 a 10 semanas	
36 horas	Embrión de 2 células (blastómeros) que inicia su tránsito hacia el útero.
60 horas	Embrión de 4 células.
3 días	Embrión de 6-8 células.
4 días	Mórula: 16 células (todavía totipotentes) que forman un grupo unido y compacto. Continúa la división hasta 32-64 células. Llega al útero y se inicia la implantación o anidación.
5-7 días	Blastocisto: las células continúan dividiéndose hasta alcanzar un número aproximado de 100 y crean una cavidad central (blastocele), formándose una capa externa (trofoectodermo o trofoblasto, que originará la placenta y otras membranas extraembrionarias) que rodean a un grupo de 20-30 células que quedan pegadas a la pared interior (masa celular interna o embrioblasto). Las células de la Masa Celular Interna (MCI) son pluripotentes.
14 días	El blastocisto termina la anidación. La MCI da lugar al disco embrionario de un diámetro de 0,5 mm que contiene unas 2.000 células. Aparece la *línea primitiva* (días 14 al 18), que representa un esbozo del *SNC*.
3ª semana	En el proceso de gastrulación se transforma el disco embrionario bilaminar en trilaminar (ectodermo, mesodermo, endodermo), alrededor de un eje, la notocorda. El embrión crece hasta 2,3 mm de longitud. Entre el 16 y 21 días, comienza la angiogénesis y la formación de la red vascular. El 18º día posee un corazón primitivo que comienza a latir irregularmente el día 21 y lo hace de manera ya regular a la 5ª semana. Empiezan a aparecer los primordios que originarán los principales órganos.
Fase fetal **Feto:** desde las 8 a 10 semanas hasta el nacimiento	
Final de 8ª semana	Paso del embrión a feto, que contiene ya el diseño prácticamente completo del nuevo individuo.

El desarrollo embrionario es un proceso perfectamente integrado y dirigido por la expresión de los genes adecuados en el momento oportuno y en un entorno apropiado. La activación, la transcripción de proteínas y la diferenciación del genoma del embrión, en estadios tempranos de desarrollo humano, se encuentra bajo un estricto control materno. A partir del estadio de 8 células, se ha detectado que se produce síntesis de ARN a partir del estadio de pronúcleos o cigoto, con expresión del gen específico del sexo, que se localiza en el cromosoma Y, que actúa como “factor determinante de la diferenciación gonadal del testículo”, denominado SRY. Existen otros genes que se expresan a partir del estadio de una célula tales como MPK, ZFY, APRT y alfa-globina. También es importante un gen que participa en el desarrollo temprano humano, el *Oct-4*, también denominado *Oct-3*. El *Oct-4* es un factor de transcripción que posiblemente está relacionado con el mantenimiento de la pluripotencia en las células embrionarias y germinales, encontrándose presente en todos los estadios desde el oocito no fecundado hasta el blastocisto humano. El *Oct-4*, se ha detectado en las células embrionarias humanas. Los distintos niveles de expresión de *Oct-4* en los blastómeros han permitido predecir el desarrollo en embriones humanos, hacia la MCI, con niveles elevados de *Oct-4* o hacia el trofoectodermo, con niveles bajos de *Oct-4*. Este hecho es de una enorme importancia en el diagnóstico genético preimplantatorio.Todos los blastómeros de embriones humanos de cuatro células presentan bajos niveles de síntesis de ARN extranucleolar y ninguna síntesis a nivel del nucléolo. En el estadio de 8 células algunos blastómeros presentan niveles elevados de síntesis de ARN mientras otros no. Se ha observado una gran variabilidad en el ADNc amplificado entre distintos embriones. Se investigó la expresión de 7 genes improntados, distintos según procedencia de líneas materna o paterna, durante el desarrollo humano justo antes de la implantación utilizando preparaciones de ADNc amplificados originados de oocitos no fecundados y de estadios de 4 y 8 células y blastocistos. Se ha comprobado que la expresión de tres genes improntados (SNRPN, UBE34 y PEG1) en el desarrollo temprano humano podrían ser útiles para el diagnóstico preimplantacional y para el análisis de posibles anormalidades en la impronta genética durante nuevos procedimentos de reproducción asistida. El embrión humano está interaccionando permanentemente con su ambiente y la trayectoria de su desarrollo puede estar determinada por esta información. La diferenciación y la morfogénesis en mamíferos resulta ser un proceso de interacción celular y de posición relativa de las células. Este proceso es conocido como impronta genética, y tiene un papel relevante en el desarrollo y crecimiento fetales. Si se elimina un blastómero de un embrión temprano que utiliza especificación condicional, las células embrionarias remanentes cambian su destino de forma que se pueda sustituir la función que cumplan dichas células eliminadas. La plasticidad en el desarrollo humano es compatible con una organización en mosaico de la información. Existe cierta flexibilidad en la adaptación a cambios o condiciones que constituyen los ejes embrionarios. La nueva entidad, el cigoto, posee un genoma nuevo y único que está sometido a regulación epigenética, de tipo informativo que interacciona con fenómenos de tipo epistático, o interacciones entre genes, fenómenos epistáticos-pleiotrópicos, o interacciones entre genes y productos génicos, y fenómenos pleiotrópicos-poligénicos, o interacciones entre productos génicos y el ambiente, que controlará su adecuada expresión espacio-temporal. Se debe utilizar el término de embrión a partir del día 14 del desarrollo embrionario, refiriéndose al grupo de células del disco embrionario que formarán el nuevo ser (Lacadena 2001; Huguet, 2004).

El término preembrión es un concepto recientemente incorporado por algunos científicos al debate bioético con intención de diferenciar los primeros 14 días de desarrollo del embrión o cigoto humano del resto. Se trataría, por tanto, de la primera etapa de desarrollo, es decir, la etapa embrionaria. Otros científicos no admiten esta distinción, por considerarla carente de fundamento científico. Para éstos la etapa embrionaria abarca desde la concepción hasta los 90 días de gestación, en que el embrión se denomina "feto", pues ya ha desarrollado su organismo y puede ser reconocido por su aspecto externo como un bebé diminuto. Entre los primeros, hay dos posturas: por un lado, están quienes piensan que la etapa preembrionaria abarcaría desde la constitución del cigoto, por la unión del óvulo y el espermatozoide, hasta el inicio de su diferenciación celular, que se estima que ocurre hacia el 7º día posterior a la concepción, cuando comienza a anidarse en la pared uterina. Por otro lado, hay quienes toman como criterio la posibilidad de gemelación. Durante los primeros días de desarrollo, el embrión se puede dividir espontánea o artificialmente y constituir dos embriones idénticos (gemelos monocigóticos). De este modo, la etapa preembrionaria duraría hasta su anidación completa, hacia el día 14º, momento que coincide con la formación de la línea primitiva o cresta neural, momento a partir del cual ya no tiene más posibilidad de dividirse formando dos gemelos monocigóticos. Iniciada la diferenciación celular, con la formación de la línea primitiva o cresta neural, el preembrión pasaría a llamarse embrión, pues ya no puede subdividirse sin morir. Sin

embargo, otros científicos consideran que «el término "preembrión" carece de fundamento científico y pretende justificar diferentes investigaciones en el embrión, sin que existan trabas éticas y legales.A este respecto, hay que tener en cuenta que, si bien la anidación representa un hito embriológico relevante en relación con el desarrollo del nuevo ser, sin embargo no es posible fijar el instante preciso de la incapacidad de dividirse debido a la continuidad del proceso biológico del desarrollo, por lo que la etapa de preembrión no puede ser perfilada científicamente. En esta línea, el embrión es considerado como la etapa inicial del desarrollo de un individuo humano. El concepto de "preembrión", aunque sea posterior, tiene su origen en las investigaciones llevadas a cabo con cerdos por el embriólogo Washington en 1927, quien estudió el fenómeno de la gemelación observando la placenta de cerdos hembra procedentes de mataderos. Después de mucho trabajo, no logró distinguir el proceso antes de los 20 días, y para no dejar la investigación detenida, propuso una hipótesis de trabajo y dibujó un esquema, que ha sido reelaborado varias veces, para completarlo de acuerdo con la imagen que nos dan los nuevos descubrimientos, pero que no ha sido contrastado empíricamente desde entonces. No obstante, el término “preembrión” genera controversias y debate, debido a que hay autores como Claeys que opinan que no existe una clara distinción entre preembrión y embrión, en la misma línea se sitúa Kahn, por que “el embrión no cambia de naturaleza”. Hay partidarios de mantener esta distinción en aras de una mejor comprensión, aunque no discuten la continuidad del proceso embrionario. Juan Ramón Lacadena considera que se debe utilizar en todos los casos el término embrión, sin que ello conlleve a una valoración ética de su significado. Carlos Alonso Bedate considera que el significado de “embrión preimplantatorio” es un término descriptivo de una situación temporal y que es más apropiado y es preferible al término de preembrión. En España, la Ley 35/1988, de Técnicas de Reproducción Asistida, define al preembrión como un grupo de células resultantes de la división progresiva del óvulo desde que es fecundado hasta aproximadamente catorce días más tarde, cuando anida establemente en el interior del útero y aparece en él la línea primitiva”. Esta terminología ha sido adoptada también por los Consejos Europeos de Investigación Médica, en su reunión del junio de 1986; dicha ley considera que el “embrión propiamente dicho” es el embrión postimplantatorio, en el que tiene lugar la organogénesis, con una duración de unos 2 meses y medio. Durante toda la fecundación o concepción (“unión de los gametos maculino y femenino haploides para dar lugar al cigoto diploide”), pero principalmente antes de la implantación, se producen fracasos de las primeras etapas o fases del desarrollo embrionario, y durante el resto del primer trimestre, estos fracasos dan lugar a muchos abortos espontáneos. En unos casos, no ha habido implantación, y en otros se detectan anomalías muy graves. Esta tasa tan importante de fracasos (mayoritariamente, se estima alrededor del 50% de las fecundaciones) hay que considerarla muy característica de la fragilidad y de la selección natural de la condición y de la concepción humana (Lacadena, 2001; Huguet, 2004).

Estadio fetal

Al final de la 8ª semana y principio de la novena, el embrión pasa a denominarse *feto,* la histogénesis y la organogénesis se han completado y se inicia la fase de maduración y de crecimiento (Lacadena, 2001; Huguet, 2004) (Figura 13).

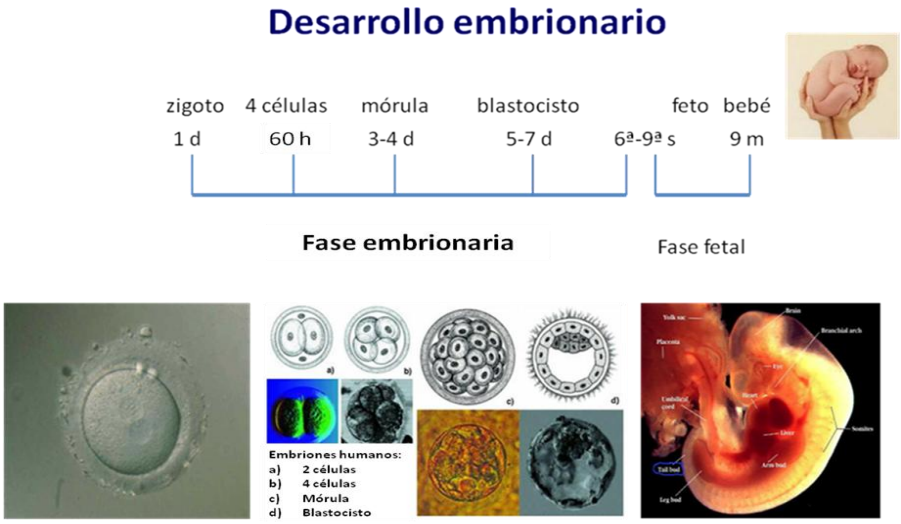


Figura 13. *El desarrollo embrionario humano.*

3.5.3. Características del desarrollo embrionario

Durante el desarrollo embrionario son fundamentales tanto la posicionalidad, como la asimetría y la heterogeneidad morfológica. Las diferentes posiciones dentro del embrión influyen para la activación de conjuntos de interruptores moleculares, muy importantes en su desarrollo. Se ha demostrado que el punto de partida de entrada del espermatozoide determina el punto de partida de la división celular y que de una de las dos primeras células derivan las células de la MCI del blastocisto y de la otra la línea trofoblástica, destinada a formar la placenta y los otros anejos fetales; lo que implica que la individualidad no es igual a indivisibilidad (Zernicka-Goetz, 2002). Otra característica importante es el de la continuidad, no pudiendo establecerse fronteras precisas. El desarrollo embrionario presenta un curso continuo, gradual, procesual y relacional. Se trata de un proceso continuo en el que van surgiendo características nuevas. La tercera característica es la emergencia instantánea de propiedades ontológicamente nuevas dentro de la gradualidad de los procesos biológicos y como resultado de las interacciones entre los distintos elementos. El embrión representa un "sistema complejo", que está compuesto por varios de estos elementos interconectados o entrelazados cuyos vínculos contienen información adicional y oculta al observador. La última característica fundamental es que el todo biológico no es igual a la suma de las partes. Las partes se unen formando un todo interrelacionado (Morales, 2003).

3.5.4. Selección de embriones humanos con fines terapéuticos

En el año 2000, nació en Denver, el niño Adam Nash libre de la enfermedad denominada "anemia de Fanconi". Con células de su cordón umbilical, se hizo un trasplante a su hermana Molly de seis años, que padecía la enfermedad, con resultado favorable. Se estima que la probabilidad de curación puede ser de un 85-90%. La anemia de Fanconi es una enfermedad hereditaria producida por una mutación autosómica recesiva, y mortal (en menos de 7 años) por la incapacidad de producir cierto tipo de células en la médula ósea, con el correspondiente deterioro del sistema inmune. Si los dos miembros de una pareja son sanos pero portadores de la mutación, es decir, son heterocigotos, la probabilidad de que un hijo suyo padezca la enfermedad por ser homocigoto recesivo es de un 25%. Ante esta situación, Jack y Lisa Nash, que querían salvar a su hija enferma, decidieron concebir un hijo sano que pudiera ser donante de su hermana. Pero ¿cómo podían tener la certeza de que el nuevo hijo naciera sano ante esa elevada probabilidad del 25% de que padeciera también la anemia de Fanconi como su hermana?. Para ello recurrieron a la FIV y a la selección de embriones. Dentro de las técnicas de FIV se puede hacer un diagnóstico molecular preconcepcional o preimplantacional. Las técnicas de diagnóstico preconcepcional o preimplantacional se pueden utilizar en aquellas parejas que tienen un riesgo de transmitir a la descendencia un defecto genético recesivo por ser ambos portadores del mismo, o solamente la mujer si se trata de una enfermedad producida por un gen dominante (Lacadena, 2001).

3.6. La investigación biomédica y la bioética

3.6.1. La investigación biomédica

La investigación es investigación de la verdad, de la realidad, o realidad verdadera, que ocurre de muchas formas. Esta realidad nos arrastra en un movimiento de búsqueda intelectiva, de investigación, que no es sólo una mera ocupación, sino que es una dedicación (de dedicar, mostrar algo "*deik*" con una fuerza especial "de") intelectual de la realidad verdadera y ofrecerla a la consideración de los demás. El investigador vive intelectivamente, profesa la realidad verdadera, está poseído por ella, no la posee, la realidad le arrastra. Para entenderlo, tenemos que reconocer que la realidad está abierta a otras realidades, y por eso es inagotable o inacabable, por lo que la investigación es una tarea sin fin, pero nada es real si no es respecto a otras realidades. La realidad también es múltiple en dos sentidos, el primero en que hay muchas cosas, y en el segundo, también en lo real es múltiple porque lo que es abierto es su propio carácter de realidad. La ciencia investiga cómo son y cómo acontecen las cosas reales. La filosofía de Zubiri analiza la verdad de la razón, que es la verdad propia de la ciencia, y dice que es una verdad de verificación y que "verificar es ir verificando": Esta verificación es siempre lógica e histórica, hay una razón lógica y una razón histórica que nos permiten ir buscando en los seres de la realidad sin llegar nunca a una adecuación absoluta, mientras que la filosofía investiga qué es ser real. Toda filosofía necesita de las ciencias y toda ciencia

necesita de una filosofía, es decir son dos momentos unitarios de la investigación, mientras la importancia de la ciencia es obvia, la pregunta de lo que es ser real también es de gran importancia, porque del concepto que tengamos de lo que es realidad y de sus modos, depende nuestra manera de ser persona, nuestra manera de estar entre las cosas y entre las demás personas, y nuestra organización social y nuestra historia (Zubiri, 2005).

Gracia, desarrollando una sugerencia realizada por Zubiri, nos dice que la acción del hombre sobre la naturaleza consiste siempre e ineludiblemente en la conversión de "recursos" naturales en "posibilidades" (positivas o negativas) de vida. La naturaleza tiene recursos y la historia es un mero proceso de posibilitación, de realización de posibilidades. Buscando un paralelismo con lo mencionado anteriormente, la investigación biomédica también se podría considerar como un proceso que convierte recursos en posibilidades, también positivas o negativas (Gracia, 1975).

3.6.2. Bioética y la ética de la responsabilidad

En la sociedad occidental actual, es decir en la sociedad "avanzada", pluralista, multirreligiosa, multicultural y también multi o plurirracial, entre otras características distintivas, nos movemos entre dos tipos de deberes, unos son los deberes perfectos, que son correlativos a derechos, se imponen por norma jurídica, son de gestión pública y que son de obligado cumplimiento; los otros son los deberes imperfectos, que se fundamentan en la libertad de conciencia, de gestión privada, y que dependen de las creencias y de los valores de los distintos seres humanos implicados. Estos deberes imperfectos no se pueden imponer, por lo que se precisa para abordarlos de forma adecuada de una gestión prudencial y deliberativa. La deliberación tiene lugar cuando ante un problema o conflicto surgido no encontramos certeza absoluta, irrefutable o apodíctica, tan sólo podemos tener certeza moral (Gracia, 1989).

Hace ahora dos siglos que Kant formuló su imperativo categórico "obra de tal modo que la máxima de tu voluntad pueda valer siempre, al mismo tiempo, como principio de una legislación universal". O, según la fórmula de la "Introducción a la metafísica de las costumbres": "obra de tal modo que uses la humanidad, tanto en tu persona como en la persona de cualquier otro, siempre como un fin al mismo tiempo y nunca solamente como un medio" (Gracia, 1998).

La perspectiva actual, es muy distinta a la contemplada por Kant, porque hoy en día se tienen en cuenta en los juicios éticos también a los individuos humanos "ya muertos", o a los aún no nacidos, es decir a los seres humanos "virtuales". En su obra "El principio de responsabilidad", el filósofo de la ciencia Hans Jonas, cree que por primera vez en la historia hemos de introducir en el imperativo categórico no sólo a la Humanidad presente sino también a la futura. En consecuencia, dice Jonas, el imperativo categórico debe reformularse en los siguientes términos: "actúa de tal modo que los efectos de tu actuación sean compatibles con la permanencia de la genuina vida humana"; o también: "actúa de tal modo que los efectos de tu acción no sean destructivos de la posibilidad futura de tal tipo de vida"; o simplemente, "no comprometas las condiciones de una continuación indefinida de la humanidad sobre la tierra" (Jonas, 2008).

Similares planteamientos defiende Ronald M. Green, a la pregunta: "¿cuáles son nuestras obligaciones morales respecto a las generaciones futuras?", Green cree que no se puede responder con criterios decisionistas, deterministas o utilitaristas, sino desde posturas como la de Kant o la de Rawls, que pueden resumirse en la famosa "Regla de Oro": "ponte a ti mismo en el lugar del otro". Green formula el principio moral de que: "estamos obligados a hacer lo posible por asegurar que nuestros descendientes tengan los medios para una progresiva mejor calidad de vida que nosotros, y a que como mínimo, no queden en una situación peor que la actual por nuestras acciones" (Gracia, 1998).

Frente a las éticas de la convicción y del poder (o del éxito), Max Weber defiende una ética de la responsabilidad, y además cree que ante actitudes beligerantes, dogmáticas, y hasta criminalizantes, o bien indiferentes, trivializantes o banalizantes, surge la actitud deliberante y responsable (Weber, 2001; Gracia, 1998).

La ética defendida tanto por Karl-Otto Apel como por Jürgen Habermas es la ética del discurso, que también se inserta dentro de las éticas de la responsabilidad. La tesis de Apel es que la ética sólo existe cuando se considera a los hombres como "una comunidad de seres racionales con igualdad de derechos en tanto que seres que son fines en sí mismos". Para estos autores existe una comunidad "ideal" de comunicación y de argumentación, formada por

la comunidad de afectados actual o virtualmente por la norma; es decir que toda la comunidad ideal de comunicación la forman todos los hombres presentes, pero también los futuros. Esto es lo que entiende Apel por "consenso", la posibilidad de acuerdo racional y no meramente táctico o estratégico, sobre intereses por parte de la comunidad ideal de argumentación; la universalización ya no es puramente subjetiva, sino que pasa a ser intersubjetiva. Pero además existe la comunidad "real" de comunicación, que es a la que se aplica la ética de la responsabilidad (Gracia, 1998).

Apel también nos dice que los presupuestos anteriores tienen como exigencia implícita dos "principios regulativos fundamentales: uno, "que en cada acción u omisión debemos tratar de asegurar la supervivencia del género humano como comunidad real de comunicación", y dos, que "debemos intentar realizar la comunidad ideal de comunicación en la real". Como sigue relatando Gracia, tanto Apel como Kant saben que es muy difícil su realización, por lo que establecen una argumentación a dos niveles. El primero es el nivel ideal, que Habermas y Apel denominan "principio procedimental de universalización de normas", y que puede formularse así: «cualquier norma válida tiene que satisfacer la condición de que las consecuencias y subconsecuencias, que resulten previsiblemente de su seguimiento universal para satisfacer los intereses de cada individuo, puedan ser aceptadas sin coacción por todos los afectados» (Gracia, 1998).

Este nivel ideal se completa con un segundo principio, el "principio de complementación", relativo al nivel real, que obliga a hacer todo lo posible para que el nivel ideal se haga real lo antes posible. Por lo tanto, lo que el principio de complementación dice es que es moralmente obligatorio colaborar en la realización de las condiciones de aplicación, teniendo en cuenta las condiciones situacionales y contingentes. El juicio moral surge siempre del contraste entre dos momentos, uno *a priori* y de carácter deontológico, regido por el principio de universalización, y otro *a posteriori* y teleológico, que funciona de acuerdo con el principio de complementación. Las éticas del siglo XX suelen ser éticas de la responsabilidad, y entre ellas la de Zubiri y Diego Gracia lo son. Éstas se caracterizan por su desconfianza en el poder de la razón para formular proposiciones deontológicas de carácter absoluto y carente de excepciones. Gracia nos comenta que las creaciones racionales son siempre inadecuadas, aproximativas y penúltimas. Zubiri defiende que la razón es constitutivamente "histórica"; la razón no sólo es lógica, sino también histórica. Para Gracia se puede decir que los conflictos éticos pueden analizarse de dos maneras diferentes, con dos estilos diferentes. Por un lado nos encontramos con el "modo dilemático" y por otro, con el "modo problemático". El método dilemático es el método de la decisión racional. El caso se presenta bajo la forma de un dilema; hay dos opciones y hay que elegir una, la mejor o la menos mala. El método problemático se fija más en el procedimiento mismo que en la conclusión. Lo importante no es tanto la decisión a la que se llega, sino lo que se muestra, lo que se pone de relieve. Por otra parte, en muchas cuestiones éticas no se llega a ninguna solución. Son por tanto dos modelos de análisis que implican dos formas diferentes de entender la razón práctica, una decisionista y otra deliberativa (Gracia, 1998).

Alarcos Martínez plantea un nuevo paradigma ético para el siglo XXI: la "Bioética Global", que concibe como un nuevo paradigma para el reencuentro o convergencia entre las éticas del siglo XXI, dentro del escenario de la actual de "vulnerabilidad vital global". Esta vulnerabilidad global, incluye la "micro-vulnerabilidad" o vulnerabilidad humana, tanto propia como la del Otro, pero también, la vulnerabilidad del globo terráqueo como un todo, incluyendo a todos los seres que la habitan, que es la llamada "macro-vulnerabilidad". El conjunto de estos dos tipos de vulnerabilidad, es un elemento a considerar en cualquier propuesta ética del siglo XXI. Esta fragilidad o vulnerabilidad es consecuencia de la gran complejidad actual, del cambio desde una mentalidad dilemática hacia una mentalidad problemática y de la concepción dinámica dentro de un marco más deliberativo y prudencial. Para E. Morin, según nos cuenta Alarcos, se deben superar los saberes compartimentalizados y aislados ofrecidos desde las distintas especializaciones y las hiperespecializaciones ("subespecializaciones"), hay que liberarse de los compartimentos estancos; por tanto, debemos huir del saber unidireccional procedente desde "el reino de los expertos, de los tecnócratas", puesto que este saber trata los problemas sólo desde una visión muy particular y parcial. Hay que considerar los grandes problemas desde las máximas perspectivas posibles. Estos enormes y complejos problemas, en nuestra época de mundialización y de globalización, afectan a todos los seres vivos, es decir, son problemas planetarios. Un verdadero análisis global para la resolución de estos problemas, que son transversales y transnacionales, y también múltiples y multidimensionales, debe realizarse desde la transdisciplinariedad del conocimiento. Este nuevo paradigma se desarrolla dentro de una sociedad basada en la pluri o multiculturidad, pero como no puede ser de otra manera, al no existir ninguna cultura pura, por su relación y complementación entre sí, emerge la

interculturidad, es decir la interrelación dinámica entre las distintas culturas. Los elementos comunes a todas ellas, permanecen y conforman lo que se denomina “transculturidad”. Toda cultura presenta una dinámica de empuje y perfeccionamiento, que desemboca en una dinámica “metacultural” de las distintas culturas. Esta permanente y evolutiva dinámica promueve una gran y progresiva concienciación de lo global. Hay dos cuestiones que parecen ciertas, la primera, la imposible desaparición de concepciones éticas plurales y la segunda, que estas éticas se encuentran inmersas en un proceso de revisión permanente, por lo que no hay ninguna ética totalmente nueva ni nunca la habrá (Alarcos, 2006).

El campo de la biotecnología, engloba aplicaciones que remueven los cimientos y límites hasta ahora conocidos de la vida y la muerte. Estas aplicaciones son, entre otras: la selección de gametos, la fertilización *in vitro*, la clonación, los diagnósticos genéticos y los análisis del ADN, la terapia génica y molecular y también el tratamiento del entorno epigenético. Todas estas aplicaciones, junto con la posibilidad de efectuar distintos trasplantes de órganos, tanto de donantes muertos como de vivos, la innovación farmacológica y de los sistemas de intervención quirúrgica y el gran desarrollo e implantación de la tecnología punta en cuidados intensivos, entre otros, suscitan preguntas y provocan la perentoria necesidad de respuestas responsables, razonables y prudentes. Uno de los temas que provocan grandes preguntas y reflexiones es el del análisis de ADN. Boladeras plantea los siguientes interrogantes: ¿Es ético utilizar los análisis de ADN para diagnosticar enfermedades que no se pueden curar?. ¿Cómo asegurar la confidencialidad de la información genética?. ¿Qué deberes tenemos de información con otros miembros de la familia y su descendencia, principalmente en las enfermedades que dependen del sexo en su manifestación, que pudieran verse implicados?. ¿Impondrán las empresas en sus relaciones laborales, o las aseguradoras en las precondiciones para suscribir pólizas, análisis obligatorios?. ¿Qué usos debe hacer la policía y otros profesionales ajenos al mundo de la medicina, de la información genética?. Además de estas preguntas, se pueden realizar otras muchas, como por ejemplo: ¿Cómo se deben analizar las enfermedades multigénicas, y la epigenética?. ¿Cuál será el riesgo de medicalizar la “posibilidad de enfermar?, entre otras (Boladeras, 2005).

El descifrado del genoma humano permite identificar los factores responsables de enfermedades genéticas graves como La enfermedad de Alzheimer, la hemofilia, la enfermedad de Huntington, la atrofia muscular de Aran-Duchenne, la fibrosis quística, el síndrome de Down, el síndrome del cromosoma X frágil, la enfermedad de Tay-Sachs y muchas otras. En este momento la situación del análisis del ADN es de encrucijada entre ciencia, ética y genética. Se tienen suficientes conocimientos para analizar y detectar los defectos genéticos que afectan a las anteriormente mencionadas enfermedades con base génica, pero no se tienen los datos suficientes para diagnosticarlas con precisión, ni curarlas y menos aún prevenirlas. Los análisis genéticos predictivos únicamente diagnostican el grado de “susceptibilidad” que tiene un individuo de desarrollar una enfermedad genética. No obstante, este conocimiento es sumamente importante para evitar tanto los factores susceptibles y los favorecedores, así como los desencadenantes y también los agravantes, ayudando en la planificación de un tipo de vida “sana”; pero esta “injerencia vital” conlleva el peligro, más que real, de medicalización, de delimitación encorsetada de la vida, así como, también de una preocupación continua, permanente y angustiante que puede conllevar a una “neurotización” y una “hipocondrialización” de los sujetos del análisis. Las terapias génicas abren grandes y esperanzadoras perspectivas de futuro, pero también grandes incertidumbres y temores.

La legislación española 35/1988 de TRA ya permitía la selección de sexo en casos de enfermedades genéticas que dependen del sexo para su manifestación. La nueva ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre TRA, reconoce la importancia del diagnóstico preimplantacional para detectar enfermedades hereditarias graves u otras alteraciones y admite la posibilidad de seleccionar preembriones para poder ayudar a salvar la vida de un familiar en determinados casos, una vez, hayan sido analizados, valorados, controlados y autorizados previamente por la administración y por los Comités de Ética “independientes”.

Es fundamental que todo diagnóstico genético, incluido el prenatal se realice con los medios técnicos diagnósticos más avanzados y seguros, como son: los genéticos, los radiológicos, los ecográficos, y también las fetoscopias y las amniocentesis, junto con sus respectivos análisis bioquímicos y cromosómicos, y necesaria e invariablemente, siempre dentro de un contexto de asesoramiento, como es el del “consejo genético”.

Una información veraz, fiable, clara, y prudente es necesaria para obtener un consentimiento informado adecuado y según el ritmo que demande la persona a quien va dirigido, teniendo en cuenta en todo momento su voluntad y su derecho también a no querer

ser informada. La información al paciente debe tener también presente su adaptabilidad al impacto que le puede ocasionar la nueva y posible amenazante información.

El respeto al secreto médico y a la confidencialidad es sumamente crucial en este tipo de datos especialmente sensibles y de carácter muy personal, y por lo tanto, de especial protección. Estos datos sensibles son principalmente los relativos a su raza, ideología, afiliaciones y creencias¸ así como los referidos a su salud, que incluyan datos genéticos y de su vida sexual. El tratamiento de estos datos requerirá su consentimiento informado por escrito, puesto que su divulgación sin el permiso previo del paciente le puede comprometer y ocasionar graves perjuicios en aspectos vitales. Una desconsideración de estos derechos podrían alterar y dificultar la relación con otros miembros de su familia y con su entorno de trabajo, pudiendo verse comprometida su situación laboral; pero también se podrían afectar sus posibles contratos de seguros, acuerdos financieros y bancarios, entre otras muchas interferencias e injerencias en su vida.

Esta confidencialidad debe estar garantizada mediante el cumplimiento de la Declaración Internacional de los Datos Genéticos Humanos de la ONU de 2003, de las recomendaciones y directivas de la Unión Europea y de la Legislación Española. La Legislación Española se fundamenta en el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de protección de datos de carácter personal, en la que se puede incluso obligar a recurrir al procedimiento de disociación de datos para imposibilitar la identificación de los sujetos.

Fuera del mundo sanitario, están muy extendidos estos estudios de ADN, existiendo bancos de datos en los ámbitos policiales y judiciales. Según Juan Ramón Lacadena “la genética forense consiste en el análisis del polimorfismo del ADN (ADN basura o repetitivo) o variabilidad genética humana aplicada a los problemas judiciales, como también en la investigación de la paternidad, pero también se utiliza en criminalística y en la identificación de personas o restos humanos” (Boladeras, 2005). El problema consiste en determinar cuándo, a quién, y en qué circunstancias se puede obligar a hacer análisis genéticos, y cómo se almacena la información y durante cuánto tiempo. Todas estas cuestiones precisan de una regulación necesaria y un análisis ético básico para preservar los derechos de los ciudadanos. Por otra parte, las actuales legislaciones defienden la no discriminación de los individuos por motivos genéticos, pero se deberá estar alerta para su cumplimiento real. Otras grandes preguntas que nos surgen: ¿Es éticamente aceptable la clonación de células humanas con fines de investigación?, ¿y con fines terapéuticos? ¿Es éticamente aceptable la clonación de células humanas con fines reproductivos? Actualmente, gran parte de la sociedad, sí admite la investigación mediante la clonación terapéutica o regenerativa, y más concretamente con la clonación de células somáticas. Se emplean múltiples técnicas, como los procesos de programación y reprogramación celular, los de diferenciación y desdiferenciación celular, incluyendo la TN, con el fin de producir células y tejidos sanos, para su trasplante a tejidos enfermos, con fines curativos. Desde el punto de vista ético, el uso científico y terapéutico de embriones humanos plantea dudas y conflictos éticos, como son la legitimidad ética o no de utilizar embriones para otro fin que no sea el de la reproducción. Dado que algunos sectores consideran al embrión como una persona, utilizarlo con propósitos distintos al reproductivo sería pervertir la naturaleza del embrión, e incluso su destrucción se consideraría un acto criminal. Otros sectores estiman que el problema planteado desde la anterior perspectiva, no sería un problema científico, ni ético, sino religioso, y creen que el embrión y también el feto en las primeras semanas de desarrollo es un ser humano en potencia, pero sólo en potencia. Dadas las distintas posiciones encontradas en torno a esta cuestión, sería deseable un diálogo deliberativo que intentara un acuerdo de mínimos aceptable por todos. Este acuerdo se hace imposible por las distintas actitudes enfrentadas y beligerantes, principalmente basadas en creencias y doctrinas religiosas. Ante esta dificultad, se debe tener en cuenta que la religión no es universalizable ni es legítimo imponer unas ideas y creencias al resto de la población, que se ve inmersa e implicada en este gran y difícil debate. Dice M. Boladeras que “el totalitarismo no es creado por la ciencia, sino por la sociedad en general, incluidos los científicos y los políticos, y que la ciencia puede ser un instrumento de liberación y de mejora “humana” de la sociedad, y que también puede convertirse en un instrumento”, yo añado de enfrentamiento y de agresión, “en manos de fanáticos y fundamentalistas”. “El discurso científico es el único que se ajusta a reglas universales de rigor y de autocorrección, en las que los hechos y la coherencia racional constituyen el tribunal supremo” (Boladeras, 2005).

Estas innovaciones científicas deben ser controladas por sociedades verdaderamente democráticas que obliguen a una distribución completamente justa de los beneficios aportados por todas estas técnicas. Muchos bioeticistas y pensadores tanto científicos como filosóficos,

creen que sólo las dinámicas democráticas de carácter transnacional harán posible una armonización internacional de las exigencias de justicia (Boladeras, 2005).

La palabra Bioética es un neologismo de "*bios*" que significa vida y "*ethos*" que significa costumbre o valores morales, pudiéndose referir el *"bios"* a nivel individual, social, de especie o a nivel ecológico. La bioética consiste en un diálogo interdisciplinar entre el *"bios"* y el *"ethos"* (Huguet, 2004).

Se considera a la bioética como una parte de la filosofía que aspira a armonizar la estructura plural de los valores de la sociedad y los retos que surgen de la actividad científica, pretendiendo ser puente de interrelación entre el *bios*, del que se ocupa la ciencia basada en la vida, el conocimiento y la técnica, y la *ética*, rama de la filosofía, basada en el mundo de las humanidades (humanismo). Este puente de interrelación debe consistir en un compromiso verdadero de deliberación entre las diversas posturas, perspectivas y posibilidades en un entorno democrático y participativo. La bioética precisa para desempeñar su finalidad una serie de requisitos imprescindibles como, el pluralismo deliberativo, en un entorno de tolerancia democrática y participativa, en la que primen los aspectos de aconfesionalidad o laicidad, racionalidad, razonabilidad y prudencia. Para una adecuada aplicabilidad de la bioética, debe considerarse su papel intermediario, en la que se tenga en cuenta la narratividad de los problemas, el criticismo constructivo y el respeto a los cuatro principios fundamentales de la bioética (no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia) (Figura 14).

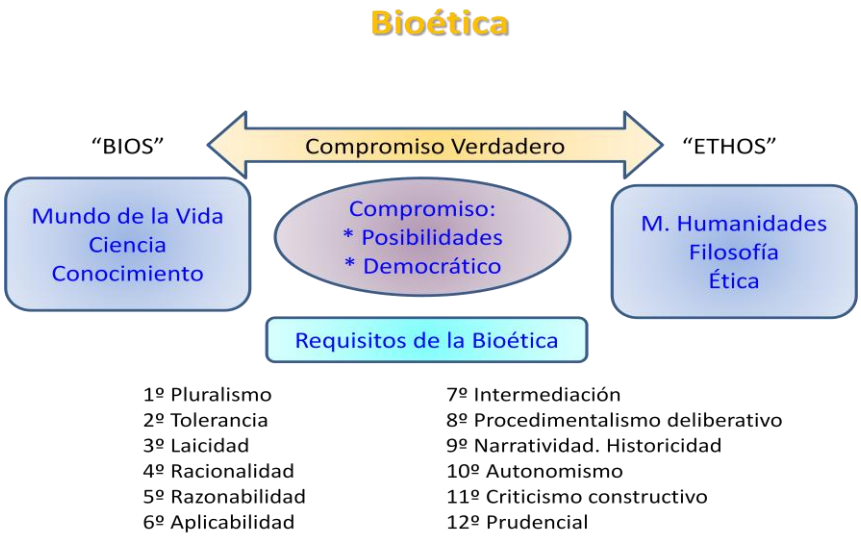


Figura 14. *Significado, compromiso y requisitos de la bioética.*

El neologismo "Bioética" fue utilizado por primera vez en 1970 por el oncólogo y científico estadounidense Van Rensselaer Potter, primero en un artículo y luego en su libro publicado en 1971 con el título "*Bioethics: Bridge to the Future*". Reich (1995) la define como el estudio sistemático de la conducta humana en el área de las ciencias humanas y de la atención sanitaria, en cuanto se examina esta conducta a la luz de valores y principios morales (Huguet, 2004). En este libro apela a la construcción de una necesaria "moral ecológica", esto es, una "bio-ética", que trate de armonizar los conocimientos científicos con el sentir humanista y con los valores compartidos por la sociedad. Es necesario combinar biología y humanidades para construir una ciencia de supervivencia, que ha de respetar la naturaleza y sensibilizar la opinión pública de su importancia (Simón, 2001; Bedate, 2003; Blanco, 2007).

Bioética, según Abel, es el estudio interdisciplinar y transdisciplinar orientado a la toma de decisiones éticas de los problemas planteados a los diferentes sistemas éticos, por los progresos médicos y biológicos, en el ámbito micro y macrosocial, micro y macroeconómico, y su repercusión en la sociedad y en su sistema de valores, tanto en el momento presente como en el futuro. Para el mismo autor, sería atractiva la idea de Potter de una ética universal fundamentada en un consenso surgido del diálogo entre la bioética y la ética (Huguet, 2004). Otra definición más de la Bioética, respecto a la investigación biomédica: "Es la aplicación de valores a las decisiones médicas en una medicina de calidad centrada en el paciente,

considerado holísticamente en todas sus dimensiones humanas: biológica, psíquica, social y espiritual" (Núñez-Cubero, 2002). Mayor Zaragoza afirma en el 2001 que: "Hemos de considerar el progreso como un éxito y considerar que el conocimiento es éticamente neutro, el puro saber siempre es positivo; son las aplicaciones las que pueden ser negativas e incluso perversas". Esta idea es compartida también por Sadaba y Velázquez (Huguet, 2004).

En todo diálogo ético debe utilizarse una metodología basada en la deliberación reflexiva, razonable, argumentada e interdisciplinar entre científicos y humanistas, con el convencimiento de que ante los nuevos problemas planteados se requieren nuevas respuestas biocéntricas y no meramente antropocéntricas, en búsqueda de soluciones inéditas hasta el momento. En esta misma línea, define Roy a la bioética, que se trataría de un mecanismo de coordinación e instrumento de reflexión sistemática para orientar de forma interdisciplinar el saber biomédico y tecnológico al servicio de una protección cada vez más responsable de la vida humana. Roy expresa una profunda preocupación por la gestión responsable de la vida y el desarrollo integral de la persona (Huguet, 2004). J. Escudé define la ética como el manejo correcto de las situaciones de valor o de la realización de los valores. El objetivo de la ética, no está en cumplir una norma, sino en realizar el valor que esa norma está recordando (Núñez-Cubero, 2004).

La ética es algo distinto de la moral. La ética es el intento filosófico de iluminar racionalmente el proceso de deliberación moral. Por tanto, la ética es algo así como la metamoral. La teoría moral, es el análisis crítico de los contenidos o reglas morales y la elaboración de criterios racionales para elegir entre alternativas morales. La bioética, en sentido estricto, se centra en el estudio de las controversias éticas provocadas por los avances de la biología, la biotecnología, la medicina y la investigación biomédica (Mosterin, 2008). La bioética también es concebida no como mera aplicación de un sistema de creencias, sino como instrumento de diálogo racional entre distintos sistemas de valores (Gracia, 2004). La bioética o ética filosófica, es sabiduría práctica o aplicada a las ciencias biomédicas a fin de evitar que la vida se manipule, se degrade o se destruya. La bioética tiene la difícil e importante tarea de ayudar a pensar, reflexionar y razonar con rigor y de orientar al ser humano en su recorrido diario, además de comprender al "otro". Según Kant, opinión que comparten muchos otros pensadores, "la ética sin técnica es vacía, pero la técnica sin ética es ciega" (Huguet, 2004).

La ética es incompatible con cualquier forma de "grupismo", como comenta Gascón Vilaplana, como fanatismo religioso, nacionalismo excluyente, racismo, sexismo, especieísmo, y otros muchos "ismos", pero también es antagónica respecto a "mentalidades anquilosantes o anquilosadas" como dogmatismos, prejuicios, tecnicismos irreflexivos y autoritarismos. Al eliminar estos obstáculos, podremos explicar y argumentar reflexivamente las distintas opciones y elecciones que se pueden tomar desde la libertad y autonomía de cada ser humano, siempre respetando a los demás seres (Gascón, 2008). La ética y la filosofía pretenden reflexionar sobre los problemas de la realidad originados por los resultados de la investigación realizada durante los siglos XX y XXI, que obligan a una nueva concepción de la bioética para el siglo XXI (Casado, 2001).

El progreso de la investigación humana ha producido dos grandes revoluciones, una biológica y otra terapéutica, que han permitido al hombre adquirir un cierto dominio sobre la procreación, la herencia, el cerebro y la íntima esencia o imagen del ser humano. La Tecnociencia se ha convertido en Biotecnociencia, o sea en Biotecnología. Este dominio llega a afectar a la persona humana, que es no sólo sujeto de derecho, sino también sujeto de libertad y de razón, que le convierte en ser autónomo en su camino hacia la excelencia y hacia su trascendencia. También este dominio confiere al hombre, a la vez de la posibilidad de ser sujeto, también la posibilidad de ser objeto de la ciencia; y esta posibilidad implica al hombre en su totalidad, lo que le obliga a responder de sus acciones e investigaciones, es decir a ser responsable, a reflexionar en el camino de la ética de la responsabilidad. Estos problemas de la realidad se plantean ante el avance continuado e imparable de la investigación científica en múltiples líneas, como el desciframiento del genoma humano, la posibilidad de clonación terapéutica, pero también reproductiva, la investigación con embriones humanos, el diagnóstico y la terapia genética, entre muchos otros. El hombre se ha vuelto peligroso para él mismo, poniendo en peligro la vida misma que le anima, y la naturaleza que le rodea. Núnez-Cubero escribe, apoyándose en las reflexiones de Paul Ricoeur y de Hans Jonas, que "los investigadores buscan, a veces, razones…pero hay valores que la razón no consigue captar", puesto que cree que la técnica, por sí misma, no puede establecer las reglas de juego sobre la existencia humana y el puro raciocinio se hace insuficiente para guiarnos por la Biotecnología (Núñez-Cubero, 2003).

Los trabajos de investigación, no por ser posibles son siempre necesarios o adecuados. Los nuevos progresos científicos y médicos son, a la vez que fuente de interés y de consuelo, generadores de reserva e inquietud ya que el hombre parece adquirir cada vez más dominio sobre él mismo y su entorno. Existe un desafío en las consecuencias de las ciencias en la sociedad contemporánea, no solo sobre el hombre, sino sobre la humanidad entera, que pueden conducir a una crisis nuclear y ecológica o a una violación programada y sin obstáculos de la privacidad humana. Por primera vez en la historia humana, este desafío plantea la urgencia de algo como una macroética, a nivel universal de la responsabilidad de la solidaridad humana. La bioética es uno de los grandes temas del nuevo milenio y catalizador de un cambio cultural y de mentalidad, y debería ser un elemento democratizador de las decisiones éticas, legales y sociales en las aplicaciones biotecnológicas y no sólo un territorio acotado para "expertos" o "bioeticistas" (Casado, 2001). La ética no debe caer en la tecnocracia de expertos para adoptar decisiones. Las decisiones deberían ser un compromiso participativo de todos los implicados en el proceso decisorio. Los problemas que se analizan deben ser tratados de manera interdisciplinar y sin estar condicionados por los ámbitos de las distintas creencias personales o grupales. El debate tiene que extenderse al conjunto de la población y sin excepciones, que es la que en último término las padece y financia. Siguiendo en la línea de pensamiento de Casado, se trata de elaborar una "bioética flexible, narrativa e histórica y autónoma", y no tutelada, que admita la diversidad de perspectivas y principios y enmarcada en el pluralismo social actual. La bioética debe aceptar el "compromiso de posibilidades" o "compromiso realmente democrático". Se trata de la obligación de posibilitar la coexistencia de las distintas soluciones que se hayan encontrado y formulado. Para alcanzar un acuerdo aceptable, se deben siempre evitar las posturas apriorísticas, o sea las que se asumen sin discusión ni deliberación; también se debe eludir tanto la rigidez, como las falsas certezas absolutas, las recetas morales y los dogmatismos. Los cambios y las incertidumbres, que conlleva el compromiso mencionado, no son nada cómodos, ni fáciles de asimilar ni admitir por las mentes que buscan sólo certezas, seguridad, comodidad y ausencia de compromiso verdadero. Hay que evitar las soluciones cerradas a cuestiones que suelen ser generales y abiertas (Casado, 2001).

En una sociedad plural no es nada deseable la uniformidad acrítica de pensamientos, sino que debe coexistir una conveniente y deseable capacidad crítica, prudente, reflexiva, razonable y razonada. Los rasgos identificativos de una bioética flexible son los de una ética laica y plural, sustentados en los principios constitucionales y los derechos humanos, entre los que destacan la autonomía y el principio de equidad. La bioética debe intentar encontrar escenarios para el acuerdo, no con soluciones dogmáticas ni consensos generales vacíos de contenido real, que no resuelven ni clarifican nada, únicamente generan más dudas e incertidumbres, sino con auténticas soluciones asumibles por todos. La bioética precisa de un debate informado público y colectivo, con decisiones corresponsables y compartidas, y no meramente individuales; este debate debe conformarse en un marco de información veraz y transparente. La bioética tiene ante sí un reto importante: "ayudar en el camino desde la heteronomía hacia la autonomía de los seres humanos" (Casado, 2001).

Pablo Simón Lorda describe cuatros ejes de "fuerza de la historia de la bioética".

El primer eje histórico lo constituye el desarrollo exponencial de la "innovación tecnológica" iniciado ya desde la segunda guerra mundial y también en los años siguientes a su finalización (últimos años del siglo XIX), que obligó a la protección de los sujetos humanos en la investigación biomédica mediante la normativa del Código de Nüremberg (1948). La medicina ha avanzado en el siglo XX mucho más que en todos sus 25 siglos previos de historia, revolucionando el control de los confines de la vida. Este aumento del poder médico e investigador implica un considerable aumento de la fragilidad de los seres humanos. Sólo será posible evitar que este poder se convierta en tiranía si se ejerce con responsabilidad. El desencadenante de esta ética de la responsabilidad, surge ante un artículo que remueve las conciencias de la sociedad, y principalmente de la medicina y de los científicos. Se trata de un artículo publicado en el *New England Journal of Medicine* en 1966, en el que Henry K. Beecher, revisaba 50 investigaciones en realización, que no cumplían los estándares éticos aceptados como válidos según la Declaración de Helsinki de 1964; de estas 50, 22 le parecían todavía de peor aceptación. Los tres casos más relevantes y de mayor impacto fueron: el *Jewish Chronic Disease Hospital Case*, donde se inyectaba en ancianos células cancerosas para estudiar su reacción inmunológica; el *Willowbrook State School Hepatitis Study,* donde se infectaba artificalmente de hepatitis a niños deficientes mentales para estudiar la epidemiología y etiología de la enfermedad; y el *Tuskegee Syfhilis Study,* que era un estudio de cohortes que abarcó desde el año 1932 al 1970, realizado en 400 negros del estado de Alabama a los que,

para estudiar la evolución natural de la sífilis, en ningún momento se les trató, a pesar de que desde 1948 ya se disponía de penicilina. Ante el impacto producido por la publicación de estos trabajos de investigación se propició el nacimiento de la *National Comission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research, Wahington, 1977.* Esta comisión redactó el informe Belmont, en la que se recogen sus deliberaciones y propone como principios en la investigación con seres humanos: el respeto a las personas (principio de autonomía), el principio de beneficencia y el principio de justicia, además de una serie de herramientas de aplicación práctica, como el consentimiento informado, el balance positivo entre beneficios y riesgos y la selección equitativa de los sujetos de experimentación. También en el campo asistencial, surgió el debate ético de la distribución de recursos asistenciales críticos y escasos. Se planteó la legitimidad moral del *triage* respecto a los criterios de inclusión, en el Centro de Diálisis de Seattle (Washington, EE.UU). Otro debate se inició en torno a los criterios de ingreso en las unidades de cuidados intensivos, así como con el acceso a los trasplantes de órganos, tras los primeros trasplantes de corazón por el Dr. Barnard y el de hígado por Starzl. También se modificaron los criterios de muerte cerebral con los criterios de Harvard de 1968 (Simón, 2001).

El segundo gran eje de fuerzas se debe a la rebelión de los ciudadanos contra el poder omnímodo, que tiene lugar en la década de los años 60. Este cambio de mentalidad promovió las revueltas de Berkeley y París, y el pacifismo y la oposición a la guerra de Vietnam y la "Primavera de Praga", pero también aparecieron los temas y problemas del "tercermundismo", la reivindicación de los derechos civiles de la gente de color en EE.UU y el auge del feminismo,…Todo ello provocó un proceso de cuestionamiento general de todas las formas de poder. Esta exigencia revolucionaria del protagonismo del ciudadano, se extendió al mundo médico, lo que provocó el rechazo del paternalismo médico, vigente desde la ética hipocrática, en la relación médico-paciente, tanto respecto a las actividades curativas como también a las de investigación. Los individuos adultos cuestionan y reniegan de esta relación paterno-filial basada en el principio de beneficencia "paternalista", reivindicando una participación activa en el proceso de toma de decisiones clínicas; exigen información acerca de lo que les interesa y preocupa, y también sobre los métodos diagnósticos y terapéuticos empleados. A partir de ahora van a demandar la necesidad de un consentimiento informado previo sobre cuestiones que afectan o puedan afectar a su salud o a su vida, amparados por sentencias obtenidas de casos judiciales. La bioética nace de la necesidad imperiosa de respetar la libertad y la autonomía de los pacientes (Simón, 2001).

Un tercer eje de fuerzas ha sido la generalización del acceso a los sistemas sanitarios en el mundo occidental desde el final de la segunda guerra mundial y la expansión del modelo del estado de bienestar. En EE.UU en la década de los años 60, Kennedy crea los programas de Medicare y Medicaid. También en las décadas de los años 50 y 60 se construyen los grandes hospitales tecnificados y de fácil accesibilidad; paralelamente también los gastos sanitarios crecen exponencialmente, agravados por la crisis del petróleo en 1973. El concepto de salud ha ido evolucionando desde "la ausencia de enfermedad" hasta la definición de la OMS de "completo bienestar, físico, psíquico y social". Con este nuevo concepto de salud es muy difícil, por no decir imposible establecer límites nítidos. Este nuevo constructo junto con la constatación de que la demanda sanitaria crece sin límites y de la limitación de los recursos actuales, nos plantean cuestiones bioéticas de primer orden: ¿qué tipo de bienestar hay que pretender?, ¿todo tipo de bienestar?, ¿hay que priorizar el bienestar?, ¿cómo se prioriza?, ¿quién lo prioriza?, ¿dónde acaba el incremento del bienestar?, ¿cómo repartir los recursos limitados de forma equitativa?, ¿cómo evitar los distintos conflictos de intereses entre hospitales, servicios y estamentos, entre especialidades, y entre profesionales y pacientes?, ¿a dónde nos llevará el envejecimiento continuado e imparable de la población?, ¿cuáles son los peligros de una medicalización progresiva?, ¿qué riesgos pueden ocasionar la evolución científica y tecnológica?. Todas estas cuestiones y otras muchas que se pueden plantear, obligan a redefinir los objetivos de la medicina y la investigación biomédica del siglo XXI. Dentro de este entorno hospitalario complejo, "hostil", altamente tecnificado, jerarquizado y paternalista, los pacientes intentan defender los valores de la autonomía, la equidad, la accesibilidad y la calidad…, se materializará la primera "*Carta de Derechos de los Pacientes"* en 1969, gracias a la colaboración de la *Joint Commission* (JC), la *National Welfare Rights Organization* (NWRO) y la *Asociación Americana de Hospitales* (AHA). Un año más tarde, el *Departamento Federal de Salud, Educación y Bienestar* (DHEW) extendió su recomendación a todos los centros sanitarios del país, y en 1975, el estado de Minnesota positivizó y elevó estos derechos a rango de ley (Simón, 2001).

El cuarto eje mencionado por Pablo Simón Lorda, es el del "*pluralismo moral*" y la comprensión de los valores en juego en el quehacer médico. El relativismo moral hizo ver el derecho como única referencia, lo que facilitó la llegada de los filósofos y teólogos morales, que junto a grandes pensadores, fomentaron la fundamentación de la racionalidad discursiva, crítica y ética, permitiendo la aparición de la bioética (Simón, 2001) (Figura 15).

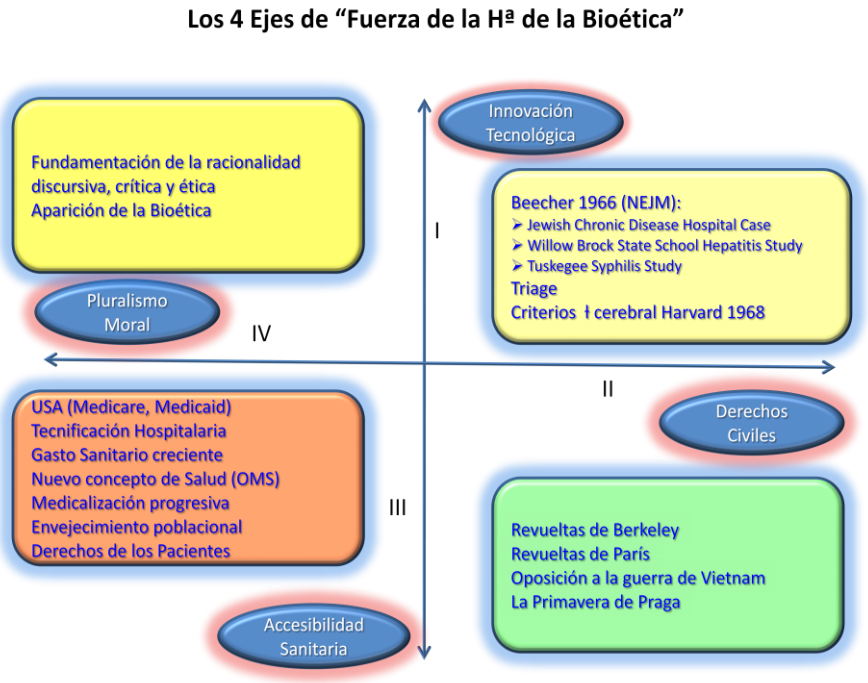


Figura 15. *Los cuatro ejes de la historia de la bioética.*

Según Thomas Khun, los condicionamientos sociales pueden estructurar los conocimientos científicos. Zimmermann cree que el derecho a la propia regulación de la ciencia es un derecho que la ciencia se tiene que ganar con bases morales, honestidad y respetando la dignidad humana (Huguet, 2004).

La ética de la responsabilidad puede considerarse como el eje o la referencia de toda o casi toda la ética del siglo XX. La ética no se ocupa del ser, de lo que es, de la que se ocupa otra rama de la filosofía, la ontología, sino que se ocupa del deber ser, de lo que todavía no es pero debería ser. La ética de la responsabilidad no es una ética de la razón pura, sino que es una razón "impura", razón contextual, histórica o sea situada en un entorno o contexto determinados. El reino de los fines de Kant y sus normas son importantes, pero también es imprescindible realizar un análisis de cada situación concreta. Después de Kant aparece la crisis de la razón y entra en crisis un principio anterior, que "el ser humano puede establecer principios absolutos de todo". Siguiendo al intuicionismo de Ross, la razón impura, o la razón o "pensamiento débil", siempre está mediada o mediatizada por una enorme cantidad de fenómenos humanos, como las creencias, las tradiciones, los valores, las emociones, los sentimientos, las pasiones, las esperanzas y los deseos, es decir, toda la vida emocional, todo el contexto de la vida irracional, o según Freud, toda la vida inconsciente. Todos nosotros somos hijos de nuestro momento histórico y de nuestro medio histórico. La razón impura es la razón emocional o inteligencia emocional de Goleman, la razón vital de Ortega, la razón histórica de Dilthey, Windelband y Rickert, y la inteligencia sentiente de Zubiri. En todos estos pensadores el concepto de racionalidad varía; no hay principios absolutos que haya que seguir, actuar según ellos, sino que cada uno tiene que determinar sus deberes, teniendo en cuenta principios, pero también contextos. El tener en cuenta este contexto es fundamental en la toma de decisiones morales y también en la toma de decisiones responsables. Al ser una razón contextual nos podemos equivocar. Para evitar los errores tenemos que tener en cuenta los criterios de "prudencia" y de "responsabilidad", puesto que no nos pueden exigir que seamos perfectos y que no nos equivoquemos (Gracia, 2004).

Nietzsche cree que el hombre es soberano, libre, autónomo y responsable. La responsabilidad que aparece en el siglo XX es una responsabilidad sin culpa. La responsabilidad no es sinónimo de culpa; se es responsable de lo que se hace bien y de lo que se hace mal. La responsabilidad adquiere así un sentido positivo. El ser humano es un ser al que le es lícito hacer promesas, y por tanto disponer anticipadamente de su futuro. La ética de la responsabilidad con Nietzsche no es la ética de la intención o de la pura intención kantiana, racionalismo puro. Para Nietzsche el hombre es libre, verdaderamente autónomo y no es culpable, pero sí tiene que ser responsable. Nietzsche antepone al concepto de culpa el concepto de responsabilidad. La mala conciencia es distinta de la culpabilidad. La mala conciencia está presente en toda la ética del S. XX de la responsabilidad, y tratada por numerosos y grandes pensadores como Max Scheler, Hartman, Heidegger, Lévinas y Ricoeur. La mala conciencia surge de la discrepancia entre lo que se debe hacer, y lo que se debería hacer; el debe y el debería no coinciden. Las éticas de la responsabilidad son éticas de la mala conciencia. Según Diego Gracia sólo puede tener buena conciencia el loco o el necio (Gracia, 2004).

Gracia explica el origen y los significados de la palabra responsabilidad y sus derivaciones. Responsabilidad es una palabra que procede del latín: *respondeo*, y todo procede de una raíz "*spondeo"*, de la que se derivan esposa, esponsales y responder. *Spondeo* tiene el sentido de compromiso; *spondeo* es comprometerse, es un compromiso público y solemne que a uno le obliga, de ahí viene compromiso, uno queda ligado con aquello que se había comprometido. *Spondeo* es cumplir solemnemente el compromiso público dado. La responsabilidad es ser responsable y cumplir con aquello que uno ha prometido y se ha comprometido. Responder es cumplir el compromiso adquirido por una norma. Y responsable es el sujeto cuyo acto se realiza con adecuación a la norma. Se puede diferenciar una responsabilidad consecuente, que es una obligación "legal", "jurídica" o externa y una responsabilidad antecedente o a priori, que es una obligación "moral" o interna. Uno es responsable de la propia decisión que va a tomar, y de que sea lo más adecuada posible, correcta o no. El primer tipo de responsabilidad si se omite tiene consecuencias penales, con el fin de reparar o satisfacer por el daño infligido. La segunda acepción del término responsabilidad implica cargo u obligación moral aunque no lo sea jurídicamente. El ser humano es responsable de sus actos; cada uno tiene que determinar sus deberes y los deberes no deben venir únicamente de las normas marcadas o pautadas por los demás. Pero el sujeto es responsable de su acción, no de la norma externa. El ser humano tiene la responsabilidad de elaborar bien una situación, ponderando todos los factores que pueden intervenir, con el fin de tomar una decisión adecuada y responsable; la responsabilidad ahora es también anterior al acto y no sólo posterior. Se pueden diferenciar dos períodos en la responsabilidad antecedente: el primero aproximadamente en la primera mitad del siglo XX, lo que preocupa es la responsabilidad de la acción individual "yo soy responsable de lo que yo hago o no hago, de mis actos". En la segunda mitad del siglo XX aparece el segundo período con un nuevo sentido, con una conciencia mayor de que somos responsables de lo que hacemos y de lo que no hacemos sobre el medio ambiente, y en relación al futuro de las nuevas generaciones…, de todo. Incluso debemos responder por los daños, aunque nosotros no tengamos nada que ver con ellos. "Todo" nos pide responsabilidad; es la "responsabilidad social", basada en las teorías globales de la responsabilidad. El autor que introdujo el término de "ética de la responsabilidad", fue Max Weber, que no era filósofo, pero sí un sociólogo y gran pensador neokantiano positivista y uno de los padres de la sociología moderna. Weber distingue dos tipos de ciencias, las ciencias de la naturaleza o "ciencias explicativas", y las ciencias de la cultura o del espíritu, que son "ciencias comprensivas", como la sociología y la antropología, porque los fenómenos plenamente o estrictamente humanos tienen sentido. Weber pretende convertir en ciencia a las ciencias de la cultura y es el padre de la "sociología comprensiva". Le interesa el estudio de la acción humana y concretamente de la acción social. "Economía y Sociedad" es la obra póstuma de Weber, donde define la acción como una conducta humana, bien consista en un hacer externo o interno, ya en un omitir o permitir, siempre que el sujeto o los sujetos de la acción enlacen en ella un sentido subjetivo. Para Weber acción no es igual que conducta humana. Una acción es una conducta humana sólo con sentido subjetivo. Sólo se puede indagar por el camino de la comprensión. Así definida la acción, la acción es sólo individual, la responsabilidad es sólo individual. En la acción social el sentido mentado por el sujeto o sujetos está referido a la conducta de otros. Para Weber el científico tiene que ser neutral desde el punto de vista axiológico. El profesor es un explicador o recitador, no tiene por qué entrar en la valoración de lo que dice; tiene que ser neutral en el valor. El sentido valora, pero una cosa es tratar y comprender valores y otra cosa es optar por ciertos valores. El científico tiene que ser neutral en cuestiones de valor. ¿Quién no tiene que

ser neutral?, pues todos los demás, incluyendo a este profesor fuera de su cátedra. La ciencia tiene que ser neutral (positivismo). Hoy esta posición no se acepta. La ciencia no es dogmática, en el sentido de que no va a afirmar un valor como auténtico, negando la validez a los demás, sino que únicamente va a intentar comprender el sentido de los acontecimientos. Esta comprensión se hace por vía intelectual, pero también por vía endopática o emocional. El tipo ideal de sentido, o sentido puro o ideal de Weber se define por el sentido, una vez eliminados los contextos impuros, condicionantes externos que interfieren en los sentidos. Los sentidos no se dan puros, se dan en contextos impuros.

Hay cuatro tipos ideales de acciones humanas con sentido: el primero es la acción racional con arreglo a fines, ejemplo de ella es la económica, en la que se maximizan utilidades. Se pretende que las consecuencias sean las óptimas y que consiga el máximo rendimiento o beneficio al mínimo coste. La acción racional con arreglo a fines es una acción teleológica, el segundo es la acción racional con arreglo a valores distintos como los estéticos y los religiosos. En este caso es una acción por valores o deontológica, y se realiza a priori, el tercero es la acción afectiva, en la que interviene el mundo de los sentimientos, y el cuarto y último, es la acción tradicional, que está basada en la tradición o en una costumbre arraigada. Las acciones morales o éticas, tienen sentido, se pueden caracterizar y se basan principalmente en los dos primeros tipos ideales de acción racional (Gracia, 2004).

Se pueden distinguir varios tipos de ética según los valores contemplados, uno es la "ética de la intención o de la convicción", aquella regida por valores absolutos, que se imponen, sin tener en cuenta las consecuencias para nada. Es un realizar el valor en toda su pureza y crudeza sin contemplar las consecuencias. Consideran su valor absoluto como el valor que se tiene que imponer. Otra es la ética del poder por el poder, o con arreglo a fines. Hay políticos que viven para la política y otros que viven de la política. Es la "anti-ética". También se la ha llamado racionalidad estratégica o racionalidad inmoral. En cambio, la ética de la responsabilidad, tiene en cuenta principios, pero también intenta ponderar las consecuencias. No todo se puede negociar y no todo es negociable. No obstante, el hombre auténtico también puede tener convicciones, y ahí los dos tipos de ética no serían totalmente antagónicas, sino complementarias. La virtud está en el medio: el de la ética de la responsabilidad (Gracia, 2004).

En la segunda mitad del siglo XX, aparece otro tipo de responsabilidad, es: "la responsabilidad global o social"

Jonas publica en 1980 su libro de ética "El principio de la responsabilidad", en el que expone su preocupación por los temas de la vida y de la tecnología, y su defensa de la dignidad humana. Jonas intenta superar el dualismo formado por ciencia y filosofía, para concebir una "biología filosóficamente orientada". Jonas ha intentado alertar al mundo científico y al pensamiento utilitarista imperantes en nuestra sociedad, para poder recuperar los postulados metafísicos, que también son formulados por la razón. También expresa que: "el hombre mismo ha comenzado a ser parte de los objetos de la técnica, "l'homo faber" aplica su arte a él mismo y se prepara a inventar una nueva fabricación del inventor y del fabricante de todo el resto" y que "los deberes y responsabilidades se han de poder fundamentar, de tal manera que también el ateo los tenga que admitir". Jonas insiste en la urgencia de aplicar el principio de responsabilidad ante la situación tecnológica actual y ha mostrado varias vías de solución. Ante lo nuevos retos, es necesaria la emergencia de una nueva ética. La ética no puede ser referencia, únicamente de las relaciones interhumanas en el momento presente. H. Jonas elabora teórica y especulativamente la finitud del hombre y la de la naturaleza, tarea que le reconoce uno de sus críticos, G. Hottois. Debe haber un pensamiento más global que llegue a todo el ecosistema planetario presente y futuro, y de una manera especial a los hombres de las nuevas y futuras generaciones. Jonas intenta superar distintos dualismos entre cuerpo y alma, mundo e interioridad y naturaleza y hombre. También rechaza el dualismo entre la razón y el sentimiento, e intenta enlazar en una línea integradora que resalte la importancia de los dos aspectos: "la ética tiene una vertiente objetiva y una vertiente subjetiva: la primera tiene que ver con la razón, la segunda con el sentimiento. […], los dos son complementarios y los dos son partes integrantes de la ética". La superación del dualismo, según Jonas, se habrá que hacer desde la interioridad, la consciencia y la preocupación por la propia vida, pero no desde una perspectiva reduccionista basada en las ciencias naturales. También afirma que el hombre, como es el único ser capaz de responsabilidad, será el que tendrá que velar por la conservación de la naturaleza y sus derechos; rechazando no obstante una visión antropocéntrica exacerbada. La responsabilidad humana se hace cósmica por primera vez. La tesis inicial de su libro "El principio de responsabilidad", es la de que la promesa de la técnica moderna se ha convertido en una amenaza, o que la amenaza ha quedado indisolublemente asociada a la promesa. Jonas elabora y formula una máxima al estilo kantiano: "Obra de tal

forma que los efectos de tu acción sean compatible con la permanencia de una vida humana auténtica en la Tierra" (Jonas, 2008).

"Técnica, medicina y ética", es la obra que permite a Jonas aplicar la ética de: "El principio de responsabilidad" a casos concretos de la ingeniería genética y otros aspectos de la medicina que pueden afectar a la imagen del hombre. En esta obra intenta destruir la idea de una ciencia inocente desde el momento en que la investigación y sus aplicaciones están sometidas a intereses económicos y utilitaristas. Según Lajara, Jonas pide a los científicos un compromiso moral que mida muy bien las consecuencias de sus actos y propone el conocido principio *in dubio pro malo*. Jonas plantea otro aspecto al cual recurre frecuentemente para reforzar sus argumentaciones: la necesidad de conservar la imagen del hombre como la conocemos. Y hace un análisis interesante de las tecnologías genéticas y reproductivas. Alerta, principalmente, del peligro de la eugenesia positiva. Y hace una seria advertencia, diciendo que la mera compasión no fundamenta una ética. Jonas nos dice que "las exigencias a la responsabilidad crecen proporcionalmente a los actos de poder de la ciencia tecnológica". También opina que la techné, en su forma de técnica moderna, se ha transformado en un impulso infinito, en un progreso continuo, y el *Homo faber* ha triunfado y ha sobresalido de la constitución íntima del *Homo sapiens*. Al mismo tiempo, el hombre se ve incluido entre los objetos de estudio de la ciencia. Ahora, la naturaleza y el mismo hombre se colocan en una situación de vulnerabilidad. De aquí emerge la categoría de ética de la responsabilidad. Otra frase que nos ofrece es que: "a medida que crece el saber total, el saber del individuo es cada vez más parcial", para los profanos el conjunto es cada vez más esotérico, menos accesible, y excluye a la mayor parte de los que conviven con él". "El abismo es cada vez más grande, y en el vacío así surgido, se multiplican los pseudosaberes y las supersticiones". Gracia sostiene que al principio se creía en la neutralidad de la técnica, se rendía pleitesía a la esencia de la técnica, es decir la población mundial se encontraba ciega adorando a su becerro de oro, se tenía una visión utilitarista. La primera gran revolución de la técnica tiene lugar con el descubrimiento de la fusión nuclear y su aplicación bélica en la segunda guerra mundial, con el lanzamiento de la bomba atómica en Hiroshima y Nagasaki en 1945. Con este acontecimiento y, posteriormente, con el descubrimiento de la bomba de hidrógeno, le tocó a la Física perder su inocencia. La humanidad toma conciencia de que la tecnología puede ser muy importante en el avance positivo de la humanidad, pero también, a partir de estos hechos se genera un sentimiento de incertidumbre, de cierto descontrol y miedo y se piensa que también la ciencia puede llegar a perjudicar e incluso destruir a la humanidad y al planeta donde reside. Los abominables y terribles experimentos de los médicos nazis con seres humanos en los campos de concentración de Auschwitz, Mauthausen, Dachau y otros, hicieron que la Medicina perdiera su inocencia (Lajara, 2008).

La Convención sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina del Consejo de Europa antepone la libertad, la dignidad y el beneficio directo de la persona individual y particular al principio de la libertad de investigación y a los intereses de la ciencia y de la sociedad. Los filósofos, como Heidegger, empiezan a reflexionar y a hacerse preguntas sobre la ciencia y a plantearse que la neutralidad axiológica no podía mantenerse, no podía existir una neutralidad de la técnica, el científico era responsable de los resultados de sus investigaciones y de sus consecuencias (Huguet, 2004).

Toda esta revolución provoca la realización del "Manifiesto de Gotinga", en la que los científicos acuerdan considerar a la ciencia como una ciencia natural, y los científicos quieren presentarse como consejeros, con dos dimensiones en su responsabilidad, una ante los políticos y la segunda ante la humanidad. Como el bien común es hoy, dada la globalización actual, el de toda la Humanidad presente y futura, grandes científicos, entre ellos Albert Einstein, Robert Oppenheimer y el grupo de los dieciocho científicos que acuerdan y redactan la Declaración o Manifiesto del grupo de Gotinga, así como también grandes filósofos como Heidegger, Max Weber, Karl Jaspers, Andorno, Karl-Otto Apel y Jürgen Habermas, entre otros, exigen un control supranacional de los experimentos que puedan afectarnos a todos. Durante la segunda mitad del siglo XX tiene lugar la segunda gran revolución, en este caso en el campo de las ciencias biológicas, habiéndose iniciado ya con las famosas Leyes de Mendel, el nacimiento de la genética, y posteriormente los sucesivos descubrimientos de las nucleinas, los genes, los cromosomas y la codificación de las proteínas. En 1953 Watson y Crick descubren la estructura espacial del ADN, Rosalind Franklin la radiológica y Maurice Hugh Frederick Wilkins la formación de pares de bases de nucleótidos en la conformación de la doble hélice del ADN. Hacia 1960 se sientan las bases de la Biología molecular. En 1966 se describe el "operon" que permite la expresión genética mediante mecanismos de activación y de desactivación (o inexpresión). Los grandes y espectaculares avances de las nuevas

tecnologías y principalmente de la ingeniería genética han propiciado grandes esperanzas, pero paralelamente también grandes temores, por la incertidumbre causada en la sociedad por un posible insuficiente autocontrol de los científicos en estos temas. En estas investigaciones es donde el hombre, tanto el actual como el de las próximas generaciones, se juega su propia imagen e incluso su futuro (Gracia, 2004).

El sentido de la responsabilidad obliga a una profunda reflexión ética, que tenga en cuenta tanto a los Derechos Humanos, como a los cuatro principios de la ética: "la no maleficencia, la beneficencia, la autonomía y la justicia" (Gracia, 1975) y a los principios de la libertad, dignidad y respeto a la vida, en un sentido integral, o sea biopsicológico y moral. Además de los derechos y principios mencionados, la responsabilidad también obliga a respetar todas las declaraciones, consensos, manifiestos y regulaciones legales sobre el uso de las tecnologías y la investigación científica.

3.6.3. La libertad de investigación

Dos revoluciones conmocionan al mundo científico reciente, la primera se trata del "Proyecto Genoma Humano" que se inicia en 1987. El caso concreto de la investigación genética está regulada por la Unesco, por considerar el Genoma Humano y su investigación, como "Patrimonio de la Humanidad". La segunda gran revolución se produce con la "Clonación de la oveja Dolly". Ante estas grandes e imprevisibles revoluciones, resurge con renovada fuerza la necesaria e imprescindible "phrónesis" o prudencia aristotélica para poder encarar nuestro futuro en un mundo cada vez más complejo de una manera positiva, pero también responsable. Ante las consecuencias de estas revoluciones debemos realizar reflexiones éticas que vayan del imperativo categórico al imperativo tecnológico. Existen varias razones para el debate ético: la primera sería que en nuestra sociedad del bienestar hay intolerancia a cualquier limitación de las distintas técnicas que son posibles actualmente, como son: el DPN (diagnóstico prenatal), el DGP (diagnóstico genético preimplantacional), la combinación del DGP con el sistema de histocompatibilidad (HLA), entre otros; la segunda razón podría ser que nos encontramos inmersos en una sociedad libre y autonomista, en la que priman los "derechos sobre mi cuerpo", otra razón reside en que nos encontramos en la actualidad también en una sociedad plural y secular, regida por una "moral autónoma", una nueva razón se encuentra en las revoluciones acaecidas en nuestra historia reciente, una muy importante es la revolución de la libertad sexual, desde el mayo francés, en 1968 y también no debemos olvidar el continuo progreso de la ciencia, en la que cada vez se produce un mayor conocimiento y dominio sobre la herencia y reproducción humanas (Núñez-Cubero, 2004).

Desde esta revolución científica y tecnológica, junto con las razones antes mencionadas, hemos adquirido hoy la capacidad de modificar la humanidad en tanto que especie, pudiendo llegar a cambiar nuestra condición o esencia humana, tesis que también defiende Hans Jonas. Estamos ante un hombre que se puede modificar, regenerar... y que puede librársele de su finitud (Jonas, 2008; Lajara, 2008).

En cuanto a la libertad de investigación, el artículo 44.4 de la Constitución española considera que "los poderes públicos promocionarán la ciencia y la investigación científica y técnica en beneficio del interés general. Es decir, la ciencia y la investigación están al servicio del beneficio general".

Gracia defiende la tesis de que la libertad de investigación es un derecho humano fundamental. Nos explica que en la historia de Occidente el poder establecido siempre ha pretendido el control del conocimiento, de la información y del saber; pero este control se ha ido diluyendo con el paso del tiempo: primero se produjo una deslegitimación del poder de las religiones tras sufrir innumerables guerras de religión, incluyendo la guerra de los treinta años; forzando esta situación insostenible, la aparición de un nuevo principio, el de la "tolerancia", defendida por John Locke en su "carta sobre la tolerancia". Posteriormente, se produjo la deslegitimación del poder del estado, también analizado por Locke, en "Dos tratados sobre el gobierno civil", en los que formula la tabla de los hoy llamados "derechos civiles y políticos". Tras estos derechos, también se proclama el derecho a la libertad de conciencia, y por consiguiente el derecho a las siguientes libertades: a la religiosa, a la moral o ética, libertad para acceder a la cultura, a la estética, a la política y a la enseñanza (o de cátedra) y también a la libertad de investigación (Gracia, 1998).

La "Declaración Universal de los Derechos Humanos" aprobada en 1948, en su artículo 18 afirma, que toda persona tiene derecho a la libertad de pensamiento, de conciencia y de religión y en el artículo 19, que el individuo tiene derecho a la libertad de opinión y de

expresión; este derecho incluye el no ser molestado a causa de sus opiniones, el de investigar y recibir información y opiniones y el de difundirlas, sin limitación de fronteras, por cualquier medio de expresión. Este "derecho primario" o inviolable, es ampliado y matizado en el "Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos" de 1996, que en su artículo 19, punto 3 dice que "el ejercicio del derecho previsto en el párrafo 2 de este artículo entraña deberes y responsabilidades especiales". Por consiguiente, puede estar sujeto a ciertas restricciones que deberán, sin embargo, estar expresamente fijadas por la ley y ser necesarias para asegurar el respeto a los derechos o a la reputación de los demás, la protección de la seguridad nacional, el orden público o la salud o la moral públicas. Siguiendo a Diego Gracia, en el área de la investigación biomédica, establece los siguientes principios: como primer principio, el de la libertad de investigación se trata de un derecho humano básico, que debe ser respetado también en el campo concreto de la biotecnología. El segundo principio, cuando el investigador o el promotor de la investigación consideren que ésta puede lesionar los derechos de otras personas, y por tanto resultar maleficente o injusta para los demás, deben renunciar privada, voluntariamente y por imperativo moral a ella. Un ejemplo de esta renuncia se vería en Jacques Testart, director de investigación en el INSERM (Instituto Nacional de la Salud y de la Investigación Médica), es conocido como el «padre» del primer bebé concebido por fecundación *in vitro* en Francia en 1982. Este investigador renunció personalmente a ciertos trabajos, y lucha por una investigación situada bajo el signo de la ética en vez del mercado, por una ciencia más transparente y más democrática (Lacadena, 2009). El tercer principio, cuando hay evidencia de que una investigación puede atentar contra los derechos humanos de los demás o contra el bien común, el Estado tiene la obligación de prohibirla. El cuarto principio, dado que tanto la investigación como las consecuencias de la biotecnología son internacionales, el control jurídico de la investigación debería hacerse también a nivel internacional (Gracia, 1998).

Para Erwin Deutsch es necesaria una normativa universal para la delimitación de las investigaciones biomédicas, con las siguientes premisas: La primera, es necesaria la seguridad para los investigadores. La segunda, es necesaria también la seguridad para los sujetos sometidos a la investigación. La tercera, se debe prohibir el "turismo investigativo", evitando la investigación en países con leyes permisivas, inexistentes, o fácilmente sobornables, sin un control seguro y efectivo por parte de comités éticos independientes. Tanto las leyes como los comités deben ser garantes de la seguridad y del respeto imprescindibles en el desarrollo de todo ensayo o estudio biomédico. Cuarta, es fundamental contar con datos fiables para la aprobación de un nuevo fármaco o protocolos de investigación con la aplicación de parámetros o criterios homogéneos y aceptados mundialmente. Quinta, se deben aplicar criterios internacionales de homogeneización, para facilitar la investigación internacional. Sexta, las normas deben tener el mismo grado de fuerza, indistintamente de su *status* constitucional o jurídico, procedan de estatutos, tratados, acuerdos y consejos (Huguet, 2004).

Actualmente existen numerosas disposiciones legales de regulación internacional que debe cumplir toda investigación con seres humanos, desde el art. 16 del capítulo V de la Convención de Bioética de Oviedo, hasta las distintas modificaciones de la Declaración de Helsinki. Van Rensselaer Potter pretende interrelacionar y unir ciencia y vida, y sin evitar que no haya conflictos, pues eso resulta imposible, intenta promover una "visión responsable". Potter ve necesaria la creación de la bioética como una ética de la responsabilidad.

María Casado considera que "la bioética es más bien una cuestión político-jurídica que estrictamente ética, puesto que no basta con una decisión individual sobre cuál sea la mejor manera de resolver los problemas, sino que es el conjunto de la sociedad quién debe tomar postura" apoyada por las leyes vigentes o nuevas normas elaboradas desde el derecho jurídico. Pero aunque este control jurídico en bioética es importante no debe ser exclusivo; es importante desde la bioética promover espacios de reflexión, debate público y de deliberación ante las cuestiones problemáticas reales y actuales que se plantea nuestra sociedad, para así ir generando un marco común que incluya y respete las distintas posturas, creencias, criterios morales y valores y una adecuada responsabilidad colectiva (Huguet, 2004; Casado, 2010).

Es una exigencia ética de la investigación dar una información veraz a la sociedad y que pueda decidir con conocimiento los aspectos de la política científica que le atañen; entre otros que pueda incentivar o frenar la dedicación de recursos a un campo prometedor, al tiempo que se evite crear expectativas irreales ante determinadas enfermedades, al menos a corto plazo.

3.6.4. Estatuto biológico del embrión humano

Es difícil precisar una delimitación de fronteras fijas o exactas en los procesos vitales en los que se produce una estructuración y complejización progresiva, creciente y emergente. Lo único que se pueden realizar son estimaciones de probabilidades respecto al origen del individuo humano en su dimensión personal. Estas estimaciones se pueden aplicar tanto para el proceso filogenético, aparición de los primeros humanos en el proceso de "hominización", como para el proceso ontogenético, inicio de la "individuación" humana personal en el desarrollo del embrión. El proceso de desarrollo embrionario hay que considerarlo dentro de la unidad fisiológica compleja interrelacionada, interconectada, intercomunicada e interactiva materno-fetal que es constitutiva para el nuevo individuo, como se evidencia por el hecho de que la hormona T4, necesaria para el desarrollo neural del feto y para la cual el feto tiene receptores, es facilitada inicialmente por la madre. Un proceso similar se produce con algunos genes y sus expresiones biológicas correspondientes. Según numerosos autores las condiciones biomédicas simultáneas necesarias para poder considerar el embrión humano como persona, es decir, con información suficiente para darle autonomía biológica e individuación, son: primero, una información básica, que consiste en la constitución genética correcta, que se considera completa desde la fecundación, pero ello no implica la existencia de información suficiente para el nuevo ser; la segunda condición, es la de la individualidad y la unicidad del embrión, de forma que se excluya tanto la división total del embrión, como su fusión con otro embrión independiente; la tercera condición es la de presencia de una morfología mínima suficiente, principalmente, una estructura neurológica inicial básica; cuarta y última condición biomédica simultánea necesaria para poder considerar el embrión humano como persona, es la circulación fisiológica materno-fetal, interrelación o unidad fisiológica materno-embrionaria-fetal (Lacadena, 2001).

El desarrollo de los seres humanos es progresivo, y precisa tanto de información interna, como de externa, para la determinación de la aparición de nuevas estructuras y de propiedades emergentes, que no existen en la fase inicial. Este proceso implica la aparición de novedades esenciales, por lo que no se puede considerar que la información genética lo sea todo. La genética es importante, pero se ha constatado también el gran valor de lo que se denomina epigenética. Reducir todo el ser vivo a su información inicial responde a un punto de vista reduccionista y simplista, en el caso humano, de la persona. Se puede concluir que el inicio del carácter personal del embrión humano se encuentra situado no antes de la implantación completa (día decimocuarto después de la fecundación) ni más allá de la semana 12 del desarrollo embrionario (semana 10 de gestación). Otra consideración científica es que la fecundación es un proceso y no un momento como siempre se había pensado. La unión de ambos gametos supone un proceso en el tiempo de una duración aproximada de 20 horas, y consta de 2 fases: la capacitación o poder fecundante del espermatozoide, el paso de la corona radiada del óvulo, la penetración de la capa pelúcida y la impermeabilización para bloquear el paso a otros espermatozoides; y la fertilización, fase en que el oocito completa su segunda división meiótica y expulsa su corpúsculo polar. Los pronúcleos masculino y femenino se acercan mutuamente, pierden la membrana nuclear, quedando libres los cromosomas de ambos en el citoplasma, entremezclándose entre sí. Solamente se volverá a formar una membrana nuclear al completarse la primera división celular. Supuesto que la identidad personal difícilmente puede llegar a establecerse con posibilidades de viabilidad sin identidad inmunológica, hay que decir que el cigoto no tiene todavía capacidad de transcripción o de expresión de su genoma y sólo la adquirirá en la fase de 4 células cuando haya formado su sistema de identidad genética de histocompatibilidad, sistema HLA, de 8 semanas a 3 meses, o carta de identidad inmunológica del nuevo ser (Lacadena, 2001).

La individualización del nuevo ser requiere que se den dos propiedades: la unicidad, calidad de ser único, y la unidad o individualidad, realidad positiva que se distingue de toda otra, es decir, ser uno sólo. Pues bien, existe una amplia evidencia experimental que demuestra que estas dos propiedades fundamentales no están debidamente establecidas en el nuevo ser en desarrollo antes de que termine la anidación (Lacadena, 2001). A partir del 6º ó 7º día desde la fecundación se inicia el proceso de implantación, fenómeno complejo de intercambio de información entre el blastocisto y el endometrio de la madre. El factor hormonal materno es esencial para asegurar la implantación, cuyo proceso se completa hacía el día 12 en que queda totalmente envuelto y anidado en el espesor de la mucosa uterina o endometrio. A partir de este momento quedan asegurados el desarrollo y la nutrición, de tal manera que un embrión no implantado no podrá continuar con su crecimiento ni su desarrollo. Se detecta permanentemente un diálogo molecular entre el embrión y su madre. Las múltiples sustancias

originadas y producidas en y por el endometrio son, entre otras: el factor estimulador de colonias de macrófagos, el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), la metaloproteinasa-7 (MMP -7), el factor liberador de la corticotropina (CR4), la calcitonina y las leptinas. Por otra parte, las sustancias producidas por el embrión son, entre otras: la gonadotrofina coriónica humana1 (HCG), la prolactina, la interleuquina-1, la prostaglandina-2, las leptinas y el factor activador de las plaquetas (PAF). Hasta el dia 14, son posibles dos fenómenos, el primer fenómeno, el de la gemelación, capaz de dar lugar a individuos distintos y el segundo, el de la fusión entre dos entidades embrionarias o quimeras humanas. Con ello se puede afirmar que hasta el día 14 se da una inestabilidad biológica y la unidad y unicidad no están aseguradas. ¿Justifica este hecho el bajar las exigencias de protección hasta que esta inestabilidad haya desaparecido? Además, hacia el día 14, una vez concluido el proceso de implantación, se inicia la formación de la línea primitiva o cresta neural, que dará origen al SNC del embrión humano, sin el cual no podríamos hablar de persona (Aznar, 2010).

Para algunos autores es necesario distinguir entre el embrión pre-implantatorio y el embrión ya implantado. El embrión pre-implantatorio no sería sino un conglomerado de células, afirmándose que la teoría que atribuye la protección del individuo desde el estadio del cigoto aparece cada vez más débil a la luz de los nuevos datos aportados por la ciencia. El cigoto sería una realidad en camino y formalmente destinada a ser lo que todavía no es y por ello merecedor de una consideración de respeto progresivo (Bedate, 2000).

Teniendo en cuenta el estado actual de la investigación con SCs procedentes de embriones, tanto para mejorar el conocimiento sobre determinadas enfermedades, hoy incurables, como para avanzar en su terapia y/o prevención, se pueden considerar por muchos autores, aceptables aquellos procedimientos que impliquen una intervención en el embrión en el ámbito de la investigación, especialmente en las primeras fases de división celular en el laboratorio, siempre que sean procedimientos avalados científica y aceptables éticamente.

Las reflexiones realizadas por algunos investigadores sobre el estatuto biológico del embrión humano proponen que cualquier investigación que se lleve a cabo con embriones que no alcancen los 14 días han realizarse en las condiciones que se resumen a continuación: primera condición, haber investigado anteriormente con SCs de procedencia animal y no proceder a la investigación con SCs humanas hasta cuando el proceso así lo requiera, o cuando se precise durante la investigación por no ser extrapolables los resultados procedentes de la experimentación animal; segunda, tener ~~la~~ como finalidad de la investigación conseguir unos resultados de un valor equiparable como mínimo al del alivio del sufrimiento humano; tercera, someter los protocolos de investigación a la consideración de comités éticos y a una estricta regulación y autorización; y cuarta y última consideración es la de que el interés económico no sea el principal impulsor y promotor de estas investigaciones (Huguet, 2004).

También hay que considerar que en el asunto del embrión, la ciencia no es ni puede ser la única referencia, ni tiene la última palabra en esta controversia. Lo que vendría a ser una actitud materialista y reduccionista en la consideración de la persona.

3.6.5. El estatuto ontológico del embrión humano

Ante la pregunta de cuándo empieza el embrión a adquirir la condición de persona, hay varias respuestas que aglutinan posiciones antagónicas. Para unos, el embrión humano hay que considerarlo como persona desde el momento de la fecundación; para otros, el embrión humano no puede ser considerado una persona desde el momento de la fecundación, sino en posteriores estadios del desarrollo embrionario y fetal, y para algunos, incluso, después del nacimiento. Quienes afirman que el embrión humano ha de ser considerado como una persona desde el momento de la fecundación, ~~y~~ subrayan que desde la fecundación y hasta el nacimiento, el desarrollo embrionario y luego fetal es un *continuum* en el que no es posible señalar claramente líneas de demarcación. Este criterio de la continuidad y de la finalidad interna (*télos*) de la realidad embrionaria es el que les permite asegurar que, desde la fecundación, estamos ante una persona humana, o bien, aplicando el beneficio de la duda, ante la probabilidad de que ese nuevo ser sea una persona. En ambos casos, se concluye que hay que respetar y tratar a este nuevo ser como una persona humana; en el primer caso, porque se afirma que lo es; en el segundo caso, porque, si no lo es, es una posibilidad de ser y se le ha de otorgar, como mínimo, el beneficio de la duda. Esta posición, basándose en el carácter sagrado de la vida humana desde la fecundación, insiste en que el embrión es humano porque posee el genoma humano completo; en cada momento de su desarrollo, hay una estructura humana, y es esta unidad de todo el proceso la que le confiere su individualidad

y su dignidad ontológica. Todas estas condiciones hacen que el embrión humano tenga que ser respetado y tratado como persona desde el momento de la fecundación y pertenezca de pleno derecho a la comunidad moral humana. La segunda posición, la de quienes sostienen que el embrión humano no se puede considerar como una persona desde la fecundación, sino que llega a serlo en estadios posteriores del desarrollo embrionario y fetal, hacen depender la consideración ética del embrión de criterios biológicos. Sostienen que, en la etapa embrionaria, dentro de su continuidad y su *télos* interno, se pueden distinguir tres estadios importantes: primero, desde la fecundación a la implantación (las dos primeras semanas), el segundo, la formación de la estructura inicial del sistema nervioso (hacia el día 18) y el tercero, la finalización de la formación de los órganos, la denominada organogénesis (entre las semana 8 y 10). Estos diversos estadios, que se consideran cualitativamente diferentes, permiten otorgar al embrión humano una cualificación y una consideración ética diferente a cada uno de ellos. En los primeros estadios de desarrollo, el embrión es un conjunto de células aún poco diferenciadas, no tiene una individualidad clara ni autonomía biológica, pues no se puede excluir su fusión con otro embrión independiente. Es vida humana, pero no parece razonable atribuirle un carácter personal. Aun así, se reconoce que el embrión en estos primeros estadios no es una cosa banal, sobre todo porque es vida humana y, si se dan las condiciones requeridas, puede llegar a ser una persona. Al término del proceso de implantación, dispondrá de la información suficiente que le dará autonomía biológica e individuación. La individuación es un momento relevante en el desarrollo embrionario y, por tanto, las obligaciones morales hacia el embrión ya implantado tendrían que ser mayores que en los primeros estadios de su desarrollo (Bedate, 2003).

Boecio define la persona como “sustancia individual de naturaleza racional”. Aunque hay otras múltiples definiciones de persona. Se pueden distinguir dos propiedades esenciales de lo que es “ser un individuo”: La primera es la unicidad, que significa ser único. La segunda propiedad es la de unidad, que se refiere a la realidad distinguible de toda otra realidad, es decir, ser uno sólo. Actualmente se dispone de una amplia evidencia experimental de que estas propiedades no se establecen antes del fin de la anidación o implantación, que suele ocurrir hacia el día 14. Estos hechos son los siguientes: el primero, un alto porcentaje de cigotos fracasan en su viabilidad, segundo, la falta de unicidad del embrión preimplantatorio, lo demuestra la posibilidad de la existencia de gemelos monocigóticos (dos por mil de nacimientos), que se generan espontáneamente por división de un embrión antes de la anidación y el tercer hecho es la falta de unidad por la posibilidad de formación de quimeras poscigóticas humanas, derivadas de la fusión de dos embriones. Estas quimeras tienen líneas celulares y tejidos derivados de cada embrión que participó en la fusión. Experimentos en animales permiten fusionar embriones distintos, incluso de especies diferentes, y de gemelación artificial por separación de blastómeros. Por lo tanto, la propiedad indispensable de individualidad aún no está determinada en el embrión pre-implantatorio. El concepto clásico de persona resultaría inaplicable (Iáñez, 1997).

Para algunos autores, el embrión humano seguiría siendo valiosísimo y superior al de un cultivo de tejidos somáticos, debido a que tiene identidad humana y un elevado potencial de convertirse en persona. La cuestión dudosa por difícil sería qué estatuto asignarle, y en qué fase adquiriría todos los derechos adscritos a la persona. Algunos defensores de la inviolabilidad del embrión se apoyan en la elevada potencialidad de convertirse en persona (Iáñez, 1997). Para Bedate, “el presupuesto empírico de que la dignidad de persona se adquiere ya en el cigoto por el hecho de poseer un nuevo genoma original y distingible al de los padres debería tener en cuenta los nuevos conocimientos de la biología del desarrollo. La inviolabilidad del embrión debería adscribirse a la entidad en desarrollo cuando haya adquirido por diferenciación y crecimiento la potencia actual que le capacita para llegar al nivel de complejidad del individuo nacido. Es decir, cuando la entidad posea toda la potencialidad para llegar a su término” (Bedate, 1989).

Bedate utiliza dos conceptos relativos a la información necesaria para llegar a término, el primero es la capacidad informacional o información que puede dirigir el desarrollo de un ser humano. El cigoto no posee todas las moléculas informativas para su desarrollo, pero tiene las moléculas con potencial de adquirir capacidad de información, cosa que se va logrando con el tiempo, mediante interacciones con otras moléculas, y el segundo concepto es el de contenido informacional o información que se puede usar para el desarrollo un ser humano, aunque no esté disponible en un determinado momento para hacerlo. En este sentido, casi todas las células somáticas de un adulto tienen contenido informacional, pero sólo usan una parte (Bedate, 2000). Bedate, siguiendo a Brenner, Strohman, Mado y Waddington, defiende el nuevo paradigma de interpretación de los procesos de desarrollo embrionario de que la

información está contenida en la red de interacciones epistáticas y epigenéticas del conjunto celular, incluyendo al genoma, pero no está limitado a éste. Según Bedate, la constitución de un organismo es un proceso dinámico generado en parte por la emergencia de informaciones, pero estas no se producen sin los sistemas de interacciones. Esto implica que el desarrollo de un individuo se lleva a cabo a través de un proceso funcional de continuidad de complejización progresiva y creciente. A pesar de que hay un sustrato biológico individual genético que permanece estable a lo largo de todo el proceso, según este autor, esto no implica que durante ese proceso no aparezcan genuinas novedades; en el nivel óntico, también concibe el desarrollo humano como un proceso continuo, en totalidad funcional y cada estadio dinámico debe entenderse desde el todo. Además, no ve ningún dato biológico ni filosófico que implique que exista algún elemento en el origen que defina la totalidad. El postulado que mantiene es que si el término es persona, el origen debe participar, pero no tiene por qué identificarse valorativamente con el del término. La instrucción genética informa el proceso, pero el "nicho" determina el cúando y el cómo de su ejecución (Bedate, 2003).

Se considera que el cigoto humano es humano porque pertenece a la especie biológica humana; pero no todo lo que pertenece a la especie humana es persona-humana. El problema que se plantea, según Lacadena (1986) es poder decidir cuándo el sistema está constituido. Para Bedate no se puede afirmar que esté constituido en la etapa de cigoto ni en ciertas etapas tempranas de desarrollo embrionario. Siguiendo a Zubiri, y en concordancia con la teoría de Diego Gracia, consideran que el término persona sólo se realiza cuando lo constituido ha traspasado el espacio constituyente del período de su autoorganización, es decir cuando el sistema ha adquirido estabilidad. Si pudiéramos reprogramar una célula somática para que se desdiferencie y actúe como un cigoto ¿significa que esta célula ya tiene dignidad de persona? Por la misma razón, un cigoto natural y sus fases inmediatamente ulteriores, carecen de la información suficiente en relación al término persona (Gracia, 2004).

En el blastocisto parte de la información depende de la posición relativa de las células, lo que determinará que algunas den origen a la MCI, que es la responsable del feto y otras al trofoectodermo, que participará en la placenta. Pero en el embrión temprano, es imposible *a priori* predecir qué blastómeros serán la base del individuo, y cuáles de la placenta. Por lo tanto, entre las 6 y las 8 semanas, el nuevo ser posee ya potencia actual, y sólo necesita actualizarla en el tiempo, el sistema tiene suficiente conexión con el término, y a partir de ahora debería tener un estatuto equiparable con él.

La suficiencia constitucional en la filosofía de Diego Gracia se basa en Zubiri y utiliza los argumentos biológicos, entre otros, de García Bellido (Gracia, 1988).

Según Zubiri, lo originario es la realidad, ese "de suyo" que se nos manifiesta en el acto de aprehensión del "Faktum". En el acto de aprehensión de la realidad yo aprehendo las cosas como de suyo, y me aprehendo a mí mismo como aprehensor, en la triple dimensión intelectiva (intelección sentiente), afectiva (sentimiento afectante) y volitiva (voluntad tendente). Realidad es "de suyo", es la estructura clausurada o sistema de elementos, notas o momentos. Sustantividad es la estructura campal, con suficiencia constitucional en unidad coherencial primaria. Sustantividad no es sustancialidad. Sustancia es una teoría explicativa, pero sustantividad es meramente descriptiva. Para Zubiri si no hay suficiencia constitucional no hay realidad, y lo que no tiene suficiencia constitucional no puede ser sujeto de derechos propios ni de obligaciones ajenas. La idea aristotélica de Naturaleza (*Physis*) y de Sustancia (*Ousía*), de que están dotadas de *telos*, o finalidad interna, ya no se sostiene. La "Causa" aristotélica (*aitía*) es sustituida por relaciones funcionales entre las cosas que forman parte del campo. En lo biológico, García Bellido resalta las reglas de interacción entre los elementos que participan en cada nivel de complejidad. Para Zubiri la realidad es la sustantividad, es decir una estructura clausurada de notas. Este filósofo distingue dos tipos de notas: primero, las notas causales, que son el resultado de interacciones entre notas y son de carácter "adventicio" y no constituyentes del "de suyo", ya que sobrevienen una vez constituida la realidad, el segundo tipo de notas, son las formales, que son constitucionales y sustantivas, y constituyen la realidad. Dentro de las constitucionales, se distinguen las notas constitutivas o esenciales, que son las últimas e infundadas. De lo mencionado anteriormente, se deduce que esencia no es igual a realidad. Sólo es real el sistema constitutivo entero. Realidad o sustantividad es una nota sistemática (Gracia, 1988).

Los seres vivos, pueden considerarse como un conjunto celular con combinaciones funcionales y con propiedades sistemáticas, o sea un "sistematismo funcional" que hacen del conjunto una realidad nueva, es decir, una sustantividad, con independencia y control respecto del medio. El "último Zubiri" considera que el psiquismo surge desde las estructuras materiales,

como consecuencia del propio proceso constituyente. Por lo tanto, el psiquismo humano no sería nota constitutiva, sino resultado de la complejización estructural durante la constitución de la sustantividad. La consideración de la inteligencia como nota estructural, constitucional, con lo que la realidad alcanza su suficiencia constitucional y su sustantividad, permite tres interpretaciones: la primera interpretación, la emergentista, que opina que las estructuras en desarrollo acaban dando de sí la inteligencia, momento en que se logra la suficiencia constitucional, la segunda interpretación, es la del creacionismo, y la tercera interpretación, es la zubiriana o creacionismo emergentista. El creacionismo está al comienzo del proceso cósmico y la realidad está organizada de tal forma que en el desarrollo embrionario de lo humano se produce la constitución de la sustantividad humana. Lo importante es que la inteligencia es una nota constitucional, sin ella esa realidad no alcanzaría su suficiencia constitucional, ni su sustantividad. Siguiendo a Zubiri, Diego Gracia opina que el genoma no es la esencia de la sustancia humana, y como ya vimos en Bedate, no tiene toda la información que necesita un ser vivo para constituirse como tal, pero el genoma forma parte de un campo de fuerzas, de una sustantividad en la que interacciona con otras muchas notas o momentos y que hay que abandonar el lenguaje causal y disponerse a comprender a los genes con una mentalidad funcional. La sustantividad del ser vivo es su fenoma (fenotipo), del que el genoma es un subsistema sustantivo abierto. El genoma tiene notas constitutivas, pero carece de sustantividad. El genoma sería una esencia no autosuficiente del sistema. Hay que considerar el genoma desde el fenoma, y no al revés (Gracia, 1993; Gracia 1998).

El desarrollo no depende sólo de los genes, sino de una compleja interacción entre genes, citoplasma, información posicional de células y entorno materno en interacción con el embrión, entre otros. La información epigenética procedente del diálogo intenso y contínuo, de la interacción simbiótica madre-embrión, se realiza gracias a la aportación de los nutrientes necesarios, a las señalizaciones moleculares que dirigen la expresión diferencial de genes esenciales y a la función de la hormona T4 materna. La sustantividad humana se obtiene por un proceso constituyente, dialogante e interrelacionado, pero que no se forma en la fecundación, sino que es un proceso epigenético que necesita tiempo y espacio. El cigoto no está completo desde el principio ni está dotado de *telos* o de finalidad intrínseca. La inteligencia se considera una nota irreductible y sistemática y un *"novum"*, que no aparece hasta determinado nivel de complejidad estructural, lo que se entiende por epigenismo emergentista, según el "último Zubiri" (Gracia, 1993).

Asimismo García Bellido cree que la embriogénesis no es sólo el desarrollo mecánico del programa del genoma, sino que en la embriogénesis tienen un papel necesario e imprescindible factores tanto espaciales como temporales, así como el azar. El embrión es como un campo de fuerzas, siendo el resultado de la interacción de los elementos epigenéticos junto con la realización de instrucciones genéticas. Este apogenoma es seleccionado previamente por el epigenoma y los dos interactúan por reconocimiento celular específico generando operaciones y fenomas. En una primera fase el embrión es una parte de la sustantividad de la madre. La embriogénesis es un proceso no consecutivo, sino constitutivo y la morfogénesis constituye la sustancialidad. Lo anteriormente expuesto, nos permite responder a una serie de preguntas, como son: ¿en qué consiste la constitución de una realidad viva?, ¿es un campo estructurado o estructura clausurada de elementos y notas, con suficiencia constitucional (sustantividad)?, ¿cuándo se constituye el nuevo ser humano dotado de sustantividad que merezca ser tratado como persona? Ni los genes ni los factores extragenéticos tienen sustantividad independiente hasta que no constituyen el nuevo ser. No se puede hablar de potencialidades hasta que la nueva realidad está constituida. Para Byrne esto ocurre cuando hay un patrimonio genético junto con una estabilidad y una diferenciación de ser humano. Ello ocurriría hacia la semana 8, en la que el embrión se convierte en feto. Se podría decir que el feto de 8 semanas ya tiene suficiencia constitucional y sustantividad, o sea personeidad, según Zubiri (Gracia, 1993; Iáñez, 1997; Lacadena, 1999, Boladeras, 2007).

3.6.6. El estatuto ético del embrión humano

Los autores que defienden el pleno estatuto moral del embrión creen que el comienzo del ciclo vital tras la fertilización se contempla como un inicio y con un fin claramente definidos, predeterminados y predestinados. Opinan que un individuo no implica la imposibilidad de división, gemelación, sino que nos refleja la idea de organización de la estructura viviente. Cohen cree que aunque un embrión *in vitro* no esté destinado para su implantación, no significa que su estatus moral sea diferente al del embrión intraútero (Cohen, 2001). Sólo significa que sus "donantes" no quieren o no pueden implantarlo. Según Caspar: "todo ente biológico es un

individuo cuando es un organismo, es decir, una unidad integrada por estructuras y funciones, cualquiera que sea su grado de complejidad". Ser individuo, para Andorno, es lo opuesto a ser género, con sus características de abstracto y universal; el individuo subsiste, y se distingue de otra realidad. Mieth reflexiona en el sentido de que el embrión es un individuo de la especie humana y por este hecho merece una protección que trasciende la que aplicamos a animales. También menciona que la Iglesia no dice que el embrión sea persona, sino que debemos tratarlo como tal. No podemos distinguir entre seres humanos y personas. Podemos discernir diferentes fases en el desarrollo humano, pero no crear "compartimentos" con diferentes niveles ontológicos. Una vez que comienza el desarrollo de un ser humano, establecer una frontera para comenzar su protección implica una selección arbitraria e injusta (Iáñez, 1997).

La inseparabilidad del ser humano respecto de su desarrollo implica que el estatuto del embrión le garantiza protección plena. Otra postura respetable es la de Cuyás, que defiende la sentencia *"in dubio pro embryo"*, que nos viene a indicar que la razonable duda ontológica nos obliga a respetar, en el plano ético, al embrión. Según algunos autores hay una tendencia en nuestras sociedades a considerar que sólo tienen derechos los seres humanos racionales, autoconscientes, autónomos y capaces de sentir, y puesto que el embrión no tiene conciencia, se justifica su destrucción. No obstante, es frecuente que los que no conceden estatuto moral significativo al embrión, señalen que sin embargo éste merece un respeto especial y una "consideración moral seria como forma en desarrollo de vida humana". De hecho, el informe de 1994 del Panel sobre Investigación en embriones humanos del NIH (National Institutes of Health) se fundamenta en este planteamiento La oposición a crear embriones expresamente para investigación y su aceptación a experimentar con los sobrantes de programas de FIV se puede contemplar como un esfuerzo para no utilizar la vida humana solo como medio para los fines de otras personas. Estos valores simbólicos son personales y variables y no ejercen obligaciones morales absolutas como las personas y las entidades vivas con sus respectivos intereses. Esta es la razón por la que subordinar eventualmente los embriones sobrantes de los programas de la FIV a objetivos de investigación no violaría deberes éticos. Las críticas de Daniel Callahan formuladas al publicarse el informe del Panel del NIH son las siguientes: ¿cómo se evalúa la proporcionalidad moral entre la consideración del embrión y las pretensiones de la investigación?, las meras promesas que nos están haciendo sobre las maravillas futuras, ¿justifican cualquier tipo de investigación propuesta con el señuelo de próximas terapias?, ¿cuáles son las posibilidades de hacer la investigación por otros medios menos problemáticos?, si las promesas son tan grandes, ¿por qué no trazar la línea después de los famosos 14 días?, los embriones que están dedicados a la investigación están previstos para ser sacrificados y son un magnífico caso de que el fin justifica los medios. En una carta a Hasting Center Report, Callahan profundiza en la cuestión de que el hecho de que una cultura haga o crea algo no le da automáticamente a esto valor moral y más teniendo en cuenta que las perspectivas terapéuticas de las SCs son especulativas. Campbell (1995) critica la postura axiológica neutra en estos temas, con el objeto de garantizar la paz social, e indica que se debe reflejar el pluralismo y la cosmovisión de la sociedad. Una posición indiferente, irresponsable, que no se implica, sólo sirve para ampliar la distancia entre el yo privado, el yo profesional y el yo público, meramente procedimental. También alerta sobre la presión científico-médico-comercial. Necesitamos urgentemente proseguir en la línea de la deliberación para seguir respondiendo a las preguntas que se nos formulan y que seguirán formulándose. Meilaender ataca las posturas compartidas de McGee y Caplan que opinan que "el imperativo moral de la compasión nos obliga a la investigación con ESCs", y se pregunta: "¿cuándo es permisible sacrificar una vida humana al servicio del bien común?, y prosigue que acatar este imperativo es una rendición incondicional de este dictador, que es el progreso. El NBAC (National Bioethics Advisory Commission) rechaza los argumentos utilitarios sobre los embriones. Este utilitarismo sería adecuado solamente para aquellos que presupongan que los embriones no tienen estatuto de personas". Este modo de razonamiento es análogo a la "escala deslizante", y al enfoque "estratégico". Creen que la lucha contra el sufrimiento no debe ser el determinante automático desde un punto de vista moral (Iáñez, 1997).

Hay numerosos autores que opinan que se debe huir de la beligerancia, de las posturas puramente emocionales, de las descalificaciones y principalmente de los fundamentalismos tanto religiosos como científicos basados en paradigmas diferentes, que son promotores de confusiones, inseguridades y temores, y de violentos enfrentamientos ideológicos. Por el contrario, debemos aceptar una actitud racional, responsable, dialogante y deliberativa. En esta comunidad deliberativa debe establecerse una relación horizontal y de respeto, donde debe escucharse a todos sin excepción, incluyendo principalmente a los afectados y posibles implicados en la investigación (Bedate, 2003).

Boladeras nos formula una pregunta: ¿por qué considerar sólo como esencial el genotipo cuando en realidad es el fenotipo el que hace que un individuo sea el que es y éste depende de factores epigenéticos? (Boladeras, 2007).

Lacadena explica que tanto la fecundación como el desarrollo embrionario son procesos muy complejos y de límites imprecisos. Este autor destaca los siguientes aspectos procesuales, en primer lugar la continuidad del proceso hace indistinguible con exactitud el "antes" y el "después" del proceso, esta continuidad o gradualidad es compatible con la emergencia instantánea de propiedades nuevas cualitativamente diferentes a las existentes en un momento anterior, y en segundo lugar, cree que el todo biológico no es igual a la suma de las partes (Lacadena, 2005).

Para Zubiri y Gracia, "es lo emergente" lo que constituye la realidad (Boladeras, 2007).

Alonso Bedate se pregunta si ¿no sería más congruente decir que el término persona sólo se realiza cuando lo constituido ha traspasado el espacio constituyente altamente regulado? Y ofrece una respuesta que converge con el pensamiento de los dos filósofos anteriormente mencionados; Bedate piensa que se puede armonizar la emergencia de "formas ser" a partir de "formas no-ser", a través de la evolución y transformación estructurante de la individualidad del sistema primario, promovida por una red de intercambios y de información epigenética. Para este pensador el ADN no constituye un organismo. El organismo se constituye por su todo en interrelación integrada. Actualmente el genoma humano se puede reprogramar, y desdiferenciar, dependiendo de los flujos moleculares y de la información epigenética. El cigoto no es la misma realidad que el individuo generado al final del desarrollo (Iáñez, 1997; Boladeras, 2007).

Boladeras piensa que no deberíamos confundir la identidad genética, o genotipo, con las características individuales de la identidad personal, o fenotipo, ni considerar que la persona puede constituirse independientemente de las condiciones del medio en el que se vive y se desarrolla, en un sentido biológico dinámico y de interacción comunicativa entre los distintos sistemas de signos que configuran la realidad humana. La posibilidad de investigar es el primer paso para poder llegar a futuras aplicaciones terapéuticas y a la resolución de los graves problemas de la población. Hay que tener razones muy precisas y convincentes para frenar dicha actividad. En un estado democrático no confesional como España, la legislación no puede configurarse según determinadas creencias religiosas y debe procurar el bien de la ciudadanía en su conjunto. Evidentemente, esto implica también actuar según el principio de precaución en todas las cuestiones difíciles (Boladeras, 2007).

Otra perspectiva defiende que la consideración ética del embrión humano depende de la organogénesis cerebral. A partir de este momento, se afirma que ya se puede hablar de inicio de derechos morales, porque ya tiene una mínima y suficiente constitución genética, morfológica, fisiológica e individuada. Para otros pensadores, el valor del embrión humano no está en el hecho de su hipotética dignidad intrínseca u ontológica, sino que es la intencionalidad de los padres, su deseo de tener un hijo, lo que da al embrión-feto su valor moral y su estatuto de persona en sentido social. Entonces, el embrión puede ser considerado una persona en potencia o una persona posible, y la protección moral que se ha de dar al embrión tiene que ir creciendo a medida que se va desarrollando. Para otros, la autoconciencia, la racionalidad y el sentido moral son tres condiciones básicas para ser considerado persona, cosa que, según ellos, no se puede decir ni del embrión (ya que se considera que no tiene conciencia) ni del feto (ya que se considera que tiene conciencia, pero no autoconciencia). Dentro de esta misma línea de pensamiento, hay quien añade que, para ser persona, además de las cualidades anteriores, se deben cumplir criterios relacionales o sociales como el sentido del pasado y del futuro, la capacidad de relacionarse y comunicarse y el respeto a los otros. Muchos autores entienden que en la fase posterior a la implantación del embrión, más allá del día 14º, hay una vida humana en proceso de desarrollo, con unidad e individuación, aunque no siempre con todos los elementos necesarios propios o derivados de su interacción con la madre para considerarse un ser humano completo. Esta vida humana, piensan y defienden que es digna de ser protegida con mayor intensidad; aun así, tampoco creen que se pueda hablar de la vida del embrión como un valor absoluto, sino que es ponderable, en caso de conflicto grave, con otros valores. Así, quisiéramos mencionar explícitamente la aceptabilidad ética por estos autores de las siguientes intervenciones sobre el embrión: se consideran aceptables todas aquellas actuaciones y técnicas que se puedan usar con la finalidad de diagnosticar posibles patologías del embrión o del feto, e incluso intervenciones de alta complejidad, con el fin terapéutico de curar o mejorar determinadas patologías que puedan ser tratadas ya intra utero. Con todo, se han de llevar a cabo siempre

en un proceso correcto y adecuado de información y consenso con los progenitores y, al mismo tiempo, haciendo un adecuado balance riesgo/beneficio, que permita confiar razonablemente en el éxito de la intervención, elementos todos ellos exigibles a una buena práctica clínica (Boladeras, 2007; Abel et al., 2009).

El estatuto del embrión genera una gran polémica, lo que hace necesaria la deliberación para intentar un consenso. Sobre el estatuto del embrión deben plantearse una serie de consideraciones, principalmente durante los primeros 14 días de desarrollo, cuando el embrión no presenta las propiedades de unicidad (ser único e irrepetible) y de unidad (ser uno solo) que determinan su individualidad (Lacadena, 1999).

En la investigación sobre SCs, es imprescindible tener en cuenta una serie de aspectos ontológicos. Se están debatiendo diferentes posiciones en España. La postura tradicional considera que el ser humano, el individuo personal, se encuentra en potencia en el cigoto. Esto indica que no es persona en acto, pero sí en potencia tendente al acto, por lo que es una realidad biológica con valor, lo que conlleva a que el cigoto o el embrión temprano puede ser persona por razón de su entidad, de su suficiencia constitucional que es esencialmente genética. Según esta postura, el embrión tiene un estatuto equiparable al de una persona. Aunque hay dos postulados, el primero es que el embrión tiene la dignidad de persona por su constitución aunque no esté en el acto. El otro es que el embrión humano tiene la dignidad de persona porque está en el proceso de constitución personal. La segunda postura al respecto se basa en que el embrión tiene el estatuto ontológico propio del ser humano en cuanto tiene suficiencia constitucional. Según esta perspectiva, el cigoto no presenta el todo valorativo puesto que no contiene el todo ni siquiera como posibilidad. Bedate considera que aunque desde el óvulo fecundado se pudiera hablar de continuidad, el proceso es constitutivo de la realidad personal misma, y a lo largo del proceso se distinguen etapas que suponen cualidades nuevas hasta adquirir la suficiencia constitucional, que no se tendría desde el origen, sino que se adquiriría en el tiempo. Esta postura defiende que el embrión no presenta de forma intrínseca y autónoma todas las capacidades para transformarse en otra cosa diferente, que se adquieren cualidades nuevas mediante interacciones intermoleculares esenciales. Se indica que el fenotipo total no es la suma de los procesos individuales sino una realidad nueva. En este sentido, el individuo experimenta cambios que colocan a dicho individuo en escalas de constitución diferente. Es decir, no todas las fases del proceso del desarrollo constituyente presentan el mismo sentido valorativo con respecto al todo. En opinión de Bedate la suficiencia constitucional no se tendría en origen sino que se adquiriría en el tiempo, es decir en un proceso temporal (Bedate, 2003).

Al hablar del estatuto del embrión humano, nuestra sociedad se encuentra claramente dividida, por lo que parece razonable que se intenten buscar criterios de gestión prudencial.

No obstante, Bedate, manifiesta que es consciente de que ninguno de los argumentos biológicos esgrimidos, pueden afirmar ni negar de forma apodíctica, que el embrión en sus etapas tempranas no tiene el valor ético atribuible a la persona. Cree que el embrión humano en sus etapas tempranas tiene un valor ético participativo de la persona porque es el sustrato sobre el que se realizan las transformaciones y del que emerge la persona, pero su estatuto óntico no es el de persona, ni en acto ni en potencia. Desde su punto de vista, el cigoto y todas las estructuras embrionarias tienen tanto valor que deben quedar encuadrados en una zona de máximo respeto y protección, salvo que entren en conflicto con otros valores importantes encuadrados también en el ámbito de la persona (Bedate, 2003). Para la resolución de estos conflictos hay que recurrir a la reflexión y a la deliberación plural.

Diego Gracia dice que se debería hacer una profunda revisión de los conceptos de célula embrionaria, embrión y ser humano. El estatuto del embrión humano debe ser discutido desde los puntos de vista biológico, ontológico y ético. También dice que: “es necesario respetar el punto de vista del contrario, aunque no lo compartamos, y que por eso mismo hay muchas razones para pensar que el respeto a los embriones durante sus primeras fases de desarrollo debe quedar a la gestión privada de los individuos, de acuerdo a sus propias creencias y razones, al menos mientras la sociedad siga tan dividida en este tema como parece estarlo en este momento”. Para este autor, es necesario optar por un ejercicio de análisis y deliberación en torno a dicho estatuto. Opina que existen dos actitudes al respecto. La primera actitud, o actitud beligerante, consiste en considerar que en el tema del embrión no cabe la tolerancia y que por ello se debe imponer el respeto a la vida desde el primer momento. La segunda actitud es una actitud de carácter más pluralista y más tolerante. No obstante, la tesis que predomina sobre el estatuto del embrión se basa en la más estricta “neutralidad axiológica”, rayando en la indiferencia. Diego Gracia propone una nueva actitud deliberativa y participativa, evitando las

actitudes extremas. Para este autor, la deliberación nos ayuda a madurar psicológica y humanamente. El principal problema con que se encuentra la deliberación es la necesidad de contar con personalidades lo suficientemente estables y maduras psicológicamente que nos permitan respetar y comprender las diferentes perspectivas y propuestas (Gracia, 2004).

Por otro lado, ciertos autores emplean el concepto del "valor inviolable" del cigoto partiendo de que aunque el embrión no es una persona en acto merece un mayor respeto que el de cualquier tejido humano. Consideran que el embrión posee un diseño evolutivo y una finalidad biológica que no presenta ninguna otra célula del organismo. Bedate opina al respecto lo siguiente: "los embriones humanos tienen el valor intrínseco que ha sido diseñado por la evolución para dar lugar a las personas". Scott añade que el embrión presenta un valor que es autónomo porque le pertenece biológicamente, aunque no por esto al embrión se le pueden conferir unos valores que sí sabemos que tiene al término de su desarrollo, ya reconocido como persona. El mencionado autor argumenta que es lícito y pertinente utilizar la entidad biológica del embrión como individuo, es decir aquello que es indiviso *in se* y separado de otra cosa (Scott, 2008).

Algunos autores piensan que el embrión es una realidad personal y lleva implícito un carácter de dignidad. Asimismo en el Informe realizado por el Comité Asesor de Ética de la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología, se indica que el reconocimiento de la dignidad se extiende a todo ser que nace de personas y el embrión lo es. Dicho informe considera que el predicado "digno" no es un predicado descriptivo sino evaluativo y añade lo siguiente: "la cuestión entonces es que reconocemos el valor de dignidad a determinados seres, que presentan unas características tales que instrumentalizarlos es ir en contra de ellos. Por eso entendemos que son dignos de respeto y de empoderamiento".

Por otra parte, uno de los argumentos que se suelen utilizar para respetar de forma absoluta al embrión es la unicidad e individualidad biológica del mismo. La cuestión central consiste en aclarar es si esta unicidad e individualidad biológica del embrión humano temprano puede atribuírsele unos valores que le haga merecedor de una protección absoluta.

Bedate considera que: "el individuo cigoto terminaliza en una entidad personal. No ocurre lo mismo con el óvulo y el espermatozoide".

Algunos investigadores ponen de manifiesto que el proceso de transformación de las células de la MCI que dan lugar al nuevo ser se produce a partir de la existencia de interacciones entre las moléculas y las células de la masa interna del blastocisto y del endometrio de la madre.

Iáñez menciona que Dietmar Mieth cree que el embrión tiene la capacidad real de llegar a ser un ser humano teniendo en cuenta que su desarrollo se ajusta a la intención inherente, es decir, si nada se hace u omite en detrimento de dicho desarrollo, por lo que al hablar de un embrión se puede uno referir a un ser humano, en este caso el embrión presenta un estatus moralmente relevante, que conlleva una total protección a su vida; tampoco está de acuerdo en las investigaciones a las que son sometidos como materia prima. Mieth considera que: "Los intereses de quienes en el futuro vayan a padecer una enfermedad son importantes, pero no deben elevarse a la categoría de absoluto en una sociedad que ha de comprometerse con todos los valores relevantes" (Iáñez, 1997).

A juicio de Núñez-Cubero, se podrían diferenciar diversas situaciones durante la utilización de las TRA, que plantean otros tantos tipos de conflictos éticos: el problema del estatuto del embrión, el exceso de embriones que se utilizan y el tema de su congelación, y la reproducción asistida "heteróloga" mediante donación de gametos y embriones (sea por técnicas de inseminación artificial o fertilización *in vitro* con trasplante de embriones), además de la maternidad subrogada o "madre de alquiler", la reprodución asistida "intraconyugal" u "homóloga" con gametos de la pareja. Otros problemas éticos que se pueden plantear son los procesos biomédicos que se emplean en investigación y en la TRA, y que pueden acarrear la destrucción de embriones humanos y el uso del diagnóstico genético preimplantacional como técnica eugenésica para la selección de embriones sanos y su posterior gestación, en padres con enfermedades hereditarias o genéticas. El uso de esta técnica persigue la consecución de tejidos que puedan ser utilizados para tratar a algún hermano enfermo, es decir la generación de "bebés o niños medicamento" y la utilización del diagnóstico preimplantacional para la selección del sexo del hijo que va a nacer, en aquellos países en que esto está autorizado (Núñez-Cubero, 2004).

Una de las cuestiones que las personas se hacen constantemente es, ¿se debe hacer todo lo que se posible hacer? y las respuestas deberían responder a estas tres preguntas:

¿qué se debe o no se debe hacer?, ¿a quién se debe hacer y a quién no?, ¿cómo se deben gestionar los recursos actuales limitados?, ¿en función de qué principios y por qué? y ¿quién debe regular y qué debe ser regulado?, ¿a qué nivel debe ser controlado y regulado? Pero, ¿son suficientes las garantías acerca de la dignidad humana frente a las TRA, la investigación fetal y la manipulación genética establecidas en la Declaración Universal de los Derechos Humanos?.

Parece que esta declaración no responde a todas las cuestiones planteadas, por lo que se precisan nuevos convenios, nuevas guías o normas de actuación, como son: el Convenio de Oviedo o Convenio Europeo sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina del Consejo de Europa o la Declaración sobre la protección del genoma humano de la UNESCO, y las diversas garantías sobre el reconocimiento del "derecho a la vida", frente a las demandas de aborto, el derecho a crear una "familia" (¿pero que se entiende por familia y qué tipo de familia?), el derecho a una fertilización *in vitro* y al alquiler de un útero de otra mujer, las garantías sobre la asistencia y el cuidado y salud de la madre ante las estimulaciones ováricas y otros riesgos inherentes a estas técnicas, entre otras cuestiones.

El principal problema que plantean las TRA es el manejo de los embriones preimplantatorios y la congelación de los embriones supernumerarios o sobrantes y el destino que se dará a los mismos, y nos surgen otras preguntas: ¿servirán para realizar el proyecto parental de sus progenitores?, ¿podrán ser donados a otras parejas infértiles, dentro de lo que se ha dado en llamar la "adopción prenatal"?, ¿serán destruidos o se dejarán morir?, ¿somos conocedores y conscientes de que se están solicitando y utilizando estos embriones para la investigación y para la obtención de SCs para la medicina regenerativa. Tampoco podemos olvidar que estas técnicas podrían ser utilizadas como un medio y un "pretexto" para la investigación.

La primera cuestión para ir clarificando perspectivas y las distintas posturas, es tratar de definir "quien" o "qué" es el embrión y qué respeto y protección merece.

El "personalismo biológico" considera que "el ser humano ha de ser respetado como persona desde el primer instante de su existencia. Desde una perspectiva también descriptiva pero con mentalidad jurídica, Palazzani define este estatuto como "el conjunto de derechos y obligaciones a que da lugar su relación con el mundo que le rodea, en función por una parte del "estatuto moral" o atribución axiológica al embrión de un valor, y con ello el deber de "respeto", no solo en sentido negativo de "no matar", sino también en sentido positivo de cuidar". Si aceptamos que hablamos de un embrión humano, el sentido positivo de "cuidar" lleva implícito el tratarlo como persona (Palazzani, 2004).

Para un segundo grupo, la consideración de protectibilidad o respeto gradual se reconoce en distintos momentos del desarrollo y para unos será a partir de la 8ª semana de gestación, cuando en el desarrollo embrionario se ha acabado el proceso de organogénesis y el embrión, a partir de ese momento pasa a llamarse feto. Para otros será el momento de la viabilidad (capacidad de vivir fuera del seno materno), que situamos hoy día alrededor de las 23 semanas. Otros consideran que el individuo solamente merece el respeto de persona a partir del nacimiento. Esta última posición, que no reconoce una protectibilidad al embrión, puede dejar las puertas abiertas a todo tipo de experimentación sobre el mismo, posición que podría catalogarse de "experimentalismo biológico".

Savulescu cree que "es posible un mundo mejor" y que a pesar de que la investigación de SCs "canibaliza" a los seres humanos en una especie de "lotería de la supervivencia", matando o destruyendo a algunos seres para beneficiar a otros, esta "canibalización" puede estar justificada si las personas inocentes en riesgo de ser destruidas, se pudieran beneficiar de los resultados de esta investigación, o en caso contrario, si sus posibilidades de vida en general fueran mayores con esta investigación, lo que denomina "el riesgo de destrucción reductivo". Este autor compara esta investigación con la donación de órganos que permite beneficiar a otras personas y salvar vidas. Para apoyar su argumentación, basada en el principio del doble efecto, expone las múltiples circunstancias en la realidad clínica que se sacrifican unos fetos en beneficio de otros fetos (siameses, partos múltiples de riesgo,…) o de la madre (Savulescu, 2002).

Para quienes el embrión es persona con potencialidades (posición de la Iglesia Católica) no podrá autorizarse ninguna intervención embrionaria o fetal de carácter experimental que no sea para su propio bien. Las otras posiciones tenderán a limitar la experimentación en función del desarrollo. Las posiciones más extremas, en relación al embrión y al feto, vienen dadas por escuelas que como la de Tristam Engelhardt para el que persona implica ser agente moral,

actor consciente de sus actos, capaz de decidir y de proyectar un futuro, es decir sujeto de responsabilidades y de derechos. Para este autor, en esto consiste el núcleo de la moralidad y por ello caracteriza a la persona como un ser autorreflexivo y racional, capaz de idear reglas de acción para sí mismo y para otros dentro de una comunidad moral, para Engelhardt la moralidad de la autonomía es la moralidad de las personas (Engelhardt, 1995). Estas escuelas consideran que desde una perspectiva estrictamente filosófica, no merecen el respeto como personas aquellos que no pueden tener conciencia moral y por lo tanto no han de considerarse como persona los embriones, los fetos o los deficientes mentales: "las personas son aquellas entidades que tienen conciencia de sí mismas, que son racionales, libres para escoger y que tienen un sentido de preocupación moral" y concluye con la siguiente frase: "así hay seres humanos de nuestra especie biológica que no son personas" (Boladeras, 2007).

Nuevos conocimientos se van incorporando en el día a día. Hoy cuando parecía que la genética podía dar razón de los fenómenos que convergen en la formación de un organismo y su expresión fenotípica, se han añadido elementos nuevos que hacen que se tenga que considerar la genética como una ciencia muy joven y que todavía no se puede valorar lo que dará de sí. A la revelación de la constitución del genoma humano, se ha añadido la del "proteoma" y las funciones de las proteinas en la exteriorización fenotípica de la información genética. También se conocen mejor las vías de la comunicación interactiva entre la información materna y fetal y la influencia de otros factores ambientales, de carácter epigenético y epigenésico que condicionarán la formación de los organismos.

Zernicka-Goetz ha determinado que el acto de la fertilización sería el momento clave del ulterior desarrollo. El punto de entrada del espermatozoide determinaría el punto de partida de la division celular. Ella había marcado con dos colores diferentes las dos primeras células, y recogido el proceso de la multiplicación celular en el blastocisto, y que de una de las dos primeras células derivarían las células de la MCI del blastocisto y de la otra las células destinadas a formar la placenta y los otros anejos fetales (Zernicka-Goetz, 2002).

Esta investigación permite deducir que desde la primera división celular (el embrión de dos células) existe una asimetría y heterogenicidad morfológica que define dos líneas celulares: una línea embrioblástica (destinada a formar el embrión) y una línea trofoblástica (destinada a formar la placenta). Como muy bien señala el biólogo Ignacio Núñez de Castro en 2003, no se podría hablar de carencia de unidad y de unicidad, sino que habría individualidad, lo cual no es igual a ser indivisible (Núñez-Cubero, 2005).

Según Núñez-Cubero los embriones crioconservados deberían servir para realizar el proyecto que tenían sus progenitores cuando les dieron origen. Los que quedan abandonados a ellos mismos, porque los padres, por los motivos que sean, han decidido suspender su proyecto parental, se podrían utilizar para los embarazos de otras parejas infértiles. Sólo en el caso de que vayan a ser destruidos, habría que reconsiderar la posibilidad de investigación para trasplante de células, en lugar de dejarlos morir (principio de proporcionalidad), sobre todo si es para ayudar a personas con ciertas enfermedades para las que no hay otro tratamiento (principio de subsidiaridad). También existe la opinión de quienes piensan que se respeta mejor su dignidad si se les deja morir. No obstante, lo ideal sería la inexistencia de embriones sobrantes (Núñez-Cubero, 2004).

La clonación reproductiva, no parece, con la legislación actual, que tenga posibilidades en nuestro mundo. No hay que olvidar que el desciframiento del Genoma Humano ha sido posible gracias a las técnicas de clonación del ADN. La clonación utilizada en la TC y MR, sí que se vislumbra, cada vez con más claridad, como una fuerza motriz para superar diversas enfermedades. La clonación terapéutica se pretende utilizar para la producción de insulina para los enfermos diabéticos, la reparación del tejido miocárdico dañado tras una isquemia productora de infarto, la curación de enfermedades neurológicas, la reparación de médulas dañadas por traumatismos, y para muchas otras patologías, como ya hemos analizado.

Para evitar posibles riesgos negativos o abusos, en el análisis de las SCs se deben tener en cuenta los siguientes puntos: tener siempre presente la posible manipulación y utilización instrumentalizada en la investigación con las SCs, por lo que ésta se planteará con la máxima prudencia y respeto, hay que ser consciente del posible doble uso de las tecnologías de las SCs, procurando evitar caer en la llamada y peligrosa pendiente resbaladiza, no caer en la discriminación, tanto positiva en la selección de los seres clonados (eugenesia), como negativa en la exclusión de países y personas, tener en cuenta siempre la distribución justa de los recursos escasos y limitados y la "ética de los negocios".

A causa de los distintos posicionamientos enfrentados de los investigagores, como Marquis ("anti-investigación" con ESCs), Savulescu y Mc Mahan ("pro-investigación" con ESCs), entre otros, Kuflik (2008) reflexiona acerca de las posibles repercusiones que puede generar la investigación con las ESCs sobre nuestro futuro. Marquis nos recuerda que la "teoría del valor" y la del "futuro como el nuestro" o "persona de futuro" son "teorías centradas en las víctimas, y argumenta contra el aborto puesto que es un mal por privar a "una persona" de un "futuro como el nuestro" de valiosas experiencias y actividades (Pallas, 2011). Savulescu opina que el aborto y la investigación con ESCs, no se encuentran dentro del mismo ámbito de protección, y que también se priva de un "futuro de valor" a determinados objetos inanimados, como obras de arte, y con el uso de la anticoncepción o la práctica de la abstención sexual, pero que esto no implica que estas prácticas sean comparables al asesinato, y asimismo sostiene que la prevención contra el aborto por la razón expuesta por Marquis es menor, puesto que esta es claramente superada por el "enorme potencial" para salvar vidas, mejorar su duración, para mejorar la calidad de vida y nuestro futuro como personas (Savulescu, 2002).

Para Hug es fundamental la búsqueda de alternativas a la investigación con ESCs con el fin de evitar la destrucción de embriones y así evitar o reducir al mínimo ético los conflictos que nos pueden aparecer. Esta autora nos propone ocho alternativas para disfrutar de los beneficios y evitar los inconvenientes inherentes a esta investigación (Hug, 2005):

Alternativa 1: la utilización de ASCs en lugar de las ESCs: aunque se aportan varias razones que nos limitarían esta sustitución de las ESCs como fuentes para la investigación y aplicación terapéutica: la dificultad para aislar las ASCs, su escaso número conllevan una menor eficacia, es difícil mantener las ASCs en cultivo, las ASCs dan lugar a un número más limitado de tipos celulares, al tratarse de células adultas, han podido ser expuestas a toxinas y a mutaciones genéticas. Estas objeciones se podrían obviar mediante la aplicación de la transferencia nuclear mediante la programación directa, aunque esta alternativa precisa de la investigación con embriones humanos.

Alternativa 2: para evitar la destrucción de embriones humanos viables sería preciso producir embriones humanos no viables y con fines terapéuticos mediante la técnica de TN, evitando la creación de criaturas híbridas viables. No obstante habría que ir solucionando los problemas técnicos y los asociados al grado de funcionalidad, de inmunogenicidad y de infecciones por retrovirus en los embriones resultantes. Otra objeción ética es el de los resultados de la combinación de recursos genéticos entre la especie humana y animal, es decir, el de las consecuencias de la transgresión de las fronteras naturales entre las especies.

Alternativa 3: la creación de "bancos de tejidos" para poder generar tejidos que sean inmunológicamente compatibles con los distintos receptores. Un inconveniente es que estos bancos requieren un gran número de líneas ESCs, y por consiguiente su costo sería elevado.

Alternativa 4: la utilización de ESCs y células diferenciadas obtenidas por investigadores de países donde esta investigación está permitida. Esta alternativa se considera inmoral por muchos investigadores.

Alternativa 5: el cultivo de ESCs a partir de la etapa embrionaria de mórula (60-70 células). Los opositores a esta investigación consideran que aunque se realice en etapas más tempranas sigue utilizándose un embrión que posteriormente se destruirá.

Alternativa 6: la posibilidad de extracción de una sola célula extraída de un embrión en estadio de mórula sin dañarlo ni destruirlo, que podría derivarse a línea de células madre inmunocompatibles, con posterior almacenamiento para poderla utilizar terapéuticamente en el futuro del nuevo ser generado en caso de enfermedad.

Alternativa 7: con el fin de preservar la singularidad del embrión que se va a destruir, la solución podría ser la división del embrión, para así poder preservar su código genético único, mientras que el otro se podría utilizar para la obtención de ESCs, o como alternativa utilizar la técnica de TN.

Alternativa 8: la posibilidad de utilizar ovocitos derivados de ESCs modificados genéticamente (enucleación) para imposibilitar su viabilidad como seres humanos. Sus productos serían inmunocompatibles con el donante, su estatuto moral sería el de los no-humanos y sería imposible la clonación reproductiva, precisamente por su inviabilidad (Hug, 2005).

Otra alternativa, aparte de las ocho apuntadas anteriormente, sería la utilización de ESCs procedentes de embriones humanos jóvenes detenidos en fase terminal o fallecidos, descartables y desechados de la FIV. Para evitar problemas éticos se debe debatir sobre la definición de muerte de un embrión. Aunque el mayor problema es de que muchas de las células de estos embriones poseen formas distorsionadas o cromosomas dañados.

Por estas razones “se prefiere”, ya desde el inicio de la investigación con SCs (Thomson et al., 1998), la utilización de embriones frescos obtenidos mediante la FIV de implantes de hESCs, evitando reacciones de histocompatibilidad y alteraciones tanto genéticas como epigenéticas. El panorama tanto científico como ético ha cambiado con el reciente desarrollo de las iPSCs de humano adulto (Takahashi et al., 2007; Holm, 2008; Park et al., 2008). Aún así, con las iPSCs, el azar también puede propiciar la inserción de transgenes múltiples, incluyendo oncogenes que podrían derivar a tumores y a través de la integración retroviral puede conllevar también la posibilidad de mutación de genes endógenos de forma impredecible, lo que hace dudar de la solidez y seguridad de las líneas de iPSCs resultantes (Hyun et al., 2007). Con este nuevo planteamiento que suscita la investigación con iPSCs también surgen cuestiones y problemas como son, el tiempo necesario y suficiente para proporcionar un específico y adecuado consentimiento informado, siendo distinto al proporcionado para la donación de embriones criopreservados o congelados y para la donación de estos embriones frescos procedentes de las TRA (Cohen et al., 2008).

Ante todos estos problemas complejos planteados en nuestro mundo globalizado se debe aplicar un adecuado y seguro control legislativo. Éste se realiza mediante una legislación actualizada, útil y factible, a nivel internacional, europeo, nacional y autonómico, teniendo siempre en cuenta a todas las asociaciones internacionales científicas, pero también a todos los posibles afectados, y los distintos códigos y normas éticas vigentes. Es imprescindible, para pretender la obtención de unas soluciones lo más adecuadas posibles, implicarnos y aplicarnos todos a la deliberación entorno a las múltiples y variadas posiciones éticas.

Se debe ejercer un control meticuloso, serio y responsable de los presupuestos destinados a la investigación biomédica. Es imprescindible el fomento de una educación de todos los ciudadanos en valores y en el diálogo basado en el respeto y en la ética de la responsabilidad, para poder afrontar positivamente todos los problemas éticos derivados de los avances biotecnológicos. Para seguir elaborando un en torno de derechos morales y de seguridad del ser humano es necesaria la protección a la biodiversidad y a la imagen y a la identidad genética de nuestra especie (Bobbert, 2006).

Se debe promover la beneficencia y evitar la maleficencia, protegiendo permanentemente la dignidad de la persona humana.

Se debe reflexionar y ante las objeciones que se puedan suscitar, hay que favorecer la generación de posibles respuestas, como ante la objeción de que el desperdicio de embriones es muy alto, muchos autores creen que esto no puede ser una objeción, puesto que ya en la reproducción natural fallecen el 80% de ellos, la reproducción natural es ineficiente e insegura (el 3-5% de los bebés nacidos tienen alguna anormalidad) y la reproducción natural también es peligrosa para la madre. Otro tema que provoca una gran discusión es sobre la “artificialidad”, e idoneidad de la paternidad de las parejas del mismo sexo. Hay que tener en cuenta en esta discusión, que la discriminación por motivos de orientación sexual o de género se reconoce como inaceptable. Esta deliberación puede ser una manera de democratizar aún más la reproducción humana superando obstáculos naturales. Hay que distinguir entre la paternidad genética y la paternidad social; y tener en cuenta que lo que debe primar es el “interés superior del niño”. No hay pruebas de que los niños producidos por TRA sean “peor” que los “normales”. Se trata de una cuestión de “ser o no ser”. Se requiere una evaluación cuidadosa de las posibles implicaciones peligrosas como consecuencia de una alteración de la línea germinal humana, que incluso podría ser permanente, sin posibilidad generalmente de corrección posterior. Una reflexión se impone antes del acceso a estas donaciones, que se deben hacer en aras del mejor interés o interés superior del niño, es decir en este delicado asunto, prima la consideración en primer lugar de los “Derechos del Niño”. Según Mattei, el límite ético fundamental queda marcado por el “bienestar del niño”; su derecho a nacer con una cierta estabilidad y a conocer sus orígenes. El hijo no es algo debido y no puede ser considerado como objeto de propiedad (Núñez Cubero, 2004).

Hay también otros aspectos éticos que no se pueden dejar de mencionar, que estarían en relación no solamente al “qué”, “el hijo a venir”, sino también al “cómo” del entresijo médico y relacional de la situación.

Varios autores nos plantean entre otros, el problema de la donación de óvulos en la investigación, utilizando, en ocasiones, donantes “bajo presión” y con inadecuada información. Algunos reflexionan el tema basándose al caso de fraude científico perpetrado en noviembre de 2005 por el coreano Woo Suk Hwang, incurriendo en falsedades durante su investigación; también se ha generado un gran debate en relación a la utilización de óvulos obtenidos

procedentes de jóvenes científicas de su laboratorio y de donantes remuneradas (Holm, 2002; Steinbrook, 2006; van der Heyden et al., 2009).

Hay que tener en cuenta que la donación de óvulos es un proceso problemático, largo, incómodo e incluso potencialmente peligroso (Steinbrook, 2006). Estas características obligan al investigador a dar una información a las donantes, completa, adecuada y adaptada, sobre los procedimientos a los que van a ser sometidas, evitando toda coacción y toda vinculación comprometida, subordinada en el reclutamiento. Toda participación y colaboración debe ser voluntaria y reflexiva, y debe estar controlada por una legislación adecuada y por la supervisión y la aprobación de comités éticos cualificados y capacitados, responsables, independientes y multidisciplinarios, principalmente cuando al someterse a una investigación determinada, los sujetos sometidos a ésta, pueden resultar perjudicados. El reclutamiento de "voluntarias" con necesidades económicas, puede percibirse como otro tipo de explotación femenina.

Los problemas que pueden detectarse en las investigaciones con donantes de óvulos son, el tiempo perdido, de hasta 56 horas, (repartido entre el tiempo perdido en desplazamientos, el empleado en el entorno médico, el necesario para la realización de las entrevistas, el dedicado al consejo y el perdido en los procedimientos diagnósticos y terapéuticos (ecografía, las inyecciones de estimulación, entre otros). Estos procedimientos técnicos pueden además producir otros inconvenientes, como son, incomodidad, dolor y alteraciones locales (debido a las punciones). La recuperación de ovocitos conlleva otros riesgos, como el de la anestesia y el sangrado. Otro de los riesgos que se puede presentar es el síndrome de la hiperestimulación ovárica (SHO) con sus complicaciones (ascitis, derrame pleural y pericárdico, trombolembolismo venoso, insuficiencia renal, desequilibrio hidroelectrolítico, e incluso riesgo de muerte). Este síndrome puede afectar a mujeres sometidas a estimulación ovárica con la HCG humana subcutánea, produciéndose múltiples folículos. Es más frecuente en los ciclos donde la mujer queda embarazada, y se puede clasificar en precoz (cuando aparece a los 3-7 días desde la administración de HCG) y tardío (a los 2-17 días desde la HCG) (Ellison y Meliker, 2011).

Otros riesgos en la donación de óvulos son, la posibilidad de infertilidad futura de la donante y la posibilidad de desarrollar un cáncer mamario o de ovárico, además de un mayor riesgo de ostoporosis y de menopausia precoz. Otro riesgo es el enorme potencial comercial y económico de la investigación con SCs. También puede constituir un problema el generado por los derechos de propiedad y los beneficios financieros y el de la compensación económica a las donantes por el tiempo, las molestias, y los riesgos asociados a las complicaciones, (Núñez-Cubero, 2004).

Roberts y Throsby analizan la modalidad de "paid to share" ("pago por compartir"), en el que se plantean nuevos problemas éticos derivados de la compensación económica por la donación de cigotos que la paciente ya no va a necesitar una vez resuelto su problema de fertilidad. Esta compensación puede asemejarse a un pequeño negocio, intercambio o transacción. Otro de los problemas que pueden surgir es el intento de unión forzosa entre el tratamiento y la investigación, cosa que no tiene por que ir unido; se podría pensar en una utilización coactiva de la paciente. Por último se menciona otro inconveniente, que sería el de sobrecargar adicionalmente a las pacientes infértiles con un nuevo sufrimiento al de su propia enfermedad, que sería el de hacerse responsable de la continuidad de los planes de investigación en el área reproductiva. Las autoras propugnan la necesidad de un debate para una adecuada valoración y consideración tanto ética como política (Roberts y Throsby, 2008).

Por todo lo que se ha mencionado, la información, el consentimiento informado y la confidencialidad son imprescindibles para una adecuada donación, pero también es muy importante evitar la comercialización y la mercantilización de la donación de gametos, protegiendo a los donantes, principalmente a los más vulnerables, habitualmente por proceder de zonas más desprotegidas. Hay que proteger particularmente a las mujeres donantes de óvulos, ante la escasez de gametos en otras áreas más desarrolladas y por lo tanto más protegidas mediante las distintas Legislaciones Nacionales e Internacionales y los distintos Comités de Ética. Como señala Donna Dickenson, aunque la mayor parte del debate ético se ha centrado en el estatuto del embrión, se debe abrir un amplio debate sobre la posible explotación de las mujeres por parte de los investigadores, de los vendedores o proveedores, en particular de donantes de óvulos procedentes de países en desarrollo, ante la escasez de óvulos en los países desarrollados. Se debe evitar esta mercantilización del cuerpo humano, en este otro posible tipo de explotación de las mujeres. Se debe evitar el traslado de la investigación o de parte de la investigación dependiendo de la distinta permisibilidad según la legislación correspondiente de cada país (Dickenson, 2002).

Otro aspecto a valorar es la consideración del coste, no pequeño, de estas técnicas a la luz de una distribución justa de unos recursos limitados y escasos y de una atención subsidiaria, muchas veces dudosa desde el punto de vista ético, entre la asistencia pública y la privada, y de la derivación de los pacientes hacia una más rápida, pero tambien más lucrativa, asistencia privada.

Otra posible fuente de óvulos podría ser los obtenidos de fetos abortados, mujeres fallecidas o procedentes de ovarios extirpados, que asimismo plantean nuevos problemas éticos.

Ante la escasez de óvulos, la utilización de óvulos de otras especies, si técnicamente fuera posible, nos aportan nuevas dudas acerca de si funcionalmente e inmunológicamente serían equivalentes. ¿Los embriones resultantes serían realmente humanos?, ¿se consideran a estos embriones "infrahumanos" menos importantes, ¿qué estatuto moral merecen?, ¿podría considerarse esta consideración como el inicio de una pendiente resbaladiza hacia la clonación reproductiva?. En el análisis de este embrión "híbrido", Holm considera dos líneas de argumentación en el uso de óvulos no humanos, la primera, considera que la técnica en sí misma es una transgresión de una línea divisoria importante entre humanos y animales, la segunda, se basa en esta pendiente resbaladiza hacia la clonación reproductiva (Holm, 2002).

A modo de resumen y conclusión, podemos decir que las TRA han ayudado a muchas parejas a disfrutar de una descendencia que nunca hubieran podido tener. El progreso biotecnológico ha mejorado el éxito de la fertilidad y disminuido los riesgos.

No obstante, algunas de estas técnicas plantean serios problemas éticos, aunque no todos del mismo nivel. En primer lugar, se debe asegurar un profundo respeto del embrión aún en sus fases más tempranas ya que estas técnicas pueden dejar la puerta abierta a la instrumentalización del embrión y su utilización como un medio para la investigación.

Las técnicas que incluyen donantes de gametos plantean problemas éticos, como el serio problema de la filiación del hijo, ante la disociación de la maternidad y paternidad biológica y genética, además de un riesgo claro de comercialización (se considere la remuneración "compensatoria" o no) y de la posibilidad "discriminatoria" de la extensión a donantes que lo sean como fuente de recursos económicos. Otra discusión ética se centra en la maternidad de alquiler.

Las técnicas en que no se da esa disociación biológica y genética, aunque escapen a la "naturalidad" de la vida transmitida en el matrimonio, y en las que no hay participación de terceras personas, sino que la "asistencia procreativa" se da con los gametos propios de la pareja, deben considerarse como simples "paréntesis técnicos".

Mattei (1994) cree que tanto el embrión como el niño no deben ser los "grandes olvidados" (Núñez-Cubero, 2004).

En la deliberación del estatuto del embrión, surgen múltiples preguntas: ¿es el embrión un ser humano?, ¿es una persona o es equiparable a una persona?, ¿pertenece a sí mismo?, ¿pertenece a la madre?, ¿tiene valor por sí mismo?, ¿merece respeto?, ¿merece protección?, ¿qué nivel de protección?, ¿encarna sólo valores simbólicos?, ¿es el embrión titular de derechos?, ¿pasa automáticamente a la categoría de propiedad de alguien?, ¿tiene el mismo estatuto un embrión *in útero* que un embrión *in vitro*?. Desde el punto de vista biológico, la vida humana comienza con la fecundación, la incertidumbre aparece al plantear cuándo esa nueva vida tiene estatuto ontológico merecedor de respeto y protección; en última instancia, cuándo es equiparable a una persona humana, y por consiguiente, se convierte en un ser inviolable. La idea de que el ser humano comienza en el "instante" de la fecundación, en el cigoto, ha de enfrentar varios hechos:

El primero es que la fecundación no es un "instante", sino que es un proceso que dura horas e incluso días, y consta de 2 fases: la "capacitación" o poder fecundante del espermatozoide, el paso de la corona radiada del óvulo, la penetración de la pelúcida y la impermeabilización para bloquear el paso a otros espermatozoides; y la "fertilización", fase en que el ovocito completa su 2ª división meiótica y expulsa su corpúsculo polar. Los pronúcleos masculino y femenino se acercan mutuamente, pierden la membrana nuclear, quedando libres los cromosomas de ambos en el citoplasma, entremezclándose entre sí. Solamente se volverá a formar una membrana nuclear al completarse la primera división celular.

El segundo es que la activación del óvulo por el espermatozoide es anterior a la identidad genética, que no se logra hasta la formación del núcleo diploide (fase de 2 células del embrión).

El tercer hecho es que el cigoto adquiere la capacidad de transcripción o expresión de su genoma en la fase de 4 células, una vez ha formado sus sistemas de histocompatibilidad o carta de identidad inmunológica del nuevo ser.

El cuarto y último hecho es que hasta el 4º día, las propiedades genéticas del cigoto dependen de las proteínas y ARN del óvulo antes de la fecundación.

Diego Gracia (1998) y Manuel Cuyás (1989) han resumido los distintos paradigmas histórico-filosóficos sobre el tema. El problema, como dice Cuyás, es que, por un lado, la solución escapa de las competencias de las ciencias naturales (en las que no caben conceptos como "persona"), y de la filosofía y teología, porque éstas no pueden determinar cuándo comienza a existir el individuo, el sujeto o la persona (Núñez-Cubero, 2004).

3.6.7. El estatuto jurídico del embrión humano

En el ámbito jurídico y constitucional, la protección del embrión humano se ha de analizar desde la protección de la vida humana y el reconocimiento que la ley le otorga. En este sentido, y en el contexto del territorio español, nos hemos de remitir forzosamente, en primer lugar, a la Constitución Española, que define a España como un Estado laico, y que en su art. 15 afirma que "todos tienen derecho a la vida...". Esta expresión ha sido interpretada en un sentido amplio, entendiendo que protege no sólo la vida del ya nacido, sino también la vida del que ha de nacer (Terribas, 2009).

No obstante, cuando al Tribunal Constitucional se le ha pedido opinión sobre esta cuestión (Sentencia 53/1985 en relación con el borrador de la Ley despenalizadora del aborto y Sentencia 116/1999 sobre la Ley de Reproducción Humana Asistida), se ha pronunciado en los siguientes términos: "La vida no es una realidad hasta el inicio de la gestación (implantación del embrión en el útero de la madre...)", en consecuencia, no se puede hablar de aborto si no hay gestación en curso (no puede haber abortos de embriones *in vitro* ni tampoco intra útero antes de que el embrión se implante). "El *nasciturus* no es titular del derecho fundamental a la vida, aunque constituye un bien que ha de ser protegido...", en consecuencia, el hecho de despenalizar ciertos supuestos de aborto, con determinadas garantías de cumplimiento, no implica despreciar o rebajar la protección del no nacido que, genéricamente, continúa existiendo bajo la figura del aborto del Código Penal. En este sentido, el Tribunal Constitucional considera que los tres supuestos de despenalización del Código Penal son constitucionales, con los requisitos y garantías establecidos, con la condición de que, aun con la protección del *nasciturus*, su valor es ponderable, al menos con otros valores que pudiesen estar confrontados, tales como la salud o la dignidad de la madre o el hecho de gestar un feto malformado o patológico.

"Los embriones in vitro no pueden tener una protección equiparable a los embriones intra utero... la ley debe garantizar que ni los gametos ni los embriones puedan ser considerados jurídicamente como bienes comercializables." Esta afirmación permite concluir que, para el Tribunal Constitucional, el embrión antes de su implantación, tiene una consideración diferente a la del embrión implantado, que permite legitimar jurídicamente determinadas actuaciones sobre el mismo (reguladas por ley).

De esta interpretación jurisprudencial se desprende la consideración de que el embrión humano, desde el inicio de formación del cigoto hasta su implantación en el útero materno, pasa diferentes fases, que pueden darse de forma natural o bien en el laboratorio, en las que la ley otorga diferentes grados de protección.

Actualmente, el marco jurídico viene definido por tres normas básicas: La Ley de Reproducción Humana Asistida (2006), la Ley de Investigación biomédica (2007) y el Código Penal (1996). Estas disposiciones dan cobertura legal a:

Ámbito de la reproducción humana:

1. La utilización de cualquier método anticonceptivo, incluso la esterilización voluntaria del hombre o la mujer.

2. La aplicación de diferentes técnicas de reproducción humana asistida, incluyendo la reproducción homóloga o heteróloga, con gametos de donante, masculinos o femeninos.

3. La utilización de técnicas de diagnóstico prenatal para identificar posibles malformaciones o patología del feto intra útero.

4. La utilización de técnicas de diagnóstico genético preimplantacional para detectar en el laboratorio patologías del embrión y desaconsejar su transferencia al útero materno.

5. La utilización de estas mismas técnicas para determinar la compatibilidad genética de un embrión con una persona con quien se utilizarán células de éste, cuando nazca, con finalidades terapéuticas.

6. La despenalización, que no legalización, del aborto en ciertos supuestos cumpliendo ciertos requisitos.

Ámbito de investigación:

1. La utilización para investigación de embriones sobrantes de reproducción asistida, previo consentimiento de sus titulares.

2. La aplicación de la técnica de TN para generar embriones somáticos en el laboratorio y utilizarlos para investigación y futuras terapias, con ciertos requerimientos y garantías.

En este ámbito, quisiéramos mencionar explícitamente la posible aceptación ética de las siguientes intervenciones:

En el campo de la reproducción humana:

1. Tecnologías de reproducción humana asistida: la utilización de las diferentes técnicas de reproducción asistida en aquellas personas que razones de tipo biomédico no les permiten tener hijos por el proceso natural.

2. Diagnóstico genético preimplantatorio: el hecho de utilizar en el embrión, técnicas diagnósticas en el laboratorio, a fin de determinar la presencia de alteraciones genéticas graves que desaconsejen su transferencia al útero materno. Asimismo, muchos legisladores consideran éticamente aceptable el hecho de usar estas técnicas diagnósticas para determinar la compatibilidad de ese embrión con otro hijo enfermo a quien se pretenda curar, siempre que no se instrumentalice al nuevo hijo, convirtiéndolo en un mero medio terapéutico para salvar aquella vida, y no como fin en sí mismo.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 El estado actual de las investigaciones en TC y MR

En la primera división meiótica femenina se origina el ovocito secundario, que constituirá posteriormente el gameto femenino, y el primer cuerpo polar. El diagnóstico preconcepcional se realiza sobre el primer cuerpo polar. El corpúsculo polar es aspirado por micromanipulación y posteriormente se lleva a cabo una amplificación de su ADN mediante la técnica de la PCR para analizar su contenido genético y deducir cómo es el ovocito secundario correspondiente y, por tanto, ser aceptado en el proceso de FIV o rechazado, en caso de que pudiera dar lugar a un gameto portador del gen deletéreo. La ventaja de esta técnica es que, al realizar la selección en el estadio de ovocito, y no de embrión, se evita cualquier reparo ético que pudiera tener la pareja portadora del defecto genético frente a la eliminación de embriones. En cualquier caso, en igualdad de condiciones y desde el punto de vista ético, siempre es preferible eliminar ovocitos que embriones (Abellán, 2006). No obstante, desde el punto de vista técnico, la eficacia del diagnóstico preconcepcional se cifra en un éxito de diagnóstico cada 35 ciclos, mientras que la del DGP ha llegado a ser de un 50% (Dawson et al., 2006).

El DGP se realiza extrayendo una o, excepcionalmente, dos células o blastómeros de un embrión en estadio de 6-8 células, que puede ser analizada posteriormente mediante técnicas cromosómicas, como la FISH o moleculares (PCR). Una vez realizado el diagnóstico se decide ~~su~~ la eliminación del embrión, si es desfavorable, o su transferencia al útero de la mujer si es favorable. Es importante señalar que puede existir un error en el diagnóstico pues, por ejemplo, en el caso de utilizar la técnica PCR se estima que puede haber hasta un 8% de fallos. Es muy importante resaltar que la separación de uno o dos blastómeros del embrión original no afecta a la viabilidad del mismo. El blastocisto humano presenta las siguientes estructuras: el trofoblasto la capa de células que rodea al blastocisto), el blastocele (la cavidad ubicada en el interior del blastocisto y la MCI, que es un grupo de 30-150 células alojado en una terminación del blastocele).

Para adentrarnos en el estudio de las aplicaciones de las SCs y de la clonación, explicaremos somera y esquemáticamente las bases y conceptos científicos que permitan la comprensión de dichas aplicaciones.

El cultivo de ESCs se caracteriza: primero por su pluripotencialidad que se determina por la posibilidad de implantación en otro blastocisto (obtención de organismos quiméricos), porque la inyección en ratones adultos produce tumores tipo teratomas, la posible diferenciación espontánea *in vitro*; segundo por presentar marcadores moleculares característicos, como son, el factor de transcripción y el Oct-4; tercero, por su facultad de multiplicación conservada y prolongada mediante sucesivos pasajes corroborando la homogeneidad y vitalidad del cultivo; cuarto, por la posibilidad de diferenciación celular, que es el proceso, en virtud del cual, las células sufren modificaciones citológicas dando lugar a una forma y una función determinada durante el desarrollo embrionario o la vida de un organismo pluricelular, especializándose en un tipo celular; quinto, la modificación de las condiciones de cultivo, adicionando factores de crecimiento se producen diferenciaciones concretas, o variando la composición química de la superficie de la placa de cultivo se originan diferenciaciones inespecíficas. Los substratos adherentes ayudan a evitar la diferenciación y los substratos no adherentes la promueven, al facilitar la interacción intercelular y la formación consecuente de cuerpos embrionarios, que son mezclas indefinidas de tipos celulares parcialmente diferenciados; sexto, la posibilidad de transfección, en la que se trata de introducir genes foráneos dentro de las células vía transfección, para que las dirija a la diferenciación a través de una ruta particular; y séptimo, la posibilidad de la clonación, en la que el núcleo de una célula somática diferenciada puede ser reprogramado mediante su implantación en un oocito. No obstante las tres características principales de las ESCs son la plasticidad, el gran control por su entorno y su conservación en “nichos”.

Es muy importante, además de la investigación de estas características principales de las ESCs normales, el estudio de las características comunes con las células tumorales. También es muy importante la profundización en el conocimiento de las características específicas de las células anómalas, es decir las tumorales, como son su plasticidad, heterogeneidad, jerarquía celular, los tipos de interacción, su superviviencia, la estimulación de

la angiogénesis y sus condiciones microambientales, entre otras, con el fin de mejorar su tratamiento (Hjelmeland, 2011).

Las SCs también se pueden utilizar en la terapia oncológica, como vehículo para el transporte de diferentes agentes terapéuticos, como material utilizado en la ingeniería de tejidos celulares y como terapia génica direccionada.

Las propiedades deseables de las SCs para la utilización, dado su potencial, para su uso clínico serían: la facilidad de obtención y purificación, la multipotencialidad, la capacidad de mostrar diferenciación directa, la compatibilidad por ser autóloga respecto al paciente, la posibilidad de poder modificar genéticamente a las células, la posibilidad de terapia génica y la posibilidad de su amplificación en cultivo y la ausencia de tumorigenicidad.

Las SCs tienen el riesgo de que su "inmortalización" o sea su potencial más alto de proliferación, en comparación con su descendencia facilite una mayor oportunidad de acumular mutaciones genéticas e incrementar su potencial tumorogénico Observaciones clínicas y estudios genéticos de una variedad de cánceres ha llevado a la hipótesis de que se requieren seis mutaciones genéticas para convertir una célula somática normal en una célula cancerosa. Las 6 mutaciones serían las siguientes: autosuficiencia en la síntesis de señales de crecimiento, insensibilidad a las señales de "anti-crecimiento", evasión de apoptosis, capacidad ilimitada de replicación, angiogénesis sostenida e invasión de tejidos y metástasis. El descubrimiento de que el cuerpo adulto alberga un pequeño número de SCs ofreció una posibilidad alternativa para el origen del cáncer. Quizás la alteración por una o dos mutaciones, como su crecimiento autosuficiente o su insensibilidad hacia las señales de bloqueo de su crecimiento, sean suficientes para que las SCs comiencen la tumorogénesis, en lugar de seis mutaciones, un evento raro en cualquier tipo de célula.

En 1994, el laboratorio de John Dick demostró que SCs presentes en la sangre periférica de pacientes con leucemia mieloide aguda (AML) indujeron AML cuando fueron trasplantadas en ratones con inmunodeficiencia combinada severa (SCID). Esto demostró el papel de las SCs como perpetuadoras del cáncer en varios órganos (Lapidot et al., 1994).

Se ha demostrado concluyentemente la presencia de SCs en cáncer de mama (Clarke, 2003; Dontu et al., 2003).

Al año siguiente, se demostró inequívocamente la participación de las SCs en el cáncer de cerebro (Galli et al., 2004, Singh et al 2004).

También es muy importante la investigación de mecanismos de seguridad para poder eliminar rápidamente las células implicadas en caso de efectos adversos. En esta línea se ha desarrollado un interruptor de seguridad mediante la inducción de la apoptosis de linfocitos modificados genéticamente para la terapia celular en pacientes con leucemia aguda recidivante (Di Stasi et al, 2011).

Son interesantes los estudios realizados recientemente sobre el papel de las microvesículas celulares, incluidas las de las SCs, en la TC y la MR. Las microvesículas son liberadas por casi todas las células tanto las que se encuentran en fase de reposo como las que están activadas. Parece ser que la principal función de las microvesículas es la señalización, a través de interacciones específicas con las células diana y la transferencia de productos genéticos (Tetta et al., 2011).

Nuevas evidencias indican que las microvesículas son capaces de mediar en la reparación de tejidos en los modelos de enfermedad renal aguda y de lesión hepática. Las microvesículas de SC pueden actuar sobre las células diana y pueden modificar la respuesta a una lesión. Además, se sospecha que las microvesículas de las células inflamatorias están involucradas en varias enfermedades, tales como las cardiovasculares y renales, el embarazo patológico, los tumores y las sepsis. También participan en la modulación de la inmunidad y de la respuesta celular (Tetta et al., 2011).

4.1.1. La MR. Las aplicaciones de las SCs

La capacidad regenerativa varía según la especie, órgano o etapa de desarrollo. El reemplazo celular y la regeneración ocurren en dos contextos, el primero, durante la renovación de las células desgastadas durante la homeostasis tisular (crecimiento

homeostático) y el segundo, en respuesta a una lesión externa, heridas o amputaciones (regeneración epimórfica). El hígado de los vertebrados muestra una gran capacidad de regeneración, además, varios órganos de los mamíferos, tales como la piel, el intestino, el riñón, el músculo, e incluso el sistema nervioso, tienen cierta capacidad de sustituir las células dañadas o gastadas. Las SC y las células progenitoras indiferenciadas están implicadas en la homeostasis tisular y en la regeneración de los tejidos. Las SC se encuentran normalmente en fase quiescente o semiquiescente, pero pueden ser activadas en respuesta a la pérdida o daño celular (Bergmann y Steller, 2010).

Anteriormente se tenía la idea de que las células apoptóticas sólo mostraban señales de autodestrucción. Actualmente se cree que estas células pueden liberar varios factores para comunicarse con su microambiente. Además de las moléculas que promueven la regeneración de los tejidos, las células apoptóticas también pueden liberar señales paracrinas de alarma, incluyendo los microRNA, con el fin de modular las respuestas inmunes celulares, promover la reparación vascular y ejercer efectos ateroprotectores (Bergmann y Steller, 2010).

Por otra parte, hay evidencia reciente de que las proteínas de la cascada del complemento además de estar implicadas en la inmunidad, participan directamente en el mantenimiento de la renovación celular, en su curación, proliferación y regeneración. Las proteínas del complemento mantienen la integridad tisular en ausencia de inflamación mediante la eliminación de desechos y residuos celulares, un proceso crítico en la prevención de la enfermedad autoinmune. Las proteínas del complemento influyen en distintas vías, incluidas las del injerto de las HSCs, crecimiento óseo y en la angiogénesis y también estimulan la proliferación del hígado lesionado (Rutkowski et al., 2010).

Las SCs y el tratamiento de heridas crónicas

Las cicatrices crónicas siguen siendo un desafío para los investigadores y una carga importante para los pacientes. Incluso en condiciones óptimas, el proceso de curación conduce a la fibrosis o a la cicatrización de la solución de continuidad cutánea y tejidos blandos. La terapia celular con trasplante de MSCs, tanto por vía local o sistémica, son de gran interés debido a sus propiedades inmunológicas únicas y a su potencial regenerativo (Hanson et al., 2010).

Las SCs y la gastroenterología

La MR está basada en el potencial de las SCs para reparar los tejidos dañados o degenerados. Sin embargo, es muy importante asegurar la seguridad a largo plazo y la tolerabilidad y eficacia. Los riesgos de la terapia basada en SCs son el posible rechazo, la pérdida funcional de las células infundidas y la potencial tranformación neoplásica, provocadas gracias a las propiedades específicas de estas células, de autorrenovación y clonogenicidad (Piscaglia, 2008; Heim y Wege, 2009; Li et al., 2011).

Las enfermedades hepáticas e intestinales pueden beneficiarse también de la terapia de SCs. Esta terapia se puede emplear en la reparación de tejido intestinal y hepático (Burra et al, 2011).

Las células utilizadas para la regeneración hepática son hepatocitos o células similares a hepatocitos (HLCs)" procedentes de PSCs humanas (hPSCs), como las SCs intrahepáticas y extrahepáticas (ASCs, SCs hepáticas humanas (hHpSCs), SCs progenitoras como las células ovales, los hepatoblastos y las células progenitoras hepáticas (HPCs) y también las procedentes de ESCs de tejido neonatal y las de FSCs, como son: las SCs somáticas sin restricción (USSs), las células de la sangre del cordón umbical (CB) ó (HUCBs), las SCs muy pequeñas similares a las ESCs y derivadas de la sangre de cordón umbilical (CB-VSELs), células del cordón umbilical similares a las embrionarias (CBEs), las MSCs derivadas de Warthon´s jelly (WJ-MSCs), las HSCs y las SCs no hematopoyéticas, como son: las células progenitoras endoteliales (EPCs), las MSCs, las MAPCs, las células multilinaje inducibles y aisladas de la médula ósea de adultos (MIAMI), las VSELs y las iPSCs (Takahashi, Yamanaka et al., 2006; Yu, 2007; Soto-Gutierrez et al., 2008; Navarro-Álvarez et al., 2009; Tremolada et al., 2009; Chun et al., 2010; Gennero et al., 2010; Kisseleva et al., 2010; Battah et al., 2011; Best y Coleman, 2011; Kuroda et al., 2011; Kuroda et al., 2011; Puglisi et al., 2011; Forbes y Newsome, 2012; Lee et al., 2012; Wang y Sander, 2012; Zuba-Surma, 2012).

Las fuentes de PSCs más prometedoras para la MR son las ESCs, las iPSCs y las SCs de la BMCs y las del CB, como son las VSELs, las USSCs y las CBEs (Zhao et al., 2009; Ochiya et al., 2010; Zuba-Surma, 2012).

Los hepatocitos y los HLC similares, incluyendo a todas las células, las numerosas hormonas y los factores de crecimiento del entorno microambiental y epigenético, pueden interferir e interaccionar con células progenitoras e influir en su proceso proliferativo, en su diferenciación y en su regeneración *in vivo* (Gaudio et al., 2009; Jia, 2011).

La terapia celular hepática con ASCs autólogas como las mononucleares de la BM y las HSCs y MSCs han demostrado seguridad, factibilidad, eficacia en su aplicación, funcionalidad y capacidad inmunomoduladora (Lysy et al., 2008; Burra et al., 2011; Vosough et al., 2011; Muraca, 2011).

El hígado se puede regenerar principalmente y en primer lugar mediante la rápida proliferación de células maduras, los hepatocitos, en respuesta a una hepatectomía parcial y al daño centrolobular y posteriormente mediante las HPCs intrahepáticas y extrahepáticas. Dentro de las intrahepáticas, las células ovales son activadas cuando los hepatocitos se encuentran inhibidos por daños químicos y no pueden dividirse. Las células ovales son células con bipotencialidad, capaces de diferenciarse en células del conducto biliar y en hepatocitos (Bird et al., 2008; Gaudio et al., 2009; Souza et al., 2009; Sangan y Tosh, 2010; Schwartz, 2010). Esta proliferación es regulada por numerosos factores de crecimiento y citoquinas en sicronización con la matriz extracelular y la revascularización (Cantz, 2008; Oertel, 2008; Dollé et al., 2010; Greenbaum, 2011; Schwartz, 2010). También se han identificado diferentes poblaciones fibrogénicas como las células estrelladas, los fibroblastos portales, fibrocitos y células derivadas de la BM, así como células derivadas del epitelio mesenquimático de transición, que también intervienen en la regeneración hepática (Asahina, 2012). Las células estrelladas están involucradas en la producción de colágeno y de laminina, en la secreción de citoquinas y chemoquinas, en la regulación de la inflamación hepática, en la modulación inmunológica, pueden contribuir a la conducta de la SC en el hígado e intervenir en el cáncer y en la regeneración hepática (Friedman, 2008; Kordes, 2009; Darwiche y Petersen, 2010; Tacke, 2012).

En tejidos fetales, los hepatoblastos son capaces de diferenciarse en hepatocitos y en células ovales. Las células ovales presentan en su superficie marcadores característicos de las células hematopoyéticas. Los hepatoblastos pueden representar una posible terapia para las etapas finales de la enfermedad hepática o en los fallos hepáticos agudos (ALFs), sin embargo, actualmente la terapia con estas células esta limitada por el pequeño número de células *in vivo*, y porque no poseen biomarcadores específicos para su purificación, así como una pobre expansión *in vitro* (Tanaka et al., 2011).

El trasplante de ASCs autólogas puede ser una terapia relativamente segura que acelera la reparación endógena y mejora la supervivencia en mayor grado que el conjunto de células progenitoras. Las ASCs segregan factores paracrinos bioactivos que suprimen el sistema inmunitario local, inhiben la fibrosis (formación de cicatrices) y la apoptosis, mejoran la angiogénesis y estimulan el reclutamiento, retención, mitosis y la diferenciación de las SCs residentes en los tejidos (Zhou et al., 2009).

Las HLCs, generadas por SCs pueden ser utilizadas en el modelado y tratamiento de enfermedades (Darwiche y Petersen, 2010; Stuchfield, 2010; Yanger, 2010; Parveen, 2011; Wesson et al., 2011; Dan, 2012; Hughes et al., 2012; Nissim et al., 2012), en pruebas de medicamentos, en el descubrimiento y desarrollo de medicamentos (Vosough et al., 2011; Dan, 2012; Wang, 2012; Yi, 2012) y en estudios toxicológicos (Baxter et al., 2010; Greenhough et al., 2010; Medine et al., 2010; Dan 2012), también en el tratamiento de enfermedades hereditarias y metabólicas hepáticas (Ellor et al., 2008; Yi et al., 2012; Zhou, 2012), También se utilizan en los hígados bioartificiales (BALs), en los estadios finales de enfermedades hepáticas, para la reparación de funciones metabólicas, para destoxificar toxinas, para sintetizar proteínas en el ALF y como puente en la recuperación de un trasplante ortotópico hepático (Gerlach et al., 2008; Russo y Parola, 2011; Dan, 2012; Russo y Parola, 2012). En ingeniería de tejidos, tras la utilización de los métodos de descelularización se aplican en la repoblación de tisular y orgánica mediante la utilización de SCs o ASCs autólogas y alogénicas (Fukumitsu et al., 2011; Booth et al., 2012; Carbone et al., 2012; Vasanthan et al., 2012), siendo necesario para un buen resultado su utilización junto con una adecuada matriz extracelular, una serie de

biomateriales y moléculas bioactivas y el un tipo de cultivo adecuado (que puede ser tridimensional) (Kubinova y Sykova, 2010; Sharma et al., 2010; Zhou, 2012). También se emplean con buenos resultados en el ALF (Wesson, 2011) y en el crónico (Choi y Diehl, 2009; Flohr, 2009; Stuchfield, 2010; Gilgenkrantz y Collin de l´Hortet, 2011; Lodi et al., 2011; Parveen et al., 2011; Takami et al., 2012; Terai et al., 2012,), después de una hepatectomía parcial (Herr et al., 2007; Duncan et al., 2009; Ezzat et al., 2011; Shafritz y Oertel, 2011) y como puente para el trasplante hepático (Fitzpatrick, 2009; Soto-Gutierrez et al., 2009; Asgari et al., 2010; Shein et al., 2010; Allameh, 2012; Dan, 2012; Zhou, 2012; Zuba-Surma, 2012).

Las SCs y el páncreas

En el páncreas humano se pueden distinguir, aparte de los conductos, con sus células conductales, dos partes funcionales, la parte exocrina y la parte endocrina, en la que se agrupan los islotes de Langerhans, constituidos por diversos tipos celulares.

El trasplante de páncreas o de células de los islotes de Langerhans está limitado, tanto por la escasa cantidad de donantes, como por necesidad de supresión inmunológica crónica, de por vida, de los pacientes trasplantados; los pacientes que precisan trasplante pancreático únicamente sobreviven uno de cada diez.

Se propone resolver este problema con las SCs manipuladas mediante diferentes estrategias: la primera, se basa en la selección de células beta que expresan nestina, proteína del filamento marcador de SCs del sistema nervioso central, mediante marcadores selectivos de SCs pancreáticas y la eliminación del medio de cultivo el factor inhibitorio de leucemia (LFI), produciéndose la formación de cúmulos tridimensionales similares a los islotes pancreáticos, donde hay expresión de insulina, somatostatina, polipéptido pancreático (pp) y glucagón. No se identificó ningún marcador exocrino, tales como amilasa, carboxipeptidasa A, entre otros. Sólo el 50% de las células obtenidas secretaban insulina y en cantidades menores a las normales. La inyección de células en ratones diabéticos implica su supervivencia pero no revierten los síntomas de la diabetes. Se trata de un sistema único porque las células forman un islote pancreático funcional completo comparado al celular (Lumelsky, 2001). La segunda estrategia de células beta se denomina “trapping”, en la que las SCs son transfectadas con una construcción conteniendo el gen de resistencia a neomicina, bajo el control del promotor del gen de insulina (selección de células que expresan el gen PDX-1). Así se seleccionan sólo células que al diferenciarse activarán al promotor. Se puede agregar a la construcción proteína verde fluorescente (GFP), no tóxica, para una selección más fina. El resultado es la obtención de células que muestran la capacidad de secretar insulina de forma dependiente de la glucosa.

Para observar la capacidad funcional *in vivo* de estas células, ae pueden implantar en el bazo de ratones y se puede lograr la regulación de la glucosa, pero ocurre que a las 12 semanas el 40% de los ratones desarrollan de nuevo hiperglucemia (Soria, 2005).

Recientemente, se ha publicado la generación exitosa de líneas de células beta pancreáticas humanas (EndoC βH1) secretoras de insulina mediante un proceso multietapa y que podrían utilizarse para la investigación de la biología de las células beta, facilitar el descubrimiento de medicamentos y proporcionar una vía para la terapia de reemplazo de estas células beta para el tratamiento de la diabetes (Weir y Bonner-Weir, 2011).

SCs y el sistema nervioso

El SNC es un órgano relativamente aislado de la circulación de la sangre por una barrera, la barrera hematoencefálica, que incluye la unidad neurovascular (UNV) y las meninges. La UNV está compuesta de células endoteliales, astrocitos, neuronas y los pericitos o células del músculo liso. Esta barrera es esencial para mantener la homeostasis microambiental del SNC. Cuando el SNC se inflama o se lesiona en este espacio relativamente aislado, puede progresar a la neurodegeneración crónica (Xu et al., 2011). Durante la neuroregeneración en las enfermedades neurodegenerativas tiene lugar una neuroprotección, neurogénesis, neuroplasticiad y neurorestauración e implantación de células viables (Enciu et al., 2011)

El desarrollo de nichos neurogénicos durante el período postnatal proporcionan las bases de una producción celular a lo largo de la vida neuronal. Estos nichos se encuentran situados en zona subventricular (SVZ) y giro dentado (DG). Además, otros tipos celulares, como las células endoteliales, las de la microglia y los oligogendrocitos, experimentan una maduración significativa durante las primeras semanas postnatales (Kuhn y Blomgren, 2011).

Esto indica que el cerebro posee una reserva neuroregenerativa (Enciu et al., 2011). La existencia de SCs en el SNC del adulto con capacidad de producir neuronas y células gliales en respuesta al daño cerebral, mantiene la esperanza de poder revertir este daño causado por enfermedades degenerativas, como la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Alzheimer (EA), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la ataxia de Friedreich, entre otras, mediante la remielinización, mejoría del trofismo y la modulación de la inflamación (Lindvall y Kokaia, 2010; Peng y Zeng, 2011).

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la pérdida de neuronas tanto en el cerebro como en la médula espinal. Puede producirse una neurodegeneración aguda como resultado de una lesión discreta y temporal, como un accidente cerebrovascular o trauma, conduciendo a una pérdida localizada de neuronas en la lesión, pero también se puede producir una neurodegeneración crónica, pudiéndose desarrollar durante un largo período de tiempo, dando lugar a una pérdida de un subtipo particular de neuronas, o bien a una pérdida generalizada de poblaciones neuronales. En el cerebro, la EA y la enfermedad de Huntington son el resultado de una pérdida amplia de neuronas, mientras que la EP implica la pérdida de neuronas dopaminérgicas específicas localizadas en la sustancia negra. En el tronco cerebral y la médula espinal, la ELA y la atrofia muscular espinal (AME) implica la degeneración y pérdida de neuronas motoras (Lunn et al., 2011).

La TC pretende reparar los tejidos degenerados o dañados. Actualmente se dispone de distintas fuentes alternativas para la obtención de SCs, aunque se debe seguir insistiendo en la investigación para demostrar la máxima seguridad y eficacia de todas estas técnicas (Delcroix et al., 2010; Schwarz and Schwarz, 2010; Menéndez et al, 2011).

Esta terapia se puede realizar a partir del crecimiento de células indiferenciadas en cultivo *in vitro* aptas para su posterior implantación en el paciente, con posterior diferenciación *in vitro*, previa a la implantación, o bien, implantarlas directamente y dirigir la maduración en el cerebro.

Se pueden utilizar ESCs, iPSCs, células precursoras neuronales (células cromafines adrenales o células del epitelio pigmentario retiniano) y MSCs y las SCs derivadas de las crestas neurales (NCSCs) que se encuentran en la BM. Estas últimas son células fácilmente obtenidas de tejidos periféricos accesibles, su trasplante autólogo evita el rechazo inmunológico y los problemas éticos de las ESCs, aunque son precisos más estudios para superar los numerosos desafíos que plantea su aplicación en la actualidad (Wislet-Gendebien et al., 2012). Se deben superar problemas importantes, como la estandarización internacional de los cultivos celulares y su aislamiento, la supervivencia celular (se precisa más conocimientos de los mecanismos de la muerte temprana: hipoxia, necrosis, apoptosis, estrés…), el control de la diferenciación y del injerto después del trasplante, la reintegración de redes, circuitos y conexiones neuronales y el restablecimiento del metabolismo y la funcionalidad mediante la estrategia basada en la ingeniería tisular (Chiu y Rao, 2011). Nuevos enfoques biomiméticos pueden controlar la proliferación, la supervivencia, la migración, la diferenciación y el injerto celulares (Xu et al., 2011). Los avances en la utilización de las iPSCs incluyen el reemplazo terapéutico con células modificadas genéticamente, pero también su empleo en modelos de enfermedad humanizados para la compresión de los mecanismos implicados (Ming et al., 2012; Wang y Doering, 2012).

El microentorno ambiental y los factores epigenéticos son cada vez más importantes para una TC efectiva. Se pueden utilizar factores de crecimiento (GDNF; BDNF, IGF-1, VEGF), hormonas y moléculas neuroprotectoras y otras moléculas que ayuden a la diferenciación celular y que puedan disparar la proliferación de las ASCs del propio paciente y mecanismos endógenos de reparación, que permitan al cuerpo reparar y recambiar el daño causado (Gowing y Svendsen, 2011; Lunn et al., 2011).

Se ha encontrado una nueva fuente de células precursoras neuronales, las SCs de la médula espinal. Estas SCs son ventajosas por varias razones, entre ellas, por la inexistencia de diferenciación glial.

Por otra parte, se ha descubierto que los genes que juegan un papel clave en las enfermedades neurodegenerativas son la *α-sinucleina*, la *presenilina-1 (PSEN)1*, la *tau* y la *huntingtin*, que también están involucradas en la modulación de la plasticidad cerebral, interviniendo asimismo en las proteínas de la membrana y se encuentran concentradas en las sinapsis. La *α-sinucleina* puede interaccionar con la *tubulina.* Además participa en la síntesis,

metabolismo y liberación de dopamina. PSEN son una familia de proteínas transmembrana que funcionan como una parte del complejo de la γ proteasa secretasa, e intervienen en el cerebro embrionario y también en la regulación de las señalizaciones Notch y Wnt. A este respecto tienen gran importancia en el desarrollo y maduración de la glia y las neuronas. Tau es una proteína altamente soluble asociada al microtúbulo que modula la estabilidad de los microtúbulos axonales, pero no se encuentra presentes en las dendritas. Huntingtin es una proteína citoplasmática que interviene en el tráfico vesicular (Winner et al., 2011).

La EA presenta una pérdida neuronal y sináptica, una acumulación de ovillos neurofibrilares debidos a proteínas tau hiperfosforiladas y depósitos de proteína β-amiloide en forma de placas seniles localizadas en las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal, así como en el córtex, amígdala e hipocampo (Lunn et al., 2011). El hipocampo es un área cerebral crucial en el aprendizaje y la memoria, siendo especialmente vulnerable al daño en las etapas iniciales de la EA (Mu y Gage, 2011). El reemplazo neuronal en la EA es extremadamente complejo por los diferentes tipos celulares implicados y el gran número de áreas afectadas.

El β-amiloide es el producto de la proteólisis de la proteína precursora amiloide (*amyloid precursor protein, APP*). Aunque son las pequeñas β-amiloide oligoméricas las que se cree que son las responsables de la enfermedad. Estudios genéticos han identificado una afectación familiar con un inicio precoz de mutaciones genéticas autosómico-dominantes para la EA, entre ellas las de los genes que codifican APP, PSEN1 y presenilin 2 (PSEN2). Las consecuencias de estas alteraciones se traducen en déficits olfatorios, deterioro de la memoria y del aprendizaje, disminución del estado de ánimo y de la cognición, cambios en la personalidad y disminución de la funcionalidad cerebral, incluso pueden provocar la muerte (Winner et al., 2011). Se ha detectado que tanto la elevación de brain-derived neurotrophic factor (BDNF) como de nerve growth factor (NGF) proporciona mejoría en los pacientes con EA (Lunn et al., 2011). El tratamiento con BM-MSCs produce activación microglial, mejora el deterioro cognitivo y reduce la patología relacionada con la proteína β-amiloide y con la tau en el cerebro de ratón (Wislet-Gendebien et al., 2012). Es importante tener también en cuenta que hay condiciones que estimulan la neurogénesis endógena en la EA, como son los estímulos del entorno microambiental, la actividad física, los factores tróficos, las citoquinas y los fármacos (Mu y Gage, 2011).

En la EP las neuronas que mueren son las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas, que conectan la sustancia negra del mesencéfalo con el núcleo estriado. Estas neuronas liberan DA en el estriado y una de sus principales funciones es regular las terminaciones nerviosas que controlan el movimiento fino del cuerpo. La alteración deficitaria de estas neuronas liberadoras de DA provoca temblor, bradi o hipocinesia, rigidez muscular e inestabilidad en la deambulación y en la postura (Lindvall y Kokaia, 2010; Lunn et al., 2011; Winner et al., 2011). Múltiples mutaciones genéticas pueden causar la EP, siendo el primer gen identificado la *α-synucleina* (Winner et al., 2011).

Los pacientes que sufren la EP, son tratados mediante una estrategia de sustitución farmacológica con L-dopa, la cual es convertida en dopamina en el cerebro, o bien mediante la estimulación eléctrica de alta frecuencia a nivel cerebral profundo (Astradsson et al., 2008).

El objetivo de la TC y la MR es recuperar la función perdida por el deterioro de las neuronas dopaminérgicas. Tanto las neuronas precursoras dopaminérgicas o los neuroblastos pueden proceder de ESCs, de NSCs de la ZSV, BM-SCs e iPSCs derivados de fibroblastos. Otra posible estrategia terapéutica es el trasplante de neuronas dopaminérgicas fetales procedentes de la región mesencefálica ventral, y más concretamente, del núcleo estriado de EP. Varios ensayos clínicos doble ciego parecen demostrar que este trasplante puede restaurar el sistema dopaminérgico y aliviar el déficit motor. Sin embargo, este reemplazo celular, que puede sobrevivir en los EP durante más de una década, puede asociarse a varios problemas y al igual que con los tratamientos farmacológicos, la TC puede producir discinesias, aunque este problema puede eludirse con la exclusión de la serotonina y las neuronas GABA, y el enriquecimiento de la sustancia negra con neuronas dopaminérgicas. No obstante, se debe demostrar la restauración de la funcionalidad y la mejoría de los déficits asociados a la enfermedad. También se debe evitar el problema de la tumorigénesis asociada a este tipo de terapia celular (Lindvall y Kokaia, 2010).

La utilización de la terapia con iPSCs puede eliminar los problemas éticos y evitar las reacciones autoinmunes, que se observan con la utilización de las ESCs, a pesar de que el

riesgo de tumorigénesis es similar (Lindvall y Kokaia, 2010). Sin embargo, en tres estudios clínicos, que se han publicado recientemente, conTC con iPSCs en enfermos con EP no encontraron un beneficio claro, incluso pacientes en dos de los estudios desarrollaron discinesias que persistieron a pesar de la reducción de IPSCs (Feng y Gao, 2012).

Es muy importante, previamente a esta terapia, seleccionar cuidadosamente tanto a los pacientes, como la dosis necesaria y también el lugar de implantación de las células dopaminérgicas. Al ser la EP una enfermedad multisistémica y la sintomatología en parte puede ser causada por sistemas no dopaminérgicos pueden no mejorar con injertos únicamente situados en el interior del estriado. Para una adecuada restauración funcional a largo plazo de los pacientes parkinsonianos, la sustitución de neuronas dopaminérgicas tiene que ser combinada con una terapia neuroprotectora para impedir la progresión de la enfermedad. Una posible estrategia podría ser el trasplante de SCs genéticamente modificadas capaces de secretar un factor trófico tal como el glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) en el cuerpo estriado y la sustancia negra (Lindvall y Kokaia, 2010).

Se ha visto la aparición de cuerpos de Lewy en el interior de las células trasplantadas, una reducción del transportador de los niveles de expresión de la dopamina y de la tirosina hidroxilasa, que indican que las células injertadas se asocian a patología. Es importante descubrir si dichas anomalías se encuentran en el hospedador o están inducidas por el injerto, para poder desarrollar métodos para asegurar la funcionalidad de las neuronas dopaminérgicas. Una cuidadosa preparación de suspensiones celulares para minimizar la respuesta inflamatoria inducida en el injerto podría influir en la longevidad de las células trasplantadas (Lindvall y Kokaia, 2010).

Para evitar problemas éticos respecto a las fuentes de tejido fetal, se propone la terapia con ASCs autólogas reprogramadas, o bien con iPSCs derivadas de las neuronas dopaminérgicas (Hedlund et al., 2009; Jang et al., 2012).

Otra posible estrategia se basaría en el implante de precursores neurales productores de dopamina o dopaminérgicos. Se promueve la inducción a la diferenciación agregando factores al medio (FGF2, FGF20, TGFα). El factor FGF20 se expresa en la sustancia negra y tiene una actividad protectora sobre este tipo de células y actuando sinérgicamente con el factor FGF2, incrementa la proliferación celular. Utilizando esta terapia en un modelo de Parkinson en monos se encontró, además de una recuperación de la función física perdida, un gran número de células introducidas vivas y biológicamente activas, por lo que la terapia con estas células tendría un efecto regenerador (Kim et al., 2002).

También mediante la agregación de transgenes que expresen caracteres propios del tipo celular deseado, se obtiene una línea celular estable expresando un receptor nuclear propio de este tipo de neuronas. El mismo, actúa como factor de transcripción para la diferenciación de células precursoras neuronales (Kim et al., 2002).

Recientemente se ha propuesto que para la neurogénesis y la angiogénesis de la EP juega un papel importante la activación del complejo receptor EphA/Ephrin-A_1-F_c en el interior del ventrículo lateral. Este hallazgo puede ser potencialmente utilizado en el tratamiento de la EP (Jing et al, 2012).

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica frecuente y una de las mayores causas de discapacidad que afecta principalmente a adultos jóvenes. Se caracteriza por un deterioro parcheado a lo largo del cerebro y de la médula espinal con pérdida de las vainas de mielina y de los oligodendrocitos (células productoras de mielina). Se cree que la causa es una reacción inflamatoria autoinmune contra los oligodendrocitos y la mielina. Se están desarrollando estrategias terapéuticas con SCs procedentes de la BM de adulto y concretamente de SCs derivadas de la cresta neural capaces de reemplazar los oligodendrocitos perdidos y regenerar las vainas de mielina deterioradas (Wislet-Gendebien et al., 2012). En cuanto a la utilización de iPSCs en la EM, la FDA tenía registrados hasta el 2012 dieciocho ensayos clínicos, aunque la mayoría se encontraban en etapas preliminares (Feng y Gao, 2012).

La ELA es una enfermedad de aparición en adultos, incurable y devastadora, caracterizada por una progresiva disfunción, degeneración y pérdida de neuronas motoras en la corteza, tronco cerebral y médula espinal que conduce a una atrofia del músculo esquelético, parálisis, fallo respiratorio y muerte entre los 2 y 5 años desde el inicio de la enfermedad. Es la

enfermedad de neuronas motoras más frecuente y no tiene tratamiento efectivo. La ELA ocurre tanto en casos esporádicos como en formas familiares. Esta forma de ELA se hereda de forma autosómica dominante y se han encontrado mutaciones en el gen codificante de la Cu/Zn superóxido dismutasa (SOD1) y en los genes TARDBP y FUS (Lindvall y Kokaia, 2010; Gowing y Svendsen, 2011; Lunn et al., 2011).

Las neuronas motoras han sido generadas *in vitro* de SCs desde diversas fuentes, incluyendo las ESCs y las NSCs derivadas de médula espinal y tronco cerebral, además de las HSCs, las MSCsy las iPSCs. Se ha demostrado que las neuronas motoras precursoras derivadas de SCs y neuroblastos pueden establecer sinapsis funcionales con fibras musculares *in vitro* (Lindvall y Kokaia, 2010). Es fundamental la protección de las neuronas motoras remanentes mediante el enriquecimiento del entorno microambiental con GDNF, VEGF e IGF-1 (Lunn et al., 2011).

En un ensayo clínico de fase I se intentó objetivar y evaluar la viabilidad y seguridad o toxicidad de los trasplantes de MSCs y probar el impacto de una TC en pacientes con ELA. La metodología utilizada fue la obtención mediante aislamiento de la BM de MSCs autólogas, posterior expansión *in vitro*, análisis posterior de acuerdo a las condiciones de buena práctica de fabricación (GMP), suspensión en LCR autólogo y el posterior trasplante directo, mediante procedimiento quirúrgico de cantidades variables (para determinar dosis óptimas), en la médula espinal torácica. En otro ensayo en el que participaron 10 pacientes con ELA, con amplio rango etario, seleccionados con dificultad severa para la deambulación (precisando la utilización de silla de ruedas), fueron seguidos periódicamente antes y después del trasplante, mediante evaluación clínica, psicológica, neurorradiológica y neurofisiológica. Se realizó otro ensayo en la misma fase con otros 10 pacientes. Los resultados de los dos ensayos concluyeron que no se presentó toxicidad, ni inmediata ni tardía, ni acontecimientos adversos relacionados, incluidos la formación de tumores cerebrales y/o medulares por el trasplante. No obstante, falta una conclusión definitiva por la ausencia de estudios post-mortem (necropsias) y la ausencia de marcado, seguimiento y verificación de la supervivencia y de la migración de las MSCs. Este estudio confirma que el trasplante de MSCs en las regiones críticas de la médula espinal en los pacientes con ELA, participan en las funciones esenciales como la capacidad respiratoria o en el control de los movimientos de los miembros, además se trata de un procedimiento terapéutico seguro, por lo que las MSCs podrían tener un uso clínico en un futuro (Mazzini et al., 2009).

Varios estudios han demostrado la importancia de la producción de varios factores de crecimiento en la modificación del entorno microambiental en la ELA, como son el VEGF, el IGF-1, el GDNF, BDNF, entre otros (Lindvall y Kokaia, 2010).

En la TC de la ELA deben superarse varios obstáculos, primero, se debe demostrar la liberación de las células en múltiples niveles a lo largo de la médula espinal, segundo, se debe confirmar la integración celular en los circuitos adecuados, tercero, comprobar si la diferenciación celular se realiza en el fenotipo necesario, cuarto, objetivar la restauración de la funcionalidad neuronal a largo plazo y en las distintas localizaciones terapéuticas y quinto y último, la alteración del microambiente hostil para favorecer el trasplante. También se ha podido ver que la modificación de la microglia y de los astrocitos puede ser necesaria para la supervivencia a largo plazo de las neuronas motoras trasplantadas (Lindvall y Kokaia, 2010).

El accidente cerebrovascular isquémico es causado por la oclusión de una arteria cerebral que conduce a la pérdida de tejido focal y a la muerte neuronal y de oligodendrocitos, astrocitos y células endoteliales. La plasticidad celular y la reorganización de los circuitos neuronales pueden contribuir a la recuperación espontánea en distinto grado, pero la mayoría de los pacientes presentan deficiencias persistentes a nivel motor, sensitivo y cognitivo. Aparte de la trombolisis precoz, utilizada en una minoría de casos, no existe un tratamiento eficaz para promover la recuperación del tejido nervioso. Diferentes SCs y sus derivados, tanto de origen murino como humano, pueden diferenciarse en neuronas, migrar hacia la lesión y restaurar la función con su trasplante. Varios tipos de SCs, principalmente NSCs y MSCs han demostrado su eficacia en esta patología. También se ha comprobado que la sobreexpresión de VEGF o AKT1 (factor antiapoptótico) en NSCs humanas promueven la angiogénesis y aumenta la supervivencia neuronal y por lo tanto la funcionalidad cerebral. La recuperación después del accidente cerebrovascular puede ser inducida por la estimulación, optimización y diferenciación de la neurogénesis endógena, mediante NSCs, progenitores neuronales de la SVZ y células ependimales que revisten el ventrículo lateral, generando neuroblastos nuevos. La

supervivencia de los neuroblastos podría mejorarse mediante la administración de agentes moduladores de la inflamación, como los inhibidores de la caspasa y/o factores neurotróficos y la de factores promotores de la migración de las nuevas neuronas hacia la zona dañada, como el factor 1 α derivado de células del estroma (SDF-1α), la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) y la matriz metaloproteinasa-9. No obstante, existen numerosas cuestiones a dilucidar, como el tipo celular adecuado para el trasplante, el control de la proliferación, supervivencia, migración, diferenciación y la integración funcional de las SCs endógenas, el desarrollo de estrategias de liberación, neuroprotección, modulación de la inflamación, la mejora de la angiogénesis y de la eficacia y seguridad de la terapia cerebral (Lindvall y Kokaia, 2010).

Los cambios patológicos después una lesión de la médula espinal son complejos, e incluyen la interrupción de las vías ascendentes y descendentes, la pérdida de neuronas y células gliales, la inflamación, la formación cicatrizal y la desmielinización. Los pacientes experimentan pérdida de movimientos, de sensibilidad y del control autonómico por debajo del nivel lesional. Actualmente los tratamientos disponibles son inefectivos. Diferentes tipos de SCs han sido implantados en la médula espinal lesionada, mejorando la funcionalidad en modelos de animales, probablemente gracias a la secreción de factores neurotróficos, a la remielinización de axones preservados, o a la modulación de la inflamación. Estudios recientes proporcionan la evidencia de que las neuronas derivadas de NSCs humanas y otros precursores neuronales, pueden volver a ser reincorporados en la médula espinal. Después de la lesión de la médula espinal en el ratón, las células ependimarias que revisten el canal central medular, proliferan, migran hacia el foco lesional, y forman astrocitos y, en grado menor, oligodendrocitos. También, progenitores parenquimatosos dan lugar a oligodendrocitos en respuesta a esta agresión. Tenemos evidencias recientes que indican que NSCs humanas secretoras de VEGF implantadas, dentro de un período de tiempo adecuado, en la lesión espinal de ratas aumenta la proliferación de los progenitores glial y de oligodendrocitos (OPC) y promueven la recuperación. Se están realizando estudios con la utilización de sangre de cordón umbilical, HSCs derivadas de médula ósea y MSCs, en la terapia de la lesión de la médula espinal con testimonios de recuperación parcial. Hacen falta más estudios con un diseño más riguroso y controles adecuadamente establecidos con el fin de valorar mejor la relación riesgo/beneficio (Lindvall y KoKaia, 2010).

La AME implica la pérdida selectiva de motoneuronas y se presenta con un inicio y gravedad muy variables. La AME tipo I es una de las causas genéticas de mortalidad infantil y se caracteriza por debilidad muscular severa de aparición temprana y mortalidad dentro de los 2 años. La AME es causada por una mutación o pérdida del gen SMN1 y la disminución resultante de los niveles de la proteína SMN, que contribuyen a la pérdida de motoneuronas. En los seres humanos puede intervenir el gen SMN2. La terapia con trasplante de motoneuronas derivadas de ESCs en modelos murinos mejoran la supervivencia (Lunn et al., 2011).

SCs y el corazón

El corazón está compuesto por millones de células de distintos linajes, células musculares, células endoteliales, células de conducción del impulso nervioso y SCs cardíacas. Exceptuando a estas últimas, muchas de esas células no pueden dividirse y, si llegaran hacerlo, sólo darían lugar a células iguales a ellas. Las ASCs son multipotenciales, por lo que tienen la capacidad de dividirse y dar lugar a células de los linajes del órgano en el que residen, aunque únicamente son capaces de restaurar las células dañadas en infartos pequeños.

Las fuentes potenciales de células progenitoras cardiacas en la TC de sustitución para el tratamiento de la enfermedad cardíaca.son: las células cardíacas progenitoras (CPCs), las células endoteliales (CEs), las células progenitoras endoteliales (CPEs), las células del músculo liso (CMLs), las ESCs, las iPSCs y las MSCs.

El objetivo primario de la TC post-infarto es repoblar la cicatriz necrótica con células de poblaciones purificadas de SCs progenitoras cardiovasculares multipotenciales, capacitadas para la contractibilidad, para sustituir a los cardiomiocitos muertos y restaurar la función de estas áreas que perdieron movimiento. Más recientemente, se ha podido aislar una población purificada de PSCs que se caracterizan por la expresión de 4Oct, SSEA-1 y MESP1, tratada con el cardiogénico BMP2, procedente de primates no humanos. Las SCs tratadascon BMP2 son capaces de generar cardiomiocitos, así como células del músculo liso y células endoteliales, con la ventaja añadida de que no se han desarrollado teratomas en el tejido

cicatrizal (Blin et al., 2010). La remodelación cardíaca post-infarto de miocardio se asocia con inflamación con posterior producción de matriz extracelular. El trasplante de células inmediatamente después de la lesión puede producir rápidos efectos beneficiosos, sin embargo, la presencia de una reacción inflamatoria intensa pueden dañar las células trasplantadas.

Una alternativa consiste en la provisión de células exógenas con potencial contráctil en la zona infartada. Las suspensiones celulares se pueden introducir por tres rutas principales: la inyección intracoronaria después de una angioplastia sin la posibilidad de control del lugar final de introducción, la inyección intramiocárdica que requiere cirugía de tórax abierto, y la percutánea transendocardial, que utiliza la cartografía electromecánica. Este último enfoque es mínimamente invasivo, y permite la localización en línea y la focalización de la zona isquémica, además de permitir la inyección de las células en el tejido vivo de la zona límite.

La transferencia celular puede ser difícil debido a las condiciones desfavorables que prevalecen en el tejido fibrótico, y como consecuencia se observa una baja tasa de injerto, bien por fugas mecánicas o por la difícil supervivencia de las células transferidas en un medio ambiente hostil. Para mejorar los métodos de implantación celular en el miocardio infartado y las condiciones para su retención, se pueden utilizar la inyección de SCs en una suspensión de gel a través de un catéter con balón o a través de la inserción directa en la zona limítrofe de la zona infartada, también se puede recurrir a otros procedimientos de bioingeniería y nanotectología para ayudar a conseguir mantener las interconexiones intercelulares y entre las células y la matriz, siempre procurando preservar entorno tridimensional, favoreciendo el acoplamiento electromecánico del tejido injertado y reduciendo el riesgo de generar alteraciones del ritmo cardíaco. También se mejora la cohesión y preservación, mediante intervenciones que reducen la inflamación en el tejido del hospedador y favorecen la revascularización (utilización de co-angiogénicos o el trasplante de factores celulares angiogénicos); otra estrategia en estudio es el uso de quimiocinas para atraer a las células inyectadas al corazón; también se pueden manipular estas células previamente a su inyección con factores que promueven la inducción de vías antiapoptóticas, y por último se ha comprobado que un “cóctel” de factores pro-supervivencia puede ser también útil (Gonzales y Pedrazzini, 2009).

El planteamiento de nuevos ensayos clínicos es fundamental y necesario a fin de identificar tanto el tipo de células útiles (ej. las células mononucleares derivadas de la médula autóloga, como las vías principales responsables que regulan la movilización, expansión, supervivencia y diferenciación de las células progenitoras cardíacas (CPC), así como la eficacia y la seguridad, en el corazón deteriorado (Tuma et al., 2011).

El tratamiento medicamentoso de la insuficiencia cardíaca es actualmente todavía muy deficiente y frustrante, por lo que se han abierto nuevas líneas de investigación para su superación.

En esta patología, tras el enorme entusiasmo inicial seguido por desilusión y escepticismo desmesurados e injustificados, surgen los últimos descubrimientos en el campo de la terapia con SCs y de la terapia génica, que proponen como una vía esperanzadora, la terapia conjunta de las dos estrategias, para así poder potenciar sinérgicamente la capacidad regenerativa de las SCs (Lionetti y Recchia, 2010).

Las células de la BM presentan gran plasticidad y son capaces de contribuir positivamente al reemplazo celular en muchos órganos receptores, como el hígado y el corazón (Alaiti et al., 2010.)

Los mecanismos de transdiferenciación de las SCs aún no han sido dilucidados, aunque cuestiones tales como las rutas de entrega, el tiempo de la terapia, la selección de pacientes, así como el compromiso de la comunidad científica para lograr el objetivo final de la angiogénesis efectiva y la miogénesis de los lechos periféricos en el miocardio humano, parecen estar más cerca que nunca. En el caso de la BM, las SCs estarían determinadas más por el medio en el que son implantadas que por su programa intracelular intrínseco.

SCs de la médula ósea (BM)

Estas SCs de la BMMO son extraídas de los adultos y utilizadas para el trasplante sin presentar mayores problemas éticos e inmunológicos.

Se han implantado SCs de BM que expresan la proteína GFP, que permite la identificación de sus progenies en animales con infarto experimental. A los 9 días se observa que el 68% del área miocárdica afectada está ocupada por células transdiferenciadas, con una mejoría de la función cardíaca. (Lucas, 2009; Bai, 2011; Guo, 2012)

Se ha demostrado que las células de progenie hematopoyética son capaces de transdiferenciarse y dar origen a un tejido tan distinto, como puede ser una célula muscular (Ruiz Romero, 2008).

Existen experiencias positivas en el trasplante autólogo de BM en el hombre, pero no existen datos sobre la supervivencia celular a largo plazo, ni tampoco está demostrado que las mismas se acoplen mecánica y eléctricamente con las células receptoras para poder propagar el impulso. Por otra parte, la BM, contiene escasas SCs, que además son difíciles de mantener y reproducir *in vitro*, creciendo con extrema lentitud; por otro lado también es complicado obtener ASCs en cantidades apropiadas, ya que todavía no han sido identificados los marcadores específicos de las mismas. Otro interrogante es la eventual formación de progenies celulares distintas de las células musculares, por lo que al utilizar células multipotenciales indiferenciadas cabe la posibilidad de que el implante en el tejido cicatrizal pueda ser inducido a la diferenciación fibroblástica o inclusive tumoral. Se necesitan más estudios que analicen otros prerrequisitos, tales como la concentración celular requerida, su potencial propiedad arritmogénica y la detección apropiada de las SCs trasplantadas. La terapia con SCs está en sus comienzos, y a pesar de los múltiples interrogantes que despierta, constituye una promesa gigantesca para el tratamiento de las patologías que se acompañan de degeneración o necrosis en el músculo cardíaco (Ruiz Romero, 2008).

4.1.2. El estado actual de la investigación en TC y MR

Una línea de trabajo en ingeniería tisular dentro de la MR es la dirigida por Sandra Carson en Estados Unidos, que ha logrado recrear en el laboratorio *in vitro* un ovario artificial de matriz tridimensional mediante un molde de agarosa y combinación esquemática de los tres principales tipos celulares ováricos, consiguiendo la maduración de ovocitos de forma que pudieran ser fecundados e implantados, ya como embriones, en el útero de la madre. El objetivo es poder llegar a suplir la función ovárica en mujeres que la hubieran perdido por quimio o radioterapia. Esta técnica evita las limitaciones de la reimplantación de tejido ovárico extraído: entre otras, la capacidad de producir ovocitos sólo de forma temporal (unos dos años) (Krotz, 2010). Esta técnica se muestra ineficaz para un tipo de tumores (como las leucemias). Por último mencionaremos la posibilidad de introducir células malignas mediante esta técnica, que puedan reactivarse con la reimplantación (Ruiz Romero, 2008).

En otra investigación se realizó un diseño para la implantación de vejigas creadas en el laboratorio con las propias células de los pacientes sobre un molde biodegradable, obteniéndose buenos resultados funcionales durante más de cinco años (Atala, 2008).

Este mismo equipo presentó un trabajo en el que consiguió que conejos con lesiones en el pene volvieran a recuperar la función sexual y reproducirse después de crear tejido cavernoso en el laboratorio y trasplantarlo a los animales (Atala, 2008).

Un equipo del Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia trabajó junto con el equipo de Atala para crear un testículo biológico artificial con la idea de generar espermatozoides a partir de sus células progenitoras, las espermatogonias (Simón, 2010).

Otro equipo, en este caso formado por investigadores del hospital Gregorio Marañón y de la Universidad de Minnesota trabaja en la creación de corazones bioartificiales para autotrasplantes, a partir de corazones no válidos y mediante la digestión enzimática de sus células anteriores y la posterior colonización de sus matrices o moldes residuales con SCs cardíacas. En el futuro se plantean abordar la creación de hígados utilizando la misma técnica (Simón, 2010).

En el Hospital Clínic de Barcelona en 2008 se efectuó una centrifugación de la tráquea del donante con el objetivo de eliminar las células capaces de despertar una reacción de rechazo en el receptor. La estructura tubular resultante se recubrió de SCs epiteliales de la nariz y SCs de la cadera del paciente y la nueva tráquea se transfirió con buenos resultados (Simón, 2010).

Actualmente se está llevando a cabo en E.E.U.U. un trasplante precoz (antes de 2 semanas de la lesión) de hESCs, precursoras de oligodendrocitos con capacidad de producción de mielina, procedentes de embriones desechados en tratamientos de infertilidad. Este tratamiento se aplica en diez pacientes con daño medular agudo grave con parálisis total secundaria. Los objetivos del estudio son probar la seguridad y tolerancia del tratamiento durante un año y la posible eficacia en la regeneración de la médula espinal (Ruiz Romero, 2008).

Investigadores del Centro Avanzado de Medicina Regenerativa del Instituto Karolinska de Estocolmo han publicado en la revista Lancet un trasplante traqueobronquial con un nanocompuesto bioartificial sembrado con células mononucleares de BM autóloga a partir de SCs en un paciente con un cáncer irresecable de la traquea distal y de los bronquios principales con un recubrimiento similar a la matriz extracelular y células proliferantes, incluyendo una subpoblación CD 105+, después de la resección traqueobronquial completa, con buena evolución (Jungebluth et al., 2011).

En relación al significado y la importancia de la "senescencia celular" de las SCs, se ha puesto de manifiesto que esta senescencia se objetiva como una respuesta celular a varios factores estresantes que da como resultado la detención del crecimiento, en un principio irreversible, alteraciones del perfil de la expresión genética, modificaciones epigenéticas y un secretoma alterado, todo lo cual eventualmente puede perjudicar las propiedades de reparación de estas SCs sobre los tejidos y por tanto, complicar el campo de la medicina regenerativa. Ante este problema se propone la realización de intervenciones encaminadas a interferir dicha senescencia celular (Beltrami et al., 2012).

Se puede concluir que la manipulación de ASCs para desarrollar nuevas terapias clínicas y tratamientos de patologías es apasionante y realista. Mientras que el potencial oncogénico de las SCs inmortalizadas con telomerasa sugiere que hay que ser cautos en la utilización de algunas tecnologías, pero no se puede ignorar el potencial terapéutico de las SCs. Para desarrollar el potencial terapéutico de las SCs se requiere un mayor conocimiento de la biología de las mismas en paralelo con el diseño de mejores tecnologías para manipularlas *in vitro*. Aprendiendo de las habilidades del cuerpo para auto-repararse podemos pensar que en un futuro no muy distante la MR puede ser el eje fundamental de cualquier práctica clínica. Tanto la TC como la MR y la terapia genética son disciplinas esperanzadoras, aunque con sombras de duda y desilusión. Las razones de estas incertidumbres parecen ser multifactoriales, y entre ellas están la traslación costosa de esta investigación a la clínica y la difícil financiación por las rutas académicas tradicionales, la complejidad, inseguridad y riesgo de las técnicas utilizadas, los problemas ocasionados por el tema de difícil solución de la propiedad intelectual, la intricada transferencia tecnológica desde las principales universidades y la deliada y ardua interacción cooperativa entre los distintos científicos, médicos y expertos en las distintas áreas implicadas (Evans et al., 2012).

La investigación biomédica tiene por objeto incrementar el conocimiento acerca del funcionamiento del ser humano y aplicarlo para la mejora de la calidad de vida de los ciudadanos, a través de los sistemas de salud y de la industria farmacéutica y biotecnológica.

La investigación biomédica engloba la investigación básica, que se circunscribe al estudio de los mecanismos moleculares, bioquímicos y celulares del funcionamiento humano, la investigación clínica, que estudia las manifestaciones, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, la investigación epidemiológica, que se centra en la frecuencia, factores de riesgo e impacto en la salud pública de las enfermedades, la investigación biotecnológica, que desarrolla las técnicas orientadas al diagnóstico y tratamiento médico, y por último la investigación traslacional, que trata de la aplicación, lo más rápida posible, de los conocimientos biomédicos obtenidos de la investigación básica a la investigación clínica, esto significa la transferencia efectiva de los nuevos conocimientos, mecanismos y técnicas generados por lo avances obtenidos por la ciencia básica y conseguir mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y por tanto la salud de los ciudadanos. Para el

desarrollo de terapias basadas en la utilización de SCs humanas hay que seguir necesariamente los siguientes pasos, el primero es el establecimiento de cultivos puros con tipos celulares específicos, posteriormente se debe proceder al análisis de la función fisiológica con diversas pruebas, como son las de eficacia, bioseguridad y las de rechazo, en modelos animales similares al humano con evaluación de la integración, de formación de tumores, de transmisión de infecciones y de la inmunosupresión, y ya superada esta fase se diseña la TC con SCs en ensayos humanos (Ruiz Romero, 2008) (Figura 16).

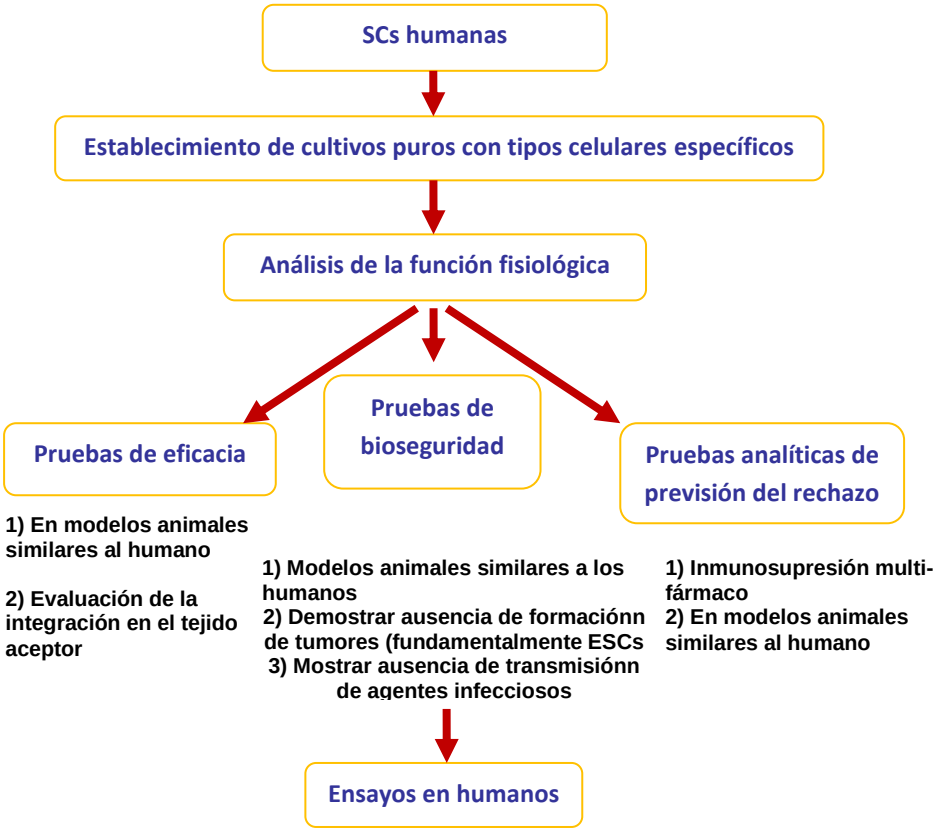


Figura 16. *Grandes retos para el desarrollo de terapias basadas en el uso de SCs en humanos. Fuente: adaptado de Scientific Progress and Future Research Directions (2001). National Institutes of Health.*

Otro pilar importante en toda investigación es la innovación, que consiste en la explotación exitosa de nuevas ideas. La investigación biomédica produce un impacto positivo tanto a nivel económico, como sanitario o social, aunque debemos valorar al mismo tiempo el impacto negativo en los ámbitos personales, sociales y medioambientales (Ruiz Romero, 2008).

La LIBM y la innovación no son procesos lineales, sino que se articulan mediante procesos multidimensionales, con múltiples investigadores, que se extienden en el espacio internacional y en distintos períodos de tiempo. La innovación requiere del desarrollo sostenido de mecanismos apropiados de interconexión en redes científico-técnicas y de la transferencia del conocimiento, dentro de la conexión comprensible y deseable entre la ciencia y la industria. En el tema de la innovación en la investigación biomédica, se pueden presentar varias cuestiones fundamentales, como son, las novedades que aporta la invención, no estando comprendida en el estado de la técnica, la titularidad de las invenciones que como fruto de la actividad investigadora y sus correspondientes derechos de propiedad industrial pertenecerán, como invenciones laborales y de acuerdo con el Título IV de la Ley 11/1986 de Patentes, a la entidad en la cual se desarrolla la actividad. (Art. 6 de la Ley 11/1986 de Patentes), otros temas a dilucidar son, la compatibilidad entre las patentes y la publicación de los resultados de la investigación. Es importante que estos temas se planteen para su correcta resolución con el orden adecuado (Ley 14/2007).

4.1.3. La investigación biomédica en Europa

La investigación biomédica en Europa se basa en la Estrategia de Lisboa y en el Consejo Europeo de Barcelona 2002, en la que se delimita el gasto global en IDT (Investigación y Desarrollo Tecnológico e Innovación), teniendo como objetivo la inversión de aproximadamente un 3% del PIB en 2010 (con un 2/3 de inversión privada), siendo el objetivo decisional principal adoptado en el Parlamento Europeo y en el Consejo de diciembre de 2006, relativo al VII Programa Marco, el que la Unión Europea se convierta en el espacio de investigación más importante del mundo y orientado por el principio de la excelencia. Los temas preferenciales de investigación serían la farmacogenómica, la terapia génica, los telecuidados, la telemedicina y la e-salud, la bioinformática, la cirugía mínimamente invasiva, las aplicaciones de la nanotecnología a la TC y MR con SCs y la MR (Ruiz Romero, 2008).

4.1.4. La investigación biomédica en España

Iniciaremos la exposición del estado actual de la investigación biomédica en España por una breve historia de los hitos más importantes, en primer lugar hacer mención de la creación del Instituto de Salud Carlos (ISCIII) III) en 1986, la creación del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) en 1996, la aprobación de las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS), la aprobación de los Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER), la aprobación del Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red (CAIBER), la Plataforma Estatal de Unidades de Ensayos Clínicos, la aprobación del Presupuesto en Terapias Avanzadas, la creación de un Marco Legislativo Español, la ley de la Ciencia en 1986, la Ley de Ordenación de los Profesionales Sanitarios en 2003, la Ley de Calidad y Cohesión del Sistema Nacional de Salud en 2003, la ley de Investigación Biomédica en 2007 y el anteproyecto de Ley de la Ciencia y la Tecnología en 2009 (Ruiz Romero, 2008).

Hasta la fecha en España solo se han puesto en marcha ensayos clínicos con ASCs. Si las células sufren algún tipo de manipulación tras ser extraídas y antes de su reinserción en el paciente, las células son consideradas medicamentos y como tales deben pasar por todos los requisitos y controles necesarios para su uso en humanos. En este caso, la puesta en marcha de un posible ensayo clínico con este tipo de células ha de pasar por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AGEMED). Si las SCs no son manipuladas, no poseen carácter de medicamento y la aprobación de un posible ensayo clínico pasaría por la Organización Nacional de Trasplantes.

Se han creado bancos de SCs, o sea espacios físicos destinados al almacenamiento de líneas de hESCs y ASCs con fines relacionados con la investigación biomédica. El principal objetivo de un banco de SCs consiste en facilitar a los investigadores el acceso a líneas celulares derivadas de SCs, garantizando en todo momento la calidad de dichas líneas.

Existen diferentes tipos de bancos en cuanto a sus fuentes de financiación (públicos o privados) y en relación al tipo de SCs almacenadas (banco de líneas celulares, bancos de sangre procedente de cordón umbilical). Los bancos de cordón umbilical son centros donde se almacenan congeladas las muestras sanguíneas procedentes del cordón umbilical o de la placenta (ricas en HSCs y con gran capacidad de proliferación) para ser utilizadas posteriormente en tratamientos de enfermedades, como un seguro de salud. Sin embargo, se presentan varios problemas, como son, primero, las células obtenidas a partir de un cordón son escasas e insuficientes para regenerar un tejido en el adulto, por otro lado, todavía no se conoce exactamente la duración de estas células y es muy probable que pudieran perder capacidad y viabilidad a lo largo de los años. Una estrategia podría consistir en lograr reproducir estas células que han sido previamente extraídas, por lo que ya podríamos estar pensando en bancos de SCs a medida. Los bancos públicos garantizan que los donantes de este material lo hacen de manera solidaria, anónima y sin discriminación, por lo que las células podrán aplicarse a cualquier paciente que las necesite, mientras que en los privados, el uso de la donación se circunscribe al ámbito del cliente. Existen, no obstante, países en los cuales la legislación permite la creación de bancos de líneas celulares troncales privados, lo que ha llevado a la creación de empresas de este tipo.

El NSCB, que fue establecido en el WiCell Research Institute en septiembre de 2005, se centra en la adquisición, caracterización y distribución de 21 líneas de ESCs y sus subclones, para su uso en programas de investigación financiados por el National Institute of Health (NIH),

así como en proporcionar el soporte técnico adecuado a la comunidad investigadora. Este banco distribuye líneas celulares a investigadores y organizaciones no lucrativas por todo el mundo.

El UKSCB por su parte, fue creado en septiembre del año 2002 como una iniciativa dependiente del Medical Research Council (MRC) y el Biological Sciences Research Council (BBSRC). Establecido en el National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC); este Banco actúa como lugar de almacenamiento de líneas celulares procedentes de SCs, tanto ASCs como ESCs, disponibles para su uso en investigación básica así como para el desarrollo de aplicaciones terapéuticas.

En España la principal iniciativa pública desarrollada es la creación del Banco Nacional de Líneas Celulares (BNLC), que se encuentra adscrito a la Subdirección General de Investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). El objetivo del BNLC es garantizar en todo el territorio nacional la disponibilidad de líneas de hESCs y ASCs para la investigación biomédica. Este BNLC se encuentra estructurado en tres nodos coordinados a su vez por el Instituto de Salud Carlos III, que son el Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona, el Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia y el Banco de Líneas Celulares de Andalucía.

Las funciones del Banco Nacional de Líneas celulares son las de coordinar el funcionamiento de la red y de los diferentes nodos que conforman el Banco Nacional de Líneas Celulares, de acuerdo a las directrices emanadas de la Comisión Técnica, gestionar el registro centralizado de los datos relativos a las líneas celulares cedidas y depositadas en los diversos nodos del Banco, aprobar los procedimientos técnicos de funcionamiento de la red, aprobar los requisitos del depósito de las líneas celulares en el banco y de acceso por parte de los investigadores o centros de investigación a las líneas celulares depositadas o elaboradas en el Banco, garantizar que todos los procedimientos de trabajo que se siguen en los diversos nodos de la red cumplen los principios éticos recogidos en los convenios internacionales en materia de biomedicina y derechos humanos y la legislación vigente en lo referente a confidencialidad de la información, gestionar el registro de las incidencias y de la bioseguridad en los proyectos de investigación que usen material biológico proporcionado por el Banco, aprobar los estándares de calidad y seguridad de las líneas de SCs humanas destinadas a la investigación (que deberán incluir como mínimo el fenotipado y la caracterización cromosómica, el análisis microbiológico y el tipaje HLA), aprobar los planes de formación interna y asesoramiento a grupos de investigación en las materias propias de su competencia, elaborar, caracterizar, almacenar, conservar y poner a disposición las líneas de SCs humanas de origen embrionario y adulto, aplicar los estándares de calidad y seguridad de SCs humanas destinadas a la investigación, aprobar las solicitudes de acceso a las líneas celulares y suministrarlas a cada uno de los proyectos de investigación autorizados y por último realizar funciones de formación interna y de asesoramiento a grupos de investigación autorizados, en las materias de su competencia.

Para la investigación con material embrionario y fetal humano es imprescindible realizar una solicitud de autorización específica en relación a este tipo de material biológico, en el que se precisa la petición del investigador para conseguir la aprobación científica y ética del proyecto, con el consentimiento informado correspondiente. Este procedimiento de solicitud se realiza a distintas estancias, como son, al Centro de Investigación, al Comité de Ética de Investigación Clínica, a las Autoridades Sanitarias Competentes (Administración general y Comunidades Autónomas), a la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos y requiriéndose para su aprobación y autorización un informe favorable (Figura 17).

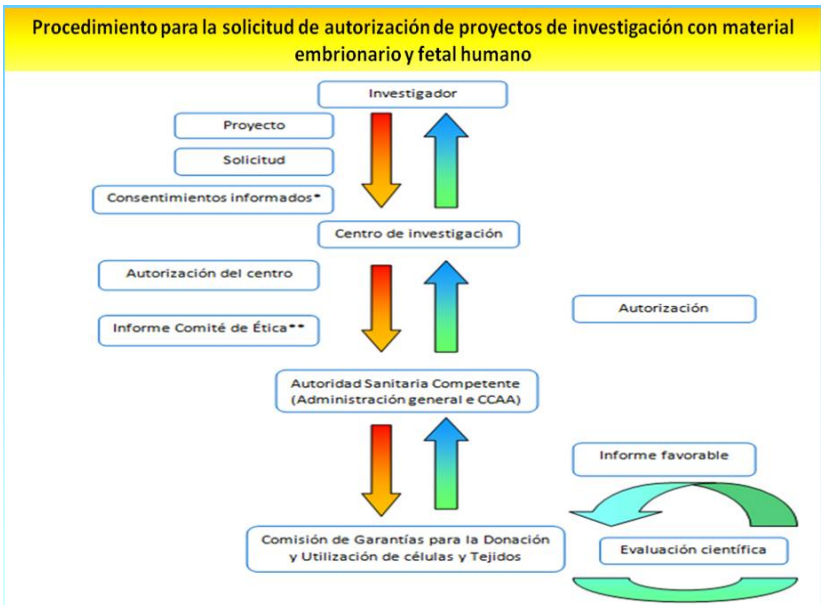


Figura 17. *Procedimiento para la solicitud de autorización de proyectos de investigación con material embrionario y fetal humano. Fuente: Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa.*

Otros acontecimientos importantes en la TC y MR son los siguientes:

En noviembre de 2006 fue inaugurado el primer Banco de ASCs en el País Vasco, INBIOBANK.

En junio de 2007 se inauguró el Registro Europeo de SCs, en el que participan las principales instituciones europeas. Este registro será gestionado conjuntamente por el Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona y el Centro de Terapias Regenerativas de Berlín-Brandemburgo. Se trata de una Acción Específica de Apoyo integrada dentro de la Prioridad de "Ciencias de la Vida, Genómica y Biotecnología para la Salud Humana" del sexto Programa Marco de Investigación de la Comisión Europea.

La investigación con SCs, tanto de ESCs como de ASCs, se encuentra actualmente en sus primeras etapas de desarrollo, por lo que se trata de un mercado inmaduro, pero con grandes expectativas de crecimiento y de futuro.

En esta investigación se precisa una gran colaboración coordinada y compartida en red, entre las grandes compañías farmacéuticas, compañías biotecnológicas y el Sistema Nacional de Salud (Lewis, 2007).

En España, el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación tecnológica para el período 2004-2007, consideraba la Terapia Celular y la Medicina Regenerativa un área temática estratégica con potencial futuro en el Sistema Nacional de Salud.

Las líneas prioritarias de Investigación en Medicina Regenerativa y Terapia Celular, son la obtención de marcadores para la caracterización, el aislamiento y la purificación de ESCs y ASCs, la derivación de líneas celulares a partir de hESCs, el estudio de los factores de supervivencia, proliferación y diferenciación de ESCs y ASCs, el análisis comparado del potencial de diferenciación de hESCs y hASCs, la investigación de los factores implicados en la proliferación y diferenciación *in situ* de progenitores adultos locales en tejidos y órganos alterados y de los factores que movilizan ASCs a tejidos y órganos alterados, también de los mecanismos implicados en la regeneración de tejidos y órganos para la reparación de heridas, la obtención de nuevas fuentes de SCs humanas, la utilización terapéutica de SCs humanas (epitelios, sistema nervioso y derivados, retina, oído, páncreas, hígado, sistema inmune, corazón, aparato locomotor, etc.), la tolerabilidad de ESCs y el avance en las técnicas quirúrgicas y de imagen encaminadas a la utilización terapéutica de las SCs.

El 11 de octubre de 2007 fue aprobado por el Consejo de Ministros el Plan de Terapias Avanzadas en el ámbito de la Medicina Regenerativa del Ministerio de Sanidad y Consumo. Este plan forma parte del Plan de Investigación Biomédica que comenzó a desarrollarse en 2008. Su objetivo es encontrar alternativas terapéuticas para 12 patologías que actualmente no cuentan con tratamientos efectivos. En las diferentes Comunidades Autónomas existen distintas acciones encaminadas a la promoción del área de TC y MR, algunas de las cuales se describen a continuación:

Andalucía ha organizado el Plan Andaluz de Investigación Desarrollo e Innovación (PAIDI), también reflejadas en el Plan Andaluz de Salud 2003-2008. Andalucía posee un Programa Andaluz de Terapia Celular y Medicina Regenerativa. Este programa se configura como una red multicéntrica de la que forman parte el Banco de células madre de Granada (nodo del Banco Nacional de Líneas Celulares), el Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS) y la Fundación para el avance de la Biotecnología y la Investigación Sanitaria (IMABIS) de Málaga, junto a otras unidades repartidas por la geografía andaluza.

La Generalitat de Catalunya, diseñó su Plan de Investigación e Innovación para el período 2005-2008, el Pla de Recerca i Innovació de Catalunya (PRI). Por otra parte, el Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona aloja otro nodo del Banco nacional de líneas celulares, el Banco de líneas celulares de Barcelona (BLCB).

La Comunidad de Aragón, dentro del II Plan Autonómico de Investigación, Desarrollo y Transferencia de Conocimientos de Aragón139 presenta como una de las acciones a desarrollar por el Departamento de Salud y Consumo a través del Instituto de Ciencias de la Salud (I+CS), el desarrollo de un nodo de la red nacional de células madre.

El Gobierno de Cantabria, propone, dentro de su Plan Regional de Investigación, Desarrollo e Innovación (PRIDI), la potenciación de la I+D+i en el área de la Biomedicina y la Biotecnología.

En la Comunidad de Madrid, el IV Plan Regional de Investigación Científica e Innovación Tecnológica (IV PRICIT) presenta una línea científico-tecnológica estratégica dedicada a las SCs y células precursoras, dentro del área de Ciencias de la Salud y Biotecnología.

En el País Vasco (PCTI), la terapia Celular también aparece como una de las estrategias terapéuticas clave dentro de las líneas de trabajo propuestas en el Plan de Ciencia, Tecnología e Innovación del País Vasco (PCTI) de los años 2001-2004.

La Comunidad Valenciana, señala la TC como una línea de investigación priorizada en su Plan Valenciano de Investigación Científica, Desarrollo Tecnológico e Innovación (PVIDI). En esta comunidad se encuentra otro nodo del Banco Nacional de Líneas Celulares, concretamente el Nodo de la Comunidad Valenciana situado en el Centro de Investigación Príncipe Felipe.

Las Comunidades Autónomas que han establecido convenios de colaboración con el ISCIII en el área de la TC y MR, son la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León y la Fundación del Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León, el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, la Consejería de Sanidad de la Generalidad Valenciana, el Departamento de Salud de la Generalidad de Cataluña y la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.

Los distintos retos científicos de la investigación en biomedicina son el reto científico de conseguir diferenciar de manera estrictamente controlada las SCs, garantizar la función y la viabilidad de las SCs, mejorar las condiciones de bioseguridad, investigar las estirpes más adecuadas para cada enfermedad y estudiar la posibilidad de su uso alogénico.

Los retos técnicos se pueden agrupar en cuatro grandes bloques: primero la obtención de las SCs presenta gran dificultad de accesibilidad a determinados tipos celulares e implica la necesidad de disponer de personal altamente cualificado y entrenado; el segundo, se centra en el almacenamiento y transporte de las células, manteniendo la viabilidad y sus características fenotípicas y sus propiedades funcionales; el tercero, el procesado de las células, optimizando y validando los procesos de transformación y expansión celulares, bajo estándares GMP; y el cuarto y último, los protocolos de administración de las células, evitando las complicaciones en forma de contaminaciones, rechazos inmunológicos y formaciones tumorales.

Los retos estructurales de la investigación biomédica son: la formación de grupos de investigación multidisciplinares (investigación básica y clínica), el incremento de la financiación de proyectos de investigación, la colaboración en la investigación a nivel internacional, la creación de plataformas comunes como bancos de células, oficinas de información y el fomento de ensayos clínicos, dependiendo su desarrollo de las diferentes aplicaciones terapéuticas.

El Plan Nacional de I+D+I 2008-2011, definía las 5 líneas de acción estratégica de salud: la primera, la de las tecnologías moleculares y celulares de aplicación a la salud humana, la segunda, de la investigación traslacional sobre salud humana, la tercera, la del fomento en la investigación en Salud Pública, Salud Ambiental y Salud Laboral, y Dependencia y Servicios de Salud, para la mejor calidad de vida funcional de la población española, la cuarta, la del fomento de la investigación farmacéutica y la quinta la del Sistema Nacional de Salud (SNS) como plataforma de desarrollo de investigación científica y técnica.

La LIBM es una herramienta jurídica para la realización y la promoción de la investigación científica en los ámbitos vanguardistas del sector biomédico. En esta ley destacan fundamentalmente: el respeto a los derechos fundamentales y las libertades públicas de las personas, la constitución del “Comité de Bioética de España”, un innovador marco normativo en análisis genéticos, la formación de una “Comisión de Garantías” para la utilizacilón de células y tejidos humanos, la creación de un “Registro Nacional de Biobancos”, la formación, implantación y apoyo a los “Comités de Ética de Investigación” y la normativa para la implantación de la “Carrera Profesional del Investigador” (Ruiz Romero, 2008).

4.1.5. La investigación biomédica en Castilla y León

Los ámbitos y centros implicados en la investigación biomédica son los Centros de Investigación Biomédica, la Red Regional de Banco de Tumores, el Banco Nacional de ADN, el Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León, el Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León y la Dirección General de Salud Pública e Investigación, Desarrollo e Innovación.

Todos los centros de investigación de Castilla y León participantes en la investigación biomédica, se encuentran interrelacionados con la Dirección General de Salud pública, Investigación, Desarrollo e Innovación, con el Centro Nacional y Banco Nacional de ADN, con los Institutos de la Salud de Castilla y León, con la Red Regional de Banco de Tumores y con otras Comunidades y Centros de Investigación (Ruiz Romero, 2008).

El principal objetivo es desarrollar un Centro en Red que investigue la potencial capacidad terapéutica de las ASCs poniendo especial énfasis en la interacción entre programas preclínicos y clínicos y estimulando el enfoque traslacional. En cada programa vertical podrán incorporarse distintos grupos que a su vez podrán integrarse en diferentes programas verticales. Todos ellos participarán de los programas horizontales. Este modelo propicia una estructura dinámica que permite incluir proyectos de trabajo que se estén realizando o la incorporación de proyectos de grupos de trabajo emergentes (Figura 18).

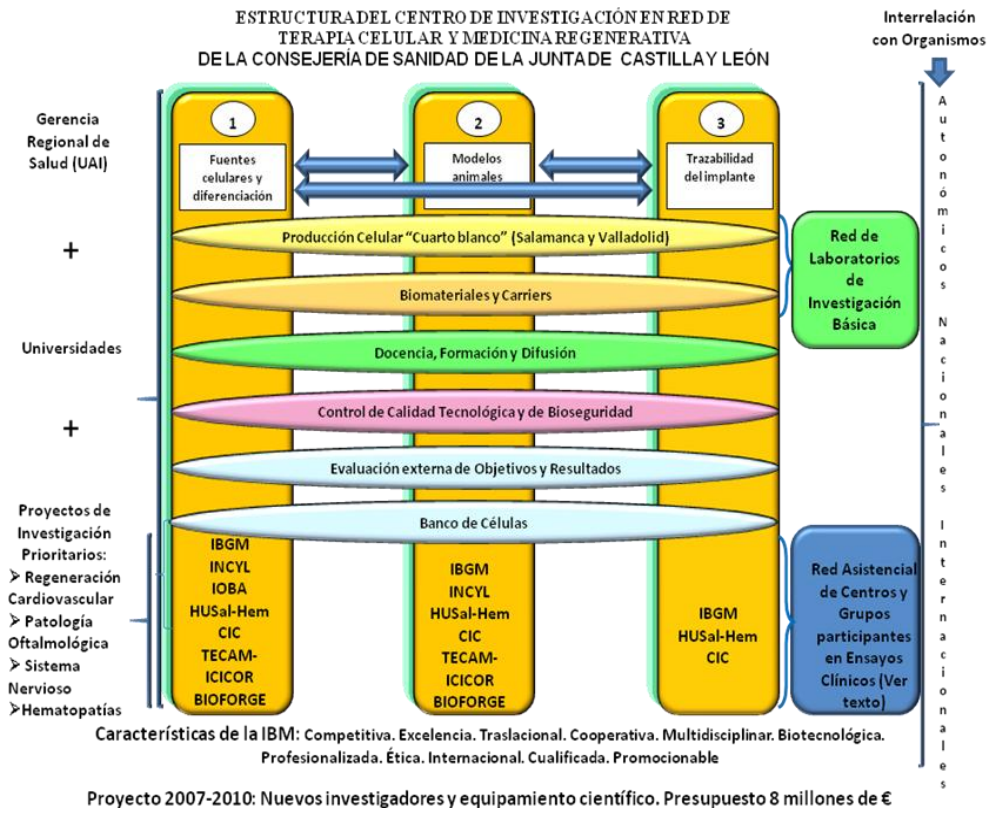


Figura 18. *Estructura en red del Centro de Investigación de TC y MR de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León. CIC: Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca. IBGM: Instituto de Biología y Genética Molecular. TECAM: Grupo de Terapia Celular Aplicada al Miocardio. ICICOR: Instituto de Ciencias del Corazón. Hospital Clínico de Valladolid. Hospital de León. Universidad de León (Facultad de Veterinaria de León). INCyL: Instituto Interuniversitario de Neurociencias de Castilla y León. IOBA: Instituto Universitario de Oftalmología Aplicada. Husal-Hem: Hospital Universitario de Salamanca. BIOFORGE: group for advanced materials and nanobiotechnology. E.T.S.de Ingenieros Industriales Valladolid. Fuente: Adaptado y modificado de Álamo Sanz, 2009.*

4.2. La ética aplicada

Ante los distintos problemas a los que nos podemos enfrentar en la práctica de la investigación se deben intentar resolver mediante la deliberación de todos los implicados.

En el caso de la reproducción asistida la deliberación debería incluir los siguientes puntos: el derecho a la autonomía y a la libertad sexual, el concepto psicológico actual de la sexualidad, la disociación entre la sexualidad y la reproducción, el derecho a la privacidad, la libertad y el "derecho reproductivo", la justicia social, la salud y el bienestar de las mujeres, los niños y de la sociedad en general. Actualmente nos encontramos inmersos en una sociedad donde se muestran muchas intolerancias, una de ellas, es la intolerancia a las minusvalías y donde se respetan múltiples derechos, como el derecho a la igualdad entre los sexos, el de la paternidad, el de los niños, el del acceso equitativo a la salud, el del respeto a las decisiones morales y personales, el de la protección a la biodiversidad, el derecho a tener un futuro digno y adecuado, entre otros. Es importante la promoción de políticas equitativas y no únicamente restrictivas basadas en la evidencia científica.

Algunos problemas éticos reales con los que nos podemos enfrentar son: el respeto del "estatuto del embrión", las posibles discriminaciones en torno a la investigación y a su aplicación, el posible efecto eugenésico de estas prácticas, el posible doble uso de las tecnologías, la utilización del uso de los óvulos de otras especies y sus posibles consecuencias y la pendiente resbaladiza hacia la clonación reproductiva, a partir de la clonación terapéutica (Holm, 2002).

Otro problema ético dimana de la posible información inadecuada sobre la investigación con SCs. Se debe evitar la presentación pública de falsas promesas sobre beneficios ficticios e inmediatos y la generación de inadecuadas expectativas. Se deben explicar el largo trecho entre la teoría y la práctica terapéutica y la utilización política y económica de las predicciones terapéuticas con SCs. Un problema añadido es la incertidumbre científica que genera la investigación con SCs y sus implicaciones en las políticas públicas. Además de los puntos conflictivos mencionados, se añaden: la figura de "madre de alquiler", la donación de óvulos y su gratuidad, el "bebé medicamento", los "niños a la carta", el derecho a decidir la maternidad, la selección de embriones para prevenir tumores, el derecho del hijo a conocer a sus progenitores, la inseminación "poligámica", la "donación dirigida" a una receptora concreta, el destino de los "embriones sobrantes", la "procreación postmortem", la "objeción médica", la "gestación subrogada", los "padres homosexuales", los distintos métodos de obtención de los embriones humanos y el cultivo de SCs, el descubrimiento de las técnicas SCNT, la nuevas potencialidades de las SCs en el cuerpo humano adulto, la ley del mercado libre, la patentabilidad y propiedad intelectual de las líneas de las SCs y las técnicas que las producen y la presión del mercado por razones meramente comerciales. También generan conflictos éticos: la investigación sesgada hacia las enfermedades más prevalentes en nuestro mundo occidental y hacia enfermedades comunes, más "vendibles", respecto a las enfermedades menos comunes y menos rentables ("desplazamiento por el interés económico comercial"), la incertidumbre científica, la inquietud ética y la formulación de políticas públicas en torno a la investigación con SCs, la ética de la elección de una línea de investigación como más prometedora y más necesaria, basada en la utilidad terapéutica. ¿Quién decide las líneas de investigación y quién debe decidir, los afectados, los investigadores, los gobiernos o responsables políticos, las multinacionales de la investigación, o sea el mercado,…? (Núñez-Cubero, 2004).

La ética también se enfrenta a la limitación de la investigación con repercusión variable en el retraso de la obtención de resultados y en el sufrimiento humano (el costo humano de la investigación y de la no investigación), a los riesgos biológicos, a la disponibilidad de recursos, controles y accesibilidad a las SCs, y la cobertura de la TC y MR (para todos o para unos pocos "privilegiados"), el problema de la justicia distributiva, la priorización de las líneas de investigación menos polémicas y, por tanto, con mayor aceptación por la mayoría de posturas discrepantes. Además se pueden añadir el problema del momento terapéutico oportuno o "kairós terapéutico" y el imperativo moral de reducir el sufrimiento humano. Nos pueden surgir también las siguientes preguntas: si se reduce el sufrimiento humano ¿a costa de qué o de quién?, ¿qué diferencia y qué implicaciones éticas hay en relación a la utilización de embriones "sobrantes" y embriones producidos para la investigación?, ¿se debe efectuar una priorización de la conflictividad de mayor a menor, iniciando con las ESCs de embriones creados para la investigación, las ESCs de embriones sobrantes, las ESCs creadas por sustitución nuclear y las ASCs. ¿Qué políticas públicas son más adecuadas en torno a la investigación con SCs?. ¿En qué grado es una cuestión de filosofía política o jurídica o una cuestión ética?. Partiendo desde la premisa defendida por Kant de que el ser humano es un fin en sí mismo, y no un medio, nos planteamos la pregunta de si es ético concebir un hijo para salvar la vida de un hermano. Aunque algunos rechazan esta solución por considerarla inmersa dentro de una filosofía utilitarista argumentando que "por bueno que sea el fin, nunca una vida debe generarse con un fin programado", ya que es un atentado contra el inherente e inviolable derecho a la vida, que también es el de la libertad; otros, por el contrario, la aceptan porque consideran que en este caso el fin justifica los medios, en el entendimiento de que el nuevo hijo concebido va a ser querido por sí mismo, independientemente de la intencionalidad con la que fuera concebido y de si su venida al mundo resulta o no eficaz para el fin terapéutico propuesto. De hecho, la valoración ética de esta decisión puede resultar superior a la de aquellos casos en los que la pareja tiene la descendencia de forma inesperada o, en el peor de los casos, de forma no deseada (Núñez-Cubero, 2004; Boladeras, 2007).

En el caso de la familia Nash hay, sin embargo, un problema ético adicional, el de la selección de embriones ya que 13 de los 15 embriones obtenidos por la FIV fueron descartados por ser genéticamente defectuosos. Parece ser que su destino no fue ni la transferencia al útero materno ni la congelación, sino la destrucción. Es evidente que la valoración ética de la selección preimplantacional dependerá de la valoración ética del estatuto del embrión preimplantatorio de menos de catorce días, cuando no tiene aún establecidas sus

propiedades de unicidad (ser único e irrepetible) y de unidad (ser uno solo) que caracterizan su individualización (Lacadena, 2009).

Los interrogantes éticos fundamentales en torno al estatuto del embrión humano se pueden sintetizar en el planteamiento de una doble cuestión: ¿cuándo se inicia la vida humana? Y, ¿cuándo esa vida humana que ha empezado es ya un ser humano individualizado?. Dicho en otras palabras, cuando en los primeros estadios de vida embrionaria sólo hay un conglomerado de células en continua división ¿existe ya humanidad, o se trata simplemente de una masa de células humanas cuya consideración no tendría que ser diferente de la de cualquier cultivo celular que habitualmente se utilizan en determinados análisis clínicos?. Respecto a la primera pregunta, sobre cuándo empieza una nueva vida humana, existe prácticamente un consenso científico en el que se acepta que se inicia ya en el momento de la fecundación; es decir, cuando de dos realidades distintas, el óvulo y el espermatozoide, surge una nueva realidad distinta, el cigoto, con una potencialidad propia y una autonomía genética, ya que, aunque dependa de la madre para subsistir, su desarrollo se va a realizar de acuerdo con su propio programa genético específicamente humano. En cuanto a la segunda cuestión, “cuándo la vida humana que ha empezado es ya un ser humano”, el abanico de opiniones es enormemente amplio: desde los que consideran que desde el mismo momento de la fecundación, o bien desde que el feto tenga forma humana, otros lo consideran desde que empieza a desarrollar actividad eléctrica cerebral detectable por un electroencefalograma, hasta los que se basan en criterios relacionales tales como “ser aceptados por sus padres”, “ser reconocidos por la sociedad”, “ser procreado intencionadamente”, “estar destinado a vivir” o, incluso para otros, “que el individuo en crecimiento diga que es un ser humano” (Lacadena, 2009).

Actualmente la ciencia, desde el punto de vista genético, no tiene una respuesta científica cierta de cuándo se inicia el nuevo ser humano.

La individualización de un nuevo ser requiere que se den dos propiedades: la unicidad, o calidad de ser único, y la unidad, o realidad positiva que se distingue de toda otra; es decir, ser uno solo. Pues bien, existe una amplia evidencia experimental que demuestra que estas dos propiedades fundamentales no están definitivamente establecidas en el nuevo ser en desarrollo antes de que termine la anidación (Lacadena, 2009).

En relación con la propiedad de unicidad hay que hacer referencia a los gemelos monocigóticos, que se presentan con una frecuencia aproximada de 2 por 1000 de los nacimientos. Éstos representan la única posibilidad de identidad genética entre individuos humanos, formándose a partir de la división de un embrión. Tal división solamente puede producirse antes de la formación de la línea primitiva o cresta neural, lo cual ocurre hacia los catorce días después de la fecundación, coincidiendo con la terminación de la anidación. Este hecho indica de forma evidente que la unicidad del nuevo ser no está fijada durante las etapas de desarrollo embrionario anteriores a la terminación de la anidación. Los datos experimentales de que se disponen en la actualidad indican que, así como en la formación de gemelos dicigóticos se admite una cierta causa genética, en los monocigóticos no. En relación con la propiedad de unidad, condición de ser solamente uno, hay que hacer referencia a la existencia comprobada de quimeras humanas; es decir, personas que realmente están constituidas por la fusión de dos cigotos o embriones distintos. Desde el punto de vista genético, es importante distinguir los conceptos de mosaico y de quimera. Por mosaico se entiende la existencia de más de una estirpe celular en un mismo individuo originadas después de la fecundación por algún fenómeno genético anormal (mutaciones génicas o cromosómicas, recombinación somática,...), mientras que por quimera se entiende la aparición de líneas celulares distintas originadas a partir de diferentes fuentes de fecundación. En este caso se puede distinguir entre quimeras cigóticas, producidas por la fecundación simultánea del óvulo por un espermatozoide y de un cuerpo polar derivado del mismo ovocito primario por otro espermatozoide, originando un solo individuo, y quimeras postcigóticas producidas por fusión de dos embriones distintos. En el primer caso se trataría de la formación de un solo individuo a partir de dos cigotos distintos, mientras que en el segundo caso la fusión sería de dos embriones diferentes. Parece ser que estos procesos en la especie humana, son difíciles, aunque no imposibles, y siempre antes de aparecer la línea primitiva o cresta neural al terminar la anidación (Lacadena, 2008).

La existencia de una quimera humana se descubre al constatar la existencia de células con dotaciones cromosómicas sexuales diferentes XX/XY. También podría haber individuos XX/XX o XY/XY, en los que para su confirmación se realizarían estudios inmunológicos

complementarios de grupos sanguíneos. Por otro lado, se han obtenido quimeras artificiales en mamíferos de laboratorio producidas por fusión de dos mórulas en estadio de ocho células. Así pues desde el punto de vista genético, la unidad del nuevo ser no está fijada durante las primeras etapas embrionarias anteriores a la anidación. Por los datos expuestos podría deducirse que el final de la anidación, que coincide con los catorce días después de la fecundación, representa un hito embriológico crucial en relación con la individualización del nuevo ser, aunque no puntual, por encontrarse inmerso dentro de la continuidad del proceso biológico del desarrollo (Lacadena, 2009).

4.2.1. La reproducción asistida

Respecto a la fuente de obtención de los embriones, se considera aceptable el hecho de aprovechar para la TC y MR la donación de los embriones sobrantes de la reproducción asistida previo consentimiento informado, o bien la utilización de los embriones generados mediante la técnica de TN.

En cambio, se piensa que la creación de embriones en el laboratorio, a partir de los gametos de donantes anónimos, con la finalidad única de destinarlos a investigación, supondría traspasar un límite que comportaría una banalización del proceso reproductivo humano, con el riesgo evidente de caer en la comercialización y en la consideración de las células germinales como un producto de mera utilización en el laboratorio, al servicio de intereses diversos, incluyendo los lucrativos (Núñez-Cubero, 2004).

4.2.2. Diagnóstico genético preimplantacional y postimplantacional

En la actualidad se tiende a combinar el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) y las pruebas de antígenos leucocitarios humanos o antígenos de histocompatibilidad (HLA) para el diagnóstico de enfermedades específicas y poder salvar así la vida de un hermano enfermo, en el contexto de concebir otro hijo sin la enfermedad ("la paridad para la donación").

Existe un fuerte consenso en que tanto el DGP, como el diagnóstico prenatal (DP), deben estar limitados a la detección de mutaciones y anomalías cromosómicas que afectan a la salud de la persona. En este tipo de pruebas que se necesitan donantes HSCs con idénticos o muy similares sistemas HLA (en el caso de la sangre del cordón se pueden aplicar con criterios de compatibilidad menos estrictos, aunque con mayor riesgo de morbimortalidad en comparación con HLA idénticos). Este tratamiento es generalmente aceptado para las enfermedades malignas o no del sistema linfoide hematopoyético (De Wert et al., 2007).

Hay que tener en cuenta que con la utilización de las ASCs y las iPSCs, se obvian gran parte de los problemas éticos que plantea la utilización de las ESCs.

4.2.3. La selección, manipulación y donación de gametos

Como plantean algunos autores, surgen nuevos problemas éticos al poderse obtener células "similares" a gametos procedentes de hPSCs, que podrían considerarse como las hESCs. Estos problemas serían la combinación de los gametos "sintéticos" con los "naturales" del mismo sexo o del sexo opuesto, pudiendo afectar a la seguridad de la línea germinal humana, en comparación con otros métodos de reproducción asistida. Se necesitan más pruebas para precisar la "competencia" de los gametos "sintéticos" respecto a los gametos "naturales" (Testa y Harris, 2005).

Se piensa que será posible obtener gametos (espermatozoides y óvulos) desde las iPSCs a partir de células de la piel dentro de una placa de Petri en un futuro cercano, pudiendo este logro transformar distintas áreas, como el de la investigación reproductiva, la biotecnológica e incluso revolucionar a la sociedad, y mientras, deberán resolverse obstáculos técnicos y éticos, algunos de gran calado (Eguizabal, 2011). Este debate ya se ha iniciado y se ha logrado, en principio, un consenso en U.K.: el Consenso de Hinxton, logrado por científicos, bioeticistas, abogados y editorialistas médicos. Se cree que los PSCDGs, gametos derivados de las PSCs, se podrán obtener de cualquier persona, viva o muerta, para el tratamiento de varios tipos de patologías como, la infertilidad, ciertos tipos de cáncer, enfermedades genéticas y también podrían facilitar el estudio del efecto de fármacos en los gametos, entre otras otras

utilidades potenciales. Todas estas aplicaciones pueden presentar tanto problemas éticos como sociales, como son: la modificación genética germinal en las correcciones de las mutaciones de una enfermedad y la selección genética de embriones, incluyendo la posibilidad de descendencia a las parejas del mismo sexo. El problema volverá a surgir por el futuro de los nuevos embriones generados mediante esta técnica y nos conminará de nuevo a la pregunta de si ¿es moral utilizar embriones humanos para la investigación o crear vida humana con la intención implícita de destruirla durante o después del experimento?. En el artículo de Nature se plantea que estos métodos deben ser evaluados por comités de supervisión de la investigación con SCs y deben ser investigados previamente y de manera exhaustiva en modelos animales (incluidos los primates no humanos). Hay 14 países que prohíben o restringen esta investigación. No obstante, se debe legislar con mucho cuidado valorando beneficios y perjuicios derivados tanto de la investigación como de su prohibición. Otro de los problemas éticos que surge con la eliminación de los embriones en sus primeras fases de desarrollo, parece desaparecer, o por lo menos menguar, cuando se trata de evitar el nacimiento de un individuo con una tara genética, mediante la selección o la manipulación de sus células germinales. Por otro lado surgen problemas en la donación de gametos. En esta donación se produce una ruptura entre la paternidad genética y la biológica, y se crea un conflicto ético entre el derecho al anonimato del donante por una parte y por otra el derecho del niño a conocer a sus progenitores. Otro de los problemas de la donación de gametos femeninos necesita tanto de una intervención no invasiva, basada en la estimulación de la ovulación, pero también con sus riesgos inherentes, como de una intervención invasiva, mediante la punción para la obtención de los óvulos necesarios. Un tema importante es el de la gratuidad de toda donación de elementos del propio cuerpo, que la ética y la ley reclaman, lo que entra en conflicto con la “cantidad compensatoria” ofrecida a las donantes por las molestias derivadas de la obtención de los óvulos. Y si bien el móvil puede ser a veces el altruismo generoso, se presta también a una donación por necesidad económica que implicaría una posibilidad de “discriminación” de estas personas. Un punto a preservar es el de la protección del nuevo ser contra toda agresión externa. Esta precaución exige que las donantes estén libres de toda enfermedad transmisible y genética. Esta seguridad se obtiene a través de un análisis que puede fácilmente violar el derecho a la intimidad. Como en todo proceso relacional, durante la donación debe asegurarse una información veraz, completa y adecuada para que el consentimiento pueda ser plenamente libre (Núñez-Cubero, 2004; Hinxton, 2013).

Otro problema ético que se plantea es el de la congelación de los ovocitos, que es una técnica que, aunque evitaría el exceso de embriones para la fecundación, podría prestarse a una comercialización descontrolada y abusiva. Otras propuestas, como la de la obtención de ovocitos y tejido ovárico de fetos abortados, han creado gran polémica, alertándose sobre las situaciones que podrían seguirse de la utilización de tejido ovárico fetal, en el tratamiento de la fertilidad. Menos implicaciones éticas tiene el autoinjerto de ovario, obtenido antes de tratamientos oncológicos, para el tratamiento de la infertilidad secundaria (Núñez-Cubero, 2004).

La donación de semen y de los gametos masculinos es de fácil obtención, ofrece la posibilidad de congelación, puede recogerse antes de tratamientos oncológicos (para fecundación ulterior) y, puede presentar implicaciones éticas en los procesos de información y de comercialización, siendo también imprescindible el respeto al derecho a la intimidad (Núñez-Cubero, 2004).

Otros problemas que nos pueden surgir son, primero, sobre las implicaciones derivadas del ADN mitocondrial de gametos derivados de ESCs; segundo la modificación manipulada de las marcas epigenéticas, que aunque reversibles, permanecen bastante estables y se deben valorar las posibles consecuencias hereditarias derivadas y su significado evolutivo; un tercer problema, sería el de las “huellas genómicas”, o etiquetas moleculares que reflejan el origen parenteral de los genomas haploides o parenterales; estas etiquetas muestran diferencias en la metilación de genes específicos o regiones genéticas que se expresan o se silencian después de la fecundación y nos puede además surgir esta pregunta: ¿qué efectos se obtendrán a nivel evolutivo con la producción de embriones partenogenéticos? (Testa y Harris, 2005).

Estos mismos autores creen que la utilidad de la SCNT es además de su aplicabilidad en la clonación “reproductiva” y “terapéutica”, su utilidad en el estudio y comprensión de la patogénesis molecular. Todos estos estudios serían posibles con una oferta prácticamente ilimitada de ovocitos patológicos de donantes (Testa y Harris, 2005).

Otras cuestiones a tener en cuenta es la baja eficacia de las nuevas programaciones, que puede estar relacionada con la calidad muy variable de los ovocitos y a una posible reprogramación defectuosa o inadecuada.

En cuanto al tema de la recombinación homóloga en hESCs previo al trasplante, pueden aparecer las siguientes dudas y preguntas: ¿la calidad del ADN del núcleo de las células somáticas sería la misma que el ADN de las células germinales?, ¿es la exposición de mutágenos, similares en ambos tipos celulares?, ¿se puede alterar impunemente el "santuario genético" de la línea germinal de una especie?, ¿debemos proteger este "santuario"?, ¿qué seguridad debemos esperar acerca de la integridad del genoma de la línea femenina y de la masculina de las distintas células utilizadas? y ¿es comparable la calidad de los productos naturales respecto a la de los sintéticos?. Podría existir la posibilidad de que la gametogénesis sintética pueda producir la alteración genética de la línea germinal humana. En esta deliberación aparece como importante un nuevo concepto, el del "umbral de riesgo aceptable" en la aplicación de las distintas técnicas (Núñez-Cubero, 2004).

Los cambios introducidos por las parejas homosexuales, tanto masculinas, como femeninas demandantes de descendencia, tanto mediante homo como heterodonación, pueden incidir en nuevas interrelaciones familiares y sociales (Núñez-Cubero, 2004).

Otro punto a debatir es la aceptación de que hay pruebas que sugieren que el ADN mitocondrial (mtADN) influye en el desarrollo neuronal y el cerebral (es decir, en el comportamiento y en la cognición), lo que se viene a denominar el "equipaje no neutral de las mitocondrias" (Núñez-Cubero, 2004).

Otras dudas surgen de la traslación de resultados desde la investigación animal a la del ser humano, ¿son fiables?, ¿son asumibles?, ¿son aplicables?

Asimismo determinados genes "impresos", que afectan al comportamiento son extremadamente sensibles a las condiciones de cultivo de embriones. Otro riesgo que se puede obtener es el de la posibilidad de que el genoma nuclear generado podría tener tres padres genéticos. Unproblema distinto es el de la subrogación materna. Otras preguntas que se pueden hacer es, ¿cómo se mide la moral de un ser generado mediante las distintas técnicas?, ¿un niño generado mediante gametos sintéticos tiene una calidad moral inferior?, y ¿hay razón para preferir un proceso natural, simplemente porque es natural? Muchos autores creen que lo natural de por sí es moralmente neutral. Debemos resaltar que la seguridad es siempre importante, se aplique en procesos naturales o sintéticos. Como reflexión a las anteriores dudas, diremos que hay que saber ponderar con prudencia todos los elementos presentes en una deliberación, sean de un signo o de otro, es decir, se debe utilizar el principio de precaución (Núñez Cubero, 2004).

La técnica de diagnóstico preconcepcional se puede utilizar en parejas que tienen el riesgo de transmitir a la descendencia un defecto genético recesivo por ser ambos portadores del mismo, o cuando es solamente la mujer la que presenta la enfermedad en forma heterocigótica, si se trata de una enfermedad producida por un gen dominante. Esta técnica se realiza sobre el primer cuerpo polar procedente de la primera división meiótica femenina, que es aspirado por micromanipulación, y que la posterior amplificación de su ADN mediante la técnica PCR, permite detectar ovocitos secundarios portadores del gen deletéreo para poder seleccionarlo y rechazarlo. Esta técnica sería aplicable en aquellos casos en los que los gametos fueran portadores de una mutación deletérea, produciendo el recambio del gen deletéreo por un gen sano. Por ejemplo, en una pareja en la que la mujer enferma lleva el gen deletéreo, es decir es homocigota para la mutación dominante mientras que el varón es sano y, por tanto, homocigoto recesivo (con dos alelos normales recesivos). Esta pareja no podría tener ningún hijo sano porque todos serían heterocigotos. La única solución sería la aplicación de esta técnica. (Núñez-Cubero, 2004)

En un experimento se aplicó una técnica que consistió en modificar genéticamente un ovocito de un *Macaccus rhesus*, introduciendo en su ADN nuclear un gen extraño, utilizando como vector un retrovirus. Posteriormente, el ovocito genéticamente modificado fue fecundado, dando lugar al nacimiento del mono "iADN" (acrónimo inverso de "inserted ADN"). Aunque la eficacia era muy baja (1 éxito de 224 ovocitos tratados experimentalmente). Si se tomara la decisión de aplicar la técnica en ovocitos humanos, habría que mejorarla tanto en eficacia como en la seguridad de poder dirigir la inserción del gen correcto sustituyendo al gen deletéreo del ovocito humano con precisión molecular, lo que se llama recombinación

homóloga. Esta técnica podría sustituir a la selección de embriones, evitando los problemas éticos mencionados.

4.2.4. Maternidad subrogada

La maternidad subrogada o maternidad de alquiler está prohibida en la mayoría de los países y presenta el grave problema de la filiación, ya que se da una disociación entre maternidad genética, maternidad biológica y maternidad legal (Núñez Cubero, 2004).

4.2.5. Fecundación asistida intraconyugal

Un tercer aspecto ético, se encontraría en la fecundación asistida intraconyugal, (tambien llamada "homóloga" o de la propia pareja). Incluso la *Donum Vitae* admite moralmente los medios artificiales para facilitar o procurar que el acto natural realizado de modo normal alcance el propio fin" (DV II,6) (Núñez Cubero, 2004). Algunos teólogos se han pronunciado afirmando que la fertilización *in vitro* con transferencia embrionaria (FIV-TE) homóloga o intraconyugal no tiene la misma carga negativa ética que otros métodos. Las técnicas que no necesitan recursos a terceros, pueden considerarse como simples paréntesis técnicos. Así, la ética de la FIV-TE intraconyugal puede juzgarse éticamente buena si se dan las siguientes condiciones, la primera que la pareja sea infértil y que se utilicen sus propios gametos, la segunda que la implantación del embrión se realice tan pronto como se pueda, la tercera, se refiere a que se debe evitar la creación de embriones supernumerarios, y la cuarta y última condición sería evitar el denominado "encarnizamiento reproductivo" (Núñez-Cubero, 2004).

4.2.6. La congelación de los embriones humanos

A la pregunta de si se deberían utilizar embriones frescos o congelados, Mc Leod y Baylis opinan que la autorización definitiva de la donación de embriones para la investigación debe demorarse "hasta un tiempo significativo después del tratamiento de FIV" con la finalidad de dar tiempo a los donantes para poder revocar su decisión, situación que se da en numerosos casos, lo que impediría definitivamente la donación de productos embrionarios frescos (Mc Leod y Baylis, 2007).

Otra pregunta que surge ante la donación de embriones congelados, es ¿cómo y quién debe decidir el destino final de la donación?, ¿quién decide en realidad este destino final?, ¿son los donantes o son los profesionales que han realizado las TRA?. Para poder adoptar decisiones con la máxima transparencia, se debe evitar que los profesionales médicos directamente implicados en la investigación y en la fertilidad de la pareja donante tomen la decisión por ellos o bien puedan influirles. Estos profesionales pueden ser parte interesada, bien en la investigación como participantes o bien, en caso de que no participen, en el posible lucro asociado a la cesión de los embriones a instituciones investigadoras o académicas. Esta influencia es tanto mayor cuanta mayor es la gratitud que se deriva de los resultados de la terapia. Una adecuada solución sería impedir que los profesionales médicos y las instituciones de salud en contacto directo con sus antiguos pacientes decidieran sobre los embriones congelados sobrantes obtenidos de ellos, y si en cambio, permitir el control por un organismo gubernamental independiente, para así poder ejercer una libre elección y una decisión plenamente consciente e informada. Este organismo gubernamental de garantía debería además de ser independiente y poseer una formación en ética deliberativa adecuada (Heng, 2006).

Aunque la clonación nuclear hizo albergar el sueño de su aplicación al servicio de la reproducción, transmite dudas e incertidumbres, porque se desconocen, entre otras, las alteraciones que puede sufrir el ADN, como en el caso de la oveja Dolly que se apunta hacia un envejecimiento rápido y precoz. Pero además, surge la objeción de que todo niño tiene derecho a ser único e irrepetible y a no ser predeterminado por nadie. La técnica por la que se duplicaría el número de cromosomas del núcleo de un óvulo, o bien se inocularía otro núcleo con un número haploide "n" para estimular después su división y desarrollo, en realidad es una técnica a la que se ha apuntado más bien con el fin de obtener células troncales pero sin ningún fin propiamente reproductivo. Su aplicación rompería el equilibrio de género o de sexos, al no requerir más que el gameto femenino (Núñez-Cubero, 2004).

Ahora vamos a reflexionar y deliberar con filósofos y pensadores sobre la significación de la palabra vida. Ya en la Grecia clásica la palabra vida, designaba la vida animal, la propiedad de los seres que viven, que se autoalimentan, que crecen y que envejecen. Éste también es el sentido que utiliza Aristóteles en *De Anima*; en su Metafísica la emplea para indicar la vida del alma, como vida inherente al acto del entendimiento de Dios. Para el mismo autor, en su *Ética a Nicómaco,* el término vida, designa la forma o estilo de vida, y en su *Metafísica*, la vida humana se caracteriza por ser vida teórica, relacionada con su naturaleza racional y con la actividad del entendimiento. Aristóteles comprende a los seres vivos a partir de su dinámica funcional, de la integración de sus partes en una estructura que se despliega según un plan teleológico, de su individuación entendida como sustancia y la doble dimensión de lo que es en cuanto a potencialidad y en cuanto a actividad. El tomismo y el neotomismo han revitalizado la ontología aristotélica. Plotino y otros autores neoplatónicos ven al ser viviente vinculado a su salvación y a su trascendencia. En los siglos XIX y XX, con el desarrollo de diversas ciencias, se da relevancia a las teorías evolucionistas. La hipótesis de la relación entre la filogénesis y la ontogénesis ha propiciado la concepción del carácter dinámico e interactivo del cosmos y sus partes. Como sigue diciendo Margarita Boladeras, en España Javier Zubiri y Pedro Laín Entralgo han intentado superar el monismo materialista y el dualismo antropológico, cartesiano o hilemórfico anterior, y han propuesto una filosofía emergentista, fundamentada en una filosofía cosmológica, ontológica y antropológica, pero también, dinamicista y evolutiva (Boladeras, 2007).

El profesor de Princeton Lee M. Silver, en *"Vuelta al Edén"*, distingue entre dos tipos de vida, la "biovida o vida-b" y la "vida artificial, o vida-a", y comenta que la forma humana de biovida expresa una autoconciencia reflexiva. La única propiedad que todas ellas comparten es la capacidad de utilizar energía para crear orden a partir del desorden; pero esta no es la condición suficiente para la vida; deben darse asimismo las capacidades de reproducirse o de desarrollar nuevas propiedades. La biovida está caracterizada por dos hechos sumamente importantes. El primero es que la célula es mucho más que la simple suma de un gran número de moléculas. Los complejos entramados de interacciones moleculares, producen la propiedad emergente que llamamos vida. El segundo es que no sólo todas las cosas vivas están hechas de células, sino que las células de todas las cosas vivas trabajan esencialmente del mismo modo, con los mismos complejos y el mismo tipo de material genético, que es leído de acuerdo con el mismo código genético. Estos hechos precisan nuevos conceptos comprensivos (Boladeras, 2007).

Boladeras sigue diciendo que gracias a la investigación, pensadores como Oparin, Urey, St. L. Millar, Pannamperuma, Fox, Oró y Pedro Laín Entralgo, creen que hace más de tres mil millones de años, la vida surgió de la interacción entre los "*mares primitivos*" y la atmósfera terrestre, con la producción de macromoléculas orgánicas, y posteriormente con la formación de la llamada "*sopa primordial o prebiótica*". De esta sopa primigenia, surgen las células procarióticas, para proseguir su evolución hasta poder constituir la estructura orgánica superior, y por último, establecer y organizar una actividad más compleja de la materia: la vida animal. Laín Entralgo está de acuerdo con Zubiri, cuando dice, que "la actividad del ser viviente no es una manifestación del *impulso vital*, ni la *inmanencia*, concebida como unión esencial e inseparable por naturaleza, de la que habló *el aristotelismo escolástico* -la índole de un movimiento no transitivo, no promotor de "lo otro"; un movimiento cuya consecuencia permanece en el sujeto que se mueve-, ni la presunta espontaneidad de un principio vital o una *entelequia*, sino la realización del dinamismo de la mismidad en su forma transmolecular: "El ser viviente es aquella realidad cuya forma de realidad, cuyo modo de ser realmente activo consiste en darse a sí mismo su propia mismidad". En oposición a la concepción aristotélica de sustancia, Zubiri afirma la idea de sustantividad. La sustantividad de una cosa es el "conjunto de las notas constitucionales que en ella puedan observarse y describirse". Es fundamental el carácter sistemático de estas notas, que a su vez implica que el conjunto es clausurado y cíclico. Boladeras se pregunta y nos pregunta: ¿qué es "vida digna"? La palabra latina "*dignitas"* se refiere al valor personal, el mérito, la virtud, la consideración, condición o rango (honor). Pico della Mirandola, hace una apología de la excelencia de los seres humanos por encima de cualquier otra criatura, por el don divino de la libertad. Los ilustrados consideran de igual dignidad a todo ser humano, en cuanto ciudadano. Esta dignidad se basa en su naturaleza racional y libre, es decir, en su autonomía. Kant, en "La Fundamentación de la Metafísica de las Costumbres" (1785), nos dice que, "la humanidad misma es una dignidad, porque el hombre no puede ser utilizado únicamente como medio por ningún otro hombre, ni por otros, ni siquiera

por sí mismo, sino siempre a la vez como fin, y en esto consiste precisamente su dignidad, su personalidad". Y siempre dirá que el ser humano es sujeto, no objeto. Carlos Santiago Nino (1984) en su libro *"Ética y derechos humanos"*, se guía por el principio de que: "los hombres deben ser respetados y tratados en su integridad, y según sus decisiones, intenciones o manifestaciones de consentimiento". También les atribuye la capacidad de realizar o rehacer si fuera necesario, su existencia y su propio plan de vida. Estas decisiones, intenciones o manifestaciones, deben ser respetadas, aunque sean contrarias o no se correspondan con las nuestras. Este respeto debe siempre ofrecerse, sin coacciones o manipulaciones fraudulentas de la voluntad del "*Otro*". Los únicos límites que se le pueden imponer se corresponden a los del marco legislativo y constitucional. La disparidad de criterios que se puede presentar, no puede ser motivo de discriminación, de descalificación, de enfrentamiento, ni por supuesto, de agresión verbal o física; este desacuerdo no implica la indiferencia, la incomunicación, la pasividad y la no participación en el de diálogo, ni tampoco la aceptación de planteamientos que consideramos incorrectos. En cuanto a los animales inferiores o superiores no humanos, según Nino, deben asignárseles y reconocerles aquellos aspectos de los derechos (las leyes en estos casos los designan como bienes) que puedan disfrutar (Boladeras, 2007).

La vida se puede comprender y sentir como: vida en sentido general, en sentido especial (neurológico), en sentido consciente, como vida biológica o como vida biográfica. Hay numerosas discrepancias referidas a cuándo empieza la vida basadas en conocimientos, creencias, convicciones y opiniones. Hay autores que colocan el inicio de la vida humana en la fertilización o fecundación, en la cariogamia, en la información, en la implantación, cuando aparece la morfología mínima, cuando se establece la comunicación materno-embrionaria-fetal, cuando se inicia la individuación o individualización, cuando tiene lugar la neuralización o formación de la "línea primitiva", desde el nacimiento y después del nacimiento. Posteriormente, se expondrán y se explicarán los razonamientos para apoyar cada una de estas perspectivas y posturas (Boladeras, 2007).

La etimología de "persona" según Kutschera es un poco confusa, se cree que podría derivar de la griega "*prósôpon*", que significa "rostro, apariencia, máscara o papel", y en esta palabra, parece que pueden descubrirse dos raíces, una como ser *racional* y otra como sujeto de derechos y obligaciones, como ser jurídico y moralmente *responsable.* Kutschera también dice que "la persona en sentido moral se constituye a partir de la dignidad y autonomía característica del ser racional". Para que pueda considerarse un individuo del género humano como persona, existen numerosas opiniones: unas consideran que es suficiente con el aporte de la información de persona, otras consideran que debe completarse la implantación en el endometrio de la madre, otras que requieren una morfología mínima de ser humano, otras hacen hincapié en la existencia de una "circulación o comunicación" entre la madre y el embrión, otras consideran la necesidad de que haya una individuación y/o unicidad, otros creen que se precisa como mínimo, la aparición de la "línea primitiva". Todavía quedan opiniones que van más allá de las condiciones descritas hasta ahora. Según el Código Civil español, en sus artículos 29 y 30, se establece que el nacimiento determina la personalidad, y que por nacimiento se entiende "el feto que tuviese figura humana y viviere veinticuatro horas enteramente desprendido del seno materno. Fletcher establece los siguiente indicadores de la condición humana: conciencia de sí, dominio de sí y sentidos de futuro y de pasado; y a todos estos indicadores se les añade las capacidades de relacionarse con otros, de preocuparse por otros, de comunicarse y la de tener curiosidad. Tristam Engelhardt distingue entre persona y ser humano. La persona para Engelhardt implica ser "agente moral", con derechos, pero también es un ser autorreflexivo, racional y con capacidad de darse reglas así mismo y a los demás; es un ser consciente de sus actos, capaz de elegir, de decidir y de proyectar un futuro, por lo que también es un ser, sujeto de responsabilidades, es decir un sujeto moral, dentro de un papel social y de una comunidad moral. Engelhardt, opina que "no todos los seres humanos son personas, no todos son autorreflexivos, racionales o capaces de formarse un concepto de la posibilidad de culpar o alabar. Los fetos, los retrasados mentales profundos y los que se encuentran en coma profundo son ejemplos de seres humanos que no son personas (Polo, 2002; Boladeras, 2007).

En cambio, Peter Singer subraya como fundamentales de la condición humana, la racionalidad, la autoconsciencia y la autonomía.

Kant introdujo en el debate filosófico, que la persona humana es un "fin en sí misma", y por ello tiene dignidad y valor, pero no precio. En su principio de humanidad, Kant dice: "obra

de tal modo que uses la humanidad, tanto en tu persona como en la persona de cualquier otro, siempre como un fin al mismo tiempo y nunca solamente como un medio". Según Kant es la razón del hombre la que le permite acceder a la dignidad del estatuto de persona. En la medida que el hombre es un ser razonable, se identifica con la razón y se aleja de las motivaciones sensibles y se eleva a su dignidad como persona, y por consiguiente debe respetar a los otros seres humanos. Estas bases le permiten aceptar la ley moral y no solo la ley natural. Ante estos planteamientos de Emmanuel Kant, nos surgen entre otras, las siguientes preguntas: ¿es la persona un "ser razonable" o la presencia de la razón es una singularidad?, cuando la razón se apaga, ¿sigue siendo persona?, y ¿cuándo no ha aparecido todavía la razón, como en el embrión? Los presupuestos kantianos, han provocado estas críticas: la primera, Kant se basa en un concepto de persona demasiado restringido, la segunda, desde la ética narrativa se critica la exclusión del área de la racionalidad, de los sentimientos, de las emociones, de los deseos y de las preferencias, de las expectativas y de los valores y de las creencias, la tercera crítica se basa que para muchos filósofos la razón no es pura, y tiene que saber integrar todos los elementos no racionales. Debería integrar la "razón vital" o razón histórica de Ortega y Gasset, la inteligencia "sentiente" de Zubiri, y la "inteligencia emocional" de Goleman, entre otro tipo de "inteligencias" y "razones". "El corazón tiene sus razones, que la razón no comprende" dijo Pascal" (Boladeras, 2007).

Hay pensadores que conciben al embrión como un proceso relacional complejo, que debería ser respetado en tanto que es una condición de una existencia posible, y que podría o debería poderse vivir desde la moralidad.

Desde el debate filosófico del personalismo, que tiene lugar durante la primera mitad del siglo XX, representado por Buber, Mounier, Nabert, entre otros, se añaden estas otras consideraciones: partiendo de que la persona es un ser relacional y social y que nace de la relación y de la comunicación con otras conciencias, el dinamismo que invade a la persona sólo se puede cumplir en el "encuentro" con el "Otro. "El "Tú", o el "Otro", debe ser reconocido, para hacer posible el "Yo". El embarazo no deja de ser una "interrelación comunicacional" entre dos seres (Boladeras, 2007).

Otros filósofos, como Bergson, Jonas y Ricoeur, aportan otras reflexiones en el debate en torno al embrión: "el embrión se trata de una conciencia confusa que se eleva progresivamente hacia el pensamiento desde el primer balbuceo de la vida". Es una conciencia con potencialidad en su progresividad. Los fenómenos superiores, como el deseo, la relación, la razón, son capaces ya en los "discretos comienzos". Tanto Ricoeur como Núñez-Cubero, sostienen que la libertad está implícitamente presente desde el inicio de la vida. Se puede ver en el embrión una libertad en acto y una interioridad que se ignora. El embrión es capaz de perfeccionarse, si las circunstancias le son favorables y puede actualizar esa potencialidad humana que ya es en acto. Es decir, que el embrión es algo que puede ser "alguien", por lo que se le debe dar la posibilidad de llegar a serlo. Lo que será, no es extraño a su estado inicial. Lo que será es un futurible de su potencialidad actual en su realidad inicial. Jonas y Bergson sostienen que una materia de la que ha salido el espíritu no podría estar desprovista de él. El embrión posee un cierto espíritu o disposición. Habría una "disposición" al espíritu, en la materia, una "subjetividad en estado bruto" desde el comienzo. El desarrollo embrionario es un proceso en movimiento evolutivo continuo, una yuxtaposición de umbrales en interrelación e interconexión en red interdependientes. Este proceso vital no se para en el nacimiento. Existir es coparticipar en la vida como persona potencial y actualizada hasta la muerte en ese mismo proceso narrativo y relacional que es la vida. La persona es deseo y acción y lo ha de ser toda la vida, y entre este deseo y esta acción, se encuentra la libertad de elección, puesto que la libertad es condición necesaria humana, que le convierte en ser autónomo y digno. La persona se construye y realiza en su camino hacia su propio proyecto (Núñez-Cubero, 2004). La persona construye en interrelación su mismidad y su alteridad y la posibilitación de su proyecto vital y su perfeccionamiento. Según Kant la persona es una finalidad sin fin, pero surge la pregunta de ¿cuándo accede a la conciencia de sí? Y Jonas, se pregunta: "¿Se puede tratar como "cosa" aquello de lo que ha salido toda persona?. Ricoeur se plantea si nuestros sentimientos nos dejan actuar en justicia. Puede ser necesario poner emoción en el caso singular, pero siempre con una actitud de respeto que se le debe al humano, pasando de lo particular a lo universal (Núñez-Cubero, 2004; Boladeras, 2007).

El embrión es aquel, que salvo excepción, es destinado a llegar a ser sujeto de su historia.

El gran debate del mundo actual, es si esta persona potencial, este ser humano en devenir, ¿se puede utilizar?, ¿se podría autorizar la "cosificación" del embrión?. Esta pregunta se realiza desde un planteamiento dicotómico, entre el respeto de la dignidad humana ya desde el embrión y la compasión del ser sufriente que precisa de ayuda terapéutica. Ante este debate, los juristas nos recuerdan que "la justicia no es compasión" y la vía de la responsabilidad civil no es la de la ayuda social (Huguet, 2004; Núñez-Cubero, 2004; Boladeras, 2007).

En torno a la protectibilidad y al estatuto del embrión, se distinguen claramente tres líneas de pensamiento: la primera la representan los "esencialistas", defendida por la Iglesia Católica, que proponen que en el óvulo fecundado ya está presente en potencia el individuo personal, en un proceso en el que es imposible marcar un momento del que se pueda decir que antes no estaba ya prefigurado, y que el embrión tiene la dignidad de persona por su constitución, aunque no lo sea en acto, pero sí en potencia tendente al acto. En este contexto, la razón de dicho valor conlleva a que el cigoto o el embrión temprano puede ser persona por razón de su entidad, de su suficiencia constitucional que es esencialmente genética. Según esta postura, el embrión tiene un estatuto equiparable al de una persona. Para el documento de la Iglesia Católica "Donum Vitae", "desde el primer instante queda fijado el programa genético"; en este documento no se dice que el individuo sea persona, pero sí que al tener "potencialidad", "capacidad", o simple "posibilidad" de llegar a ser persona humana, se tiene la obligación de respetarlo y de ser tratado como persona; la segunda línea de pensamiento sería la "convencionalista", defendida por El Comité Consultatif National d'Éthique de France (CCNE), que considera que el embrión tiene dignidad de persona porque está en el proceso de constitución personal, es decir, que desde el principio es "persona potencial y dinámica" y que pertenece desde el proceso de la fecundación al orden del "ser" y no del "tener", y al orden de la persona y no de la cosa o del animal. Ese todo que es el ser vivo precede al proceso mecánico de las causas de su existencia: "el efecto es causa de la causa", esta fórmula expresa la finalidad del ser vivo que trabaja para hacerse, "autoorganizándose" y sobrepasando sin cesar su estado anterior para llegar a ser una nueva realidad. El embrión debe considerarse éticamente, sujeto en potencia, como una alteridad de la que no se puede disponer de él sin límites. Es decir que su "dignidad" pone límites al poder o dominio por parte de otros. Para este comité francés, el embrión merece una dignidad especial y el respeto que se debe a la persona, por lo que creen que se puede investigar, pero sólo en beneficio del embrión. Por lo que respecta al término pre-embrión (preembrión), la distinción con "embrión" es arbitraria y no tiene significado, además el embrión no cambia de naturaleza durante su proceso de continuidad, otra línea de reflexión; la tercera, es la representada por los "gradualistas", que no consideran al embrión como persona desde su periodo constituyente, pero sí merecedor de un respeto gradual, dependiendo de su evolución temporal, desde la fase de cigoto, pasando por la de embrión preimplantatorio, posteriormente por la de embrión en fase de implantación, y luego por la de feto, hasta llegar a su viabilidad después de su nacimiento, e incluso hasta la posibilidad de tener uso de la razón (Núñez-Cubero, 2004).

Tristam Engelhardt (1995) considera que ser persona implica ser "agente moral" y que no merecen el respeto como personas aquellos que no pueden tener conciencia moral y por lo tanto no han de considerarse como persona los embriones, los fetos o los deficientes mentales: "las personas son aquellas entidades que tienen conciencia de sí mismas, que son racionales, libres para escoger y que tienen un sentido de preocupación moral" ..., "Así hay seres humanos de nuestra especie biológica que no son personas". No obstante para Engelhardt, se puede justificar la asignación de un papel social de persona a embriones, fetos y a bebés, puesto que el rol social apoya virtudes de compasión y de cuidado de la vida humana, especialmente cuando esta vida humana es frágil e indefensa; este rol ofrece una protección contra la incertidumbre y garantiza la crianza de los niños (Huguet, 2004).

Peter Singer, filósofo utilitarista, distingue de forma radical entre miembro de la especie *Homo sapiens* y persona. Como persona, entiende un ser con capacidad de ser racional y autoconsciente, y concluye que "algunos miembros de otras especies son personas; algunos miembros de la nuestra no lo son" y opina que en caso de duda de que el ser sea persona, con conciencia de sí, debemos concederle el beneficio de la duda. Singer afirma que los fetos humanos no son personas y que, por tanto, su vida no puede equipararse al valor de la vida de una persona. También opina que como ningún feto es persona, ningún feto tiene el mismo derecho a la vida que una persona; un aborto practicado antes de 18 semanas, cuando su sistema nervioso parece no estar suficientemente desarrollado, pone término a una existencia

que no tiene “absolutamente ningún valor intrínseco”. Peter Singer critica los tres argumentos tradicionales que defienden la consideración de feto como persona: el primero consiste en afirmar que existe vida humana desde el momento de la concepción. Singer cree que la atribución de un derecho a la vida humana requiere la existencia de unas bases moralmente relevantes y defendibles como la conciencia, la autonomía y la racionalidad, pero no la raza y la especie, el segundo argumento se basa en el potencial del embrión. Singer cree que este hecho no ha de otorgar al embrión un estatuto moral especial, puesto que todo lo que pueda decirse acerca del potencial del embrión, puede decirse del óvulo y del espermatozoide; que lo único que les diferencia es el tiempo empleado en el proceso y el tercer argumento del “especial valor moral del embrión por el carácter único de su constitución genética”. Singer defiende la tesis de que todos los seres vivos son genéticamente únicos y no por eso se les confiere estatuto moral (Boladeras, 2007).

Además de estas objeciones, se presentan nuevas reflexiones que hacen más compleja la concepción moral del embrión. Estos nuevos razonamientos se apoyan en un nuevo marco que emerge de los nuevos conocimientos en el ámbito de la diferenciación y desdiferenciación celular, así como el de la clonación por partición o gemelación, por transferencia nuclear, natural o espontánea, y por otras técnicas recientes. En medio de esta revolución científica surge un nuevo escenario donde aparecen los embriones gaméticos y los embriones somáticos (Núñez-Cubero, 2004).

Las posturas que no reconocen una protectibilidad al embrión se las denominan, según algunos autores, “experimentalismo biológico”, porque le dejan “desprotegido” ante su experimentación.

Siguiendo a Terribas, en una primera parte teórica, nos centramos sobre la reflexión del estatuto biológico, ontológico, ético y jurídico del embrión humano, un amplio campo de debate plural, complejo y polémico. En esta parte se abordarán tres puntos importantes, en primer lugar la discusión sobre el estatuto biológico del embrión humano, en segundo lugar, tratamos el estatuto ético del embrión humano, como una cuestión intrínsecamente ligada a su estatuto ontológico y biológico y realizamos una descripción de la pluralidad de opiniones que se defienden, desde una mentalidad abierta, ética, dialogante y deliberante, con el fin de integrar e interrelacionar todas las posturas defendibles de forma razonable y razonada y en tercer lugar, exponemos su estatuto jurídico, es decir, qué protección legal se le da al embrión humano y también al *nasciturus,* el que va a nacer, y en qué casos y en qué condiciones de seguridad jurídica se puede intervenir en el proceso de una vida incipiente; en una segunda parte, más práctica, presentamos los distintos puntos de vista sobre algunas intervenciones en los primeros estadios del crecimiento, diferenciación y desarrollo embrionario, relacionadas con la investigación y terapia embrionarias y con la reproducción asistida (Terribas Sala, 2009).

Una premisa primordial es que vivimos en una sociedad plural, multirracial, multicultural y secular, y por tanto no es de código ético único, por lo que se pueden dar respuestas múltiples y distintas e incluso opuestas a los variados temas planteados. En un contexto plural como el nuestro no es posible la unanimidad en las respuestas y la delimitación de los distintos derechos en juego, como son el de la vida, el de la libertad y autonomía, incluidos los de la vida sexual y reproductiva. Por lo que en una sociedad plural no se puede imponer una ética de máximos para todos, sino que se debe buscar un consenso basado en una ética de mínimos éticos que garanticen la convivencia.

4.2.7. Comités de Bioética

Una posible definición de los Comités de Ética Asistencial es que son un grupo de personas estructuradas en órganos colegiados de deliberación, de carácter únicamente consultivo (no ejecutivo), pluri e interdisciplinar, creados en los centros, servicios y establecimientos de titularidad pública o privada, para el análisis sistemático y asesoramiento sobre las cuestiones de carácter ético que surjan tanto en el ámbito asistencial, como en el de la investigación y de la gestión de los recursos sanitarios disponibles, con el fin último de contribuir a la reflexión y humanización de las ciencias de la vida, incluidas la asistencia sanitaria y el cuidado de la salud.

Las tres características que cualifican y capacitan a los miembros de los Comités de Bioética son la apertura mental y su disponibilidad para la reflexión y para la deliberación, la

pluridisciplinariedad y la competencia en bioética para poder utilizar los medios necesarios para alcanzar los fines que les son propios. La primera de las características mencionadas, refleja la metodología empleada en el análisis del problema ético planteado, la segunda se refiere al origen diverso pluridisciplinar, que permite al conjunto del grupo observar, analizar y deliberar sobre la realidad desde todas las perspectivas diferentes y complementarias, y siempre basado en la tercera característica, la formación de los distintos participantes, que les permitan la deliberación desde la máxima competencia posible.

Siguiendo las orientaciones de la UNESCO, se pueden distinguir en la práctica, cuatro tipos de Comité de Bioética: los Comités de Bioética de carácter normativo o consultivo, dentro de ellos se podrían considerar los Comités Nacionales de Bioética, los Comités de las asociaciones médicas profesionales (AMP), que estarían representados en España por los Comités de Ética del Colegio Oficial de Médicos con su Código Deontológico, los Comités de Ética Médica u Hospitalaria (CEH), que en España se denominan Comités de Ética Asistencial (CEAs) y los Comités de Ética de Investigación (CEI), también denominados Comités de Ética de Investigación Clínica (CEIC).

4.3. El marco legal de la TC y MR

La TC y MR debe realizarse dentro de un entorno o marco legal. Expondremos a continuación la distinta legislación sobre el tema, en el mundo y con especial detenimiento en EE.UU., en la U.E. y en España (Ruiz Romero, 2008).

4.3.1. Legislación en EE.UU.

El tema de la clonación humana fue tratado primeramente por el estado de California, con la prohibición de la clonación en 1997.

Los Estados con leyes que prohíben expresamente la clonación humana reproductiva y terapéutica, son: Arkansas, 2004; Indiana, 2005; Iowa, 2004; Michigan, 2004, revertido por la enmienda constitucional propuesta de 2008; Dakota del Norte, 2004; Dakota del Sur, 2004; Virginia, 2004 (no está claro si la clonación terapéutica está incluida en la prohibición).

El Estado con leyes que prohíben expresamente la clonación reproductiva de seres humanos, es: Maryland, 2006.

Los Estados que prohíben el uso de fondos públicos para la reproducción y/o clonación terapéutica, son: Arizona, (2005) (clonación humana reproductiva y terapéutica); Missouri, (2004) (clonación reproductiva).

Los Estados con estatutos que permite específicamente la clonación terapéutica, son: California, (2004); Missouri, (2004); New Jersey, (2004); Rhode Island, (2010); Connecticut, (2005).

La legislación en otros países, como Australia, China, India, Israel, Japón, Singapur y Korea del Sur permite la clonación terapéutica.

4.3.2. Legislación en la U.E.

En una revisión europea de la investigación en el ámbito de los embriones humanos y del trasplante de tejido fetal, se estudian nuevos enfoques en el análisis ético y se informan de los proyectos financiados por la Comunidad Europea (CE) en la que participan diversos países europeos. Se propone un proyecto común que aborde cuestiones relevantes en este tipo de investigación: ¿cuáles deben ser las directrices comunes?, ¿cuáles son los principales problemas tratados?, ¿qué diferencias existen entre los distintos reglamentos y directrices nacionales e internacionales?, ¿cuáles son los debates sociales?, ¿qué propuestas de cambio se vislumbran?, ¿qué cuestiones precisan de una mayor necesidad de debate y análisis?, ¿cuáles son las fuentes de los análisis? (legislación nacional en los temas implicados en la discusión, las directrices, opiniones y consensos de los distintos comités de ética nacionales, transnacionales, europeos, los informes, documentos o protocolos emitidos por profesionales competentes y organizaciones relacionadas, publicaciones sobre el debate en la sociedad, incluyendo profesionales, organizaciones, debates, y partidos políticos,…y de los distintos

expertos, opiniones de organizaciones de pacientes que se pueden beneficiar de la terapia con trasplantes de tejidos embrionarios y fetales (EFTT) (De Wert et al, 2002).

Se deben analizar las distintas leyes, como la del aborto, la ley sobre la investigación biomédica, embriones, la de la TRA.

Se ha conseguido un cierto consenso en torno a que:

La decisión de abortar no debe verse influida por la EFTT.

La comercialización remunerada es inaceptable.

Los tejidos únicamente pueden obtenerse de embriones o fetos muertos.

El consentimiento informado de la madre (y del ¿padre biológico?) es inexcusable, necesario e imprescindible, y en el momento adecuado y con el margen de tiempo suficiente para la reflexión independiente y razonada.

La decisión de interrumpir el embarazo debe hacerse antes del consentimiento para la donación de EFTT.

La investigación con EFTT sólo sería aceptable en el caso de la inexistencia de alternativas adecuadas que puedan servir al objetivo(s) de la investigación ("El principio de subsidiariedad", o sustitución sólo se justifica o se permite cuando no existen alternativas igualmente eficaces para el tratamiento, una alternativa podría encontrarse en los xenotrasplantes, teniendo en cuenta sus riesgos inherentes). Se deben adoptar estrategias de "gestión de riesgos". Se pueden encontrar tres posibles alternativas a la investigación con hESCs y la utilización de embriones humanos: primera, el xenotrasplante, la segunda, el uso de células germinales embrionarias (células HEG), que pueden recogerse a partir del tejido fetal después de la finalización del embarazo, y la tercera, la investigación con ASCs.

Ante estas alternativas aparecen varias posturas éticas: la de la concesión de una moratoria para la investigación sobre hESCs, o bien la investigación de las distintas opciones en paralelo.

En este análisis multidimensional comparativo sobre la ética deseable sobre la utilización de hESCs y las alternativas mencionadas, incluidos las posibilidades y riesgos de los métodos alternativos, deben tenerse en cuenta tanto las cargas y/o riesgos de las diferentes opciones para el paciente y su entorno, como el grado de aplicabilidad, la utilidad clínica y también el tiempo necesario requerido, que tienen las distintas opciones alternativas.

El uso instrumental de embriones, no estaría moralmente justificado, y sólo se debería unilizar en la investigación de objetivos importantes, en relación al "principio de proporcionalidad", es decir, dependiendo de las consecuencias posibles.

Es imprescindible la aprobación del uso experimental por un Comité de Ética cualificado, garantizando los procedimientos aceptables éticamente, lo que implica que debe haber una separación de las decisiones relacionadas con el aborto y la utilización posterior de los tejidos fetales, y que no haya contacto entre el personal que participa en la práctica del aborto y el que participa en la investigación posterior de los tejidos donados. Es aconsejable la participación de una organización intermediaria que se ocupe de esta transferencia (según recomendación del informe de la Comisión de Polkinghorne, 1989). El tiempo y el método de aborto no deben verse influidos por el posible uso de los tejidos fetales. El EFTT debe considerarse como un tratamiento ocasional y excepcional. El EFTT debe estar disponible para el tratamiento de trastornos raros, es decir la demanda de tejido fetal debe ser limitada con el fin de evitar un aumento de los abortos electivos. Se debe delimitar claramente y objetivamente los criterios de la muerte fetal y quien la determina. Ante la duda se debe buscar asesoramiento experto independiente no involucrado en la investigación y en la utilización de trasplantes.

Existen dos tipos específicos de problemas sobre la EFTT, el trasplante de tejido nervioso fetal y el trasplante de tejido ovárico fetal, puesto que concitan diversas preocupaciones, como la transferencia de una nueva personalidad desde el donante al receptor, lo que obliga a extremar la cautela en relación a la utilización de estos tejidos.

El Comité Científico de la Sociedad Internacional de Bioética recomienda "el uso de SCs con fines terapéuticos se debe permitir a condición de que no impliquen la destrucción de embriones".

Los países que forman parte de Europa pueden ser clasificados en tres grandes grupos en base a sus diferentes posturas en cuanto a la investigación con ESCs de origen humano. Los tres grandes grupos serían: (1) países con un modelo político restrictivo, dentro de este grupo se encontrarían Islandia, Lituania, Dinamarca, Eslovenia, Alemania, Irlanda, Austria, Italia, Noruega y Polonia; (2) países con modelo político liberal, postura de países como Suecia, Bélgica, Reino Unido y España; (3) y un tercer grupo con un modelo político intermedio entre los otros dos que estaría integrado por Letonia, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Suiza, Holanda, Bulgaria, Chipre, Portugal, Turquía, Ucrania, Georgia, Moldavia, Rumania y Eslovaquia.

Una actualización y profundización de las distintas leyes internacionales las ofrece el grupo de Hinxton (an International Consortium on Stem Cells, Ethics & Law) (Hinxton Group).

España: *Legislación posterior a 1998 "post-Dolly":* Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida.

Dentro del campo de políticas europeas, en julio de 2006 fue aprobado el Séptimo Programa Marco (PM) de Investigación de la Unión Europea. Este Séptimo PM prevé la financiación de proyectos de investigación con células troncales embrionarias en aquellos países donde este tipo de investigaciones sea legal. No serán financiados con fondos europeos aquellos proyectos que supongan la destrucción de embriones humanos, es decir, solamente se otorgarán fondos europeos para la investigación con líneas celulares ya existentes.

4.3.3. Legislación en España

En lo que se refiere a materia de legislación en España, recientemente ha sido elaborada la Ley de Investigación Biomédica con el objetivo de regular dicha investigación. En esta ley está incluida la investigación con células troncales de origen embrionario y se contempla la donación y utilización de ovocitos, embriones y fetos humanos o de sus células. En concreto la ley pretende regular: (i) las investigaciones relacionadas con la salud humana que impliquen procedimientos invasivos, (ii) la donación y utilización de ovocitos, preembriones, embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos con fines de investigación biomédica y sus posibles aplicaciones clínicas, (iii) el tratamiento de muestras biológicas con fines de diagnóstico médico o de investigación biomédica, (iv) el almacenamiento y movimiento de muestras biológicas, (v) los biobancos, (vi) el Comité de Bioética de España y los demás órganos con competencias en materia de investigación biomédica y (vii) los mecanismos de fomento y promoción, la planificación, evaluación y coordinación de la investigación biomédica.

La legislación vigente en España relacionada con MR y TC, son las siguientes: Ley 42/1988, de 28 de diciembre, de donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos, Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos, Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal, Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, Ley 41/ 2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, Real Decreto 176/2004, de 30 de enero, por el que se aprueba el Estatuto del Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa (BOE 31 de enero), Directiva 2004/23/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, relativa al establecimiento de normas de calidad y de seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos, Real Decreto 2132/2004, de 29 de octubre, por el que se establecen los requisitos y procedimientos para solicitar el desarrollo de proyectos de investigación con células troncales obtenidas de preembriones sobrantes (BOE 30 octubre), Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica

En España se ha establecido un nuevo marco legislativo que garantice la protección de los derechos de las personas y respeto a las diferentes sensibilidades, intentando evitar la confrontación de ideas y posiciones.

Este marco legislativo se basa en el Convenio de Oviedo relativo a los Derechos Humanos y a la Biomedicina para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, también en las declaraciones internacionales, como las de la UNESCO referentes al Genoma Humano y Derechos Humanos de 1997, así como la referida a datos genéticos humanos de 2003, o las más reciente de Bioética y Derechos Humanos de 2005. En Europa hay que tener en cuenta las Recomendaciones del Consejo de Europa, principalmente las referentes a la investigación con material biológico de origen humano de 2006.

En España, las dos leyes aprobadas en los últimos años, son la Ley 14/2006 sobre técnicas de reproducción humana asistida, y la Ley 14/2007 de investigación biomédica.

4.3.3.1. La ley sobre técnicas de reproducción humana asistida

La aparición de nuevas técnicas de reproducción asistida, y sobre todo el acontecimiento crucial del nacimiento de Louise Brown, la primera niña “probeta” tras la utilización de un innovador procedimiento de fecundación *in vitro*, provocaron la necesidad de legislar las nuevas actividades asistenciales.

La leyes anteriores precisaron ser reformadas de nuevo al presentarse dos nuevas situaciones, una consistente en el desarrollo de nuevas técnicas de reproducción y la otra, la necesidad de dar respuesta al problema sobre el destino de los embriones preimplantatorios o prembriones sobrantes obtenidos en los procesos de FIV, a cuya conservación obligaba la ley anterior, exceptuando la donación a otras parejas con fines reproductivos.

Tras dos informes, uno del Comité Asesor de Ética, respondiendo a un encargo del Ministerio de Ciencia y Tecnología, y el otro de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, se aprobó la Ley 45/2003, que autorizaba la utilización con fines de investigación a los preembriones crioconservados con anterioridad a su entrada en vigor, pero bajo condiciones muy restrictivas y estableciendo la limitación de producir un máximo de tres ovocitos en cada ciclo reproductivo.

4.3.3.2. La ley de investigación biomédica (LIBM)

La Ley de investigación biomédica (LIBM) 14/2006 intenta, mediante un esfuerzo normativo basado en un criterio único y trascendiendo la legislación fragmentaria preexistente, dar respuesta a los nuevos retos de la investigación y garantizar el respeto a los principios del derecho a la salud y al bienestar y a la dignidad, integridad e identidad del ser humano, así como, a la no discriminación y al respeto a los derechos y libertades fundamentales, incluyendo el derecho a la autonomía del individuo; todos los mencionados son principios ya recogidos y derivados de la Constitución Española, pero que aportan además como novedad, la garantía de la libertad de investigación. Las investigaciones se autorizan previo informe del Comité de Ética de Investigación, que es un órgano colegiado y garantista, que a través de un control ético y de calidad, intenta hacer aplicar criterios de respeto, autonomía e igualdad. Este respeto a la autonomía, es decir a la libertad de decisión del paciente involucrado en la investigación, se traduce en la obligatoriedad de incluir previamente, un consentimiento informado adecuado.

Esta ley elimina las diferencias en la consideración de los preembriones, independientemente de la fecha de su generación. Esta nueva ley prohíbe la clonación humana reproductiva y la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación. Además esta ley se mantiene abierta a posibles técnicas que permitan la obtención de células troncales embrionarias así como a la permisividad sobre las iPSCs obtenidas mediante reprogramación celular.

Para desarrollar la legislación española, nos basamos en la Ley de Investigación Biomédica (LIBM, BOE, 2007) y en la información resumida suministrada por González Rumayor del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), perteneciente a la Subdirección General de Investigación en Terapia Celular y Medicina Regenerativa, sobre la Ley de Investigación Biomédica (LIBM) (González Rumayor, 2008):

La Ley de Investigación biomédica consta de 90 artículos, 15 capítulos, 8 títulos, 3 disposiciones adicionales, 2 disposiciones transitorias, 1 derogatoria y 5 finales.

El Entorno General para la LIBM

Dada la relevancia de la Investigación Biomédica en la sociedad actual, es necesario abordar los nuevos avances en la investigación en biomedicina, desde la obtención, la utilización y el almacenaje, hasta la cesión de muestras biológicas, y la investigación con gametos, células embrionarias y embriones dentro del ámbito de la TC y la MR, basada siempre en un sistema de garantías éticas y jurídicas, y en un marco normativo, regulador y legal del proceso investigador, que garanticen la protección de los derechos de la salud de las personas, el pleno respeto a la autonomía y libertad de elección, información y confidencialidad (consentimiento informado), dignidad e identidad humanas y del derecho al desarrollo de la investigación en España.

Esta investigación requiere un enfoque y un trabajo multidisciplinar y en red, así como el necesario aporte de recursos tanto en infraestructuras, económicos, como y humanos.

Además, se debe promocionar la aproximación de la investigación básica a la clínica, es decir la "Investigación Traslacional".

La LIBM se sustenta en un complejo entorno legal, basado en las siguientes leyes: la Ley de la Ciencia, la Ley de Cohesión, la Ley General de Sanidad, la Ley de Protección de datos de carácter personal, la Ley de Reproducción asistida, el Estatuto Marco, la Ley de Autonomía del paciente, la Ley del medicamento y la Ley de Donación de embriones y fetos humanos.

Títulos de la Ley de Investigación Biomédica:

Título I. Disposiciones Generales

Título II. Investigaciones que Implican Procedimientos Invasivos en Seres Humanos

Título III. Sobre la Donación y el Uso de Embriones y Fetos Humanos, de sus Células, Tejidos u Órganos

Título IV. Sobre la Obtención y Uso de Células y Tejidos de Origen Embrionario Humano y de Otras Células Semejantes

Título V. Análisis Genéticos, muestras Biológicas y Biobancos

Título VI. Infracciones, Sanciones y Compensaciones por Daños

Título VII. El Comité de Bioética de España

Título VIII. Promoción y Coordinación de la Investigación Biomédica en el Sistema Nacional de Salud

Título I. Disposiciones Generales

Objeto:

Investigaciones que impliquen procedimientos invasivos como la donación/utilización de gametos, embriones y fetos humanos o sus células, el análisis genéticos y su tratamiento, el tratamiento de datos de carácter personal en el ámbito sanitario, el tratamiento de las muestras biológicas para diagnóstico o investigación, el almacenamiento y movimiento de muestras biológicas, los biobancos, la creación del Comité de Bioética de España y los mecanismos de fomento y promoción, planificación, evaluación y coordinación de la investigación biomédica.

Ámbito de aplicación

Incluye la investigación biomédica básica y clínica, excepto ensayos clínicos y excluye las implantaciones en humanos de órganos, tejidos y células de cualquier origen.

Disposiciones generales. Sistema de garantías relativas a los derechos afectados por la investigación:

Este sistema debe garantizar la protección de la dignidad e identidad del ser humano, la salud, el interés y el bienestar del ser humano prevalece sobre el interés de la ciencia y de la sociedad, la libertad de investigación y producción científica (Art. 20 de nuestra Constitución), el principio de precaución para prevenir y evitar riesgos para la salud, que cualquier investigación sobre seres humanos requerirá informe de comité de ética y que la investigación se someterá a sistemas de seguridad, supervisión y evaluación.

La investigación biomédica estará sometida a los siguientes principios rectores: al principio de libertad y autonomía, al derecho a la información y al consentimiento informado, a

la protección de datos personales y el deber de confidencialidad, al derecho a la no discriminación, a la gratuidad en la donación y utilización de muestras, a la trazabilidad y seguridad, a los límites de los análisis genéticos atendiendo a criterios de pertinencia, calidad, equidad y accesibilidad, al principio de precaución en las distintas actividades que regula, a los criterios de calidad, eficacia e igualdad de oportunidades; la investigación deberá estar científicamente justificada, con una adecuada evaluación científica a su finalización y con un exhaustivo control de todas las entradas y salidas intra y extracomunitarias de muestras, ya sean procedentes de biobancos o no y por último al control por los órganos colegiados cualificados y creados por el B.O.E. (Boletín Oficial del Estado): Comité de Bioética de España y otros. A estos comités se les exige tanto imparcialidad e independencia, como plena capacidad técnica, y también profesional, que garanticen todos los aspectos metodológicos, éticos y jurídicos adecuados, imprescindibles e inexcusables.

Título II. Investigaciones que implican procedimientos invasivos en seres humanos

Procedimiento invasivo: Toda intervención realizada con fines de investigación que implique un riesgo físico o psíquico para el sujeto.

Objetivos:

Trasponer aspectos del Protocolo Adicional a la Convención de Derechos Humanos y Biomedicina concernientes a la investigación biomédica.

Regular las intervenciones que impliquen investigación en humanos. Se pretende establecer un marco de seguridad jurídica tanto para el profesional como para la persona intervenida (incluyendo grupos especiales como en investigaciones durante el embarazo y la lactancia, así como personas sin capacidad para expresar su consentimiento), aplicando un sistema de garantías de control, seguimiento y evaluación (teniendo en cuenta criterios de idoneidad, pertinencia, factibilidad y adecuación), contemplando además la necesidad de incorporar criterios éticos y de calidad.

También es inexcusable y preceptivo un aseguramiento del paciente para la recepción de compensaciones por daños si los hubiere.

Se requiere un consentimiento informado adecuado, completo, relevante, asequible y actualizado, para el sujeto y que le garantice sus derechos, en ausencia de una alternativa de eficacia comparable y sin causarle riesgos, molestias ni cargas desproporcionadas. Se requiere asegurar al mismo tiempo el respeto a su vida privada y a la confidencialidad de sus datos personales.

Se comunicarán los resultados de la investigación y se tendrán en cuenta los derechos de propiedad intelectual e industrial.

Título III. Sobre la Donación y el Uso de Embriones y Fetos humanos, de sus Células, Tejidos u Órganos (Zapata, 2007).

Aportaciones respecto a leyes anteriores:

Precisiones sobre el permiso de la donación de embriones “incapaces de llegar a término y de embriones y fetos humanos muertos con fines de investigación biomédica u otros fines médicos.

La interrupción del embarazo nunca tendrá como fin la donación de embriones.

El equipo médico que realiza la interrupción no puede intervenir en la investigación.

“Exclusivamente podrán autorizarse las intervenciones sobre el embrión o el feto vivos en el útero cuando tengan un propósito diagnóstico o terapéutico en su propio interés”.

Establece los requisitos de donación y utilización de embriones y fetos humanos para la investigación.

El proyecto debe contar con el informe favorable de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

Título IV. Sobre la Obtención y Uso de Células y Tejidos de Origen Embrionario Humano y de Otras Células Semejantes

Investigación con material embrionario de origen humano. Cronología:

1978 Louise Brown. Primer nacimiento en España mediante FIV

1988 Ley 35/1988 de Reproducción Asistida. Nuevas Técnicas de Reproducción. Embriones sobrantes sin destino/Nuevas expectativas.

2003 Ley 45/2003 de Reproducción Asistida: esta ley permite investigar crioconservados previos a la ley, limita la producción a tres ovocitos en cada ciclo, prohíbe la creación de preembriones con fines de investigación; mediante el RD 176/2004 se constituye una Comisión de Seguimiento y con el RD 2132 se especifican los requisitos de los proyectos.

Objetivos:

Consolidar y ampliar los supuestos en los que se permite la investigación concélulas troncales embrionarias humanas.

Permite la utilización de cualquier técnica de obtención de células troncales humanas que no comporte la creación de un preembrión o de un embrión en los términos establecidos por la Ley.

Autorización de la transferencia nuclear a ovocitos.

Consolidación de la Comisión Técnica del Banco Nacional de Líneas Celulares como una estructura en red, con información actualizada sobre el registro de embriones y el acceso a las líneas celulares disponibles en los centros de fecundación *in vitro* y en los bancos de líneas celulares, para la ejecución de proyectos de investigación se realice dentro de los principios científicos, éticos y jurídicos, con el objetivo de garantizar la calidad de los procedimientos, la confidencialidad de los datos y la garantía de acceso a las células.

Utilización de ovocitos y preembriones:

Necesidad de consentimiento informado, revocable en cualquier momento.

Donación (con indicación técnica a utilizar) de acuerdo a la Ley sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida.

“Se prohíbe la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines de experimentación; pero se permite la utilización de cualquier técnica de obtención de células troncales embrionarias humanas con fines terapéuticos o de investigación.

La ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre TRA, prohíbe expresamente la llamada clonación humana reproductiva.

Garantías:

Necesidad de informe favorable de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

Comisión de garantías. Composición:

Órgano colegiado y adscrito al ISCIII, de carácter permanente y consultivo o asesor.

*Funciones: a*segurar las garantías científicas, éticas y legales, evaluar anualmente sus resultados y emisión de informes.

*Requisitos para un informe favorable: i*doneidad científica, pertinencia y factibilidad del proyecto, así como del equipo investigador, adecuación ética, incluyendo consentimiento informado de donantes o progenitores, autorización de la dirección del centro de investigación, ausencia de relaciones y/o intereses entre el centro que proporcione los preembriones u ovocitos y el equipo investigador, necesidad de trazabilidad de las líneas generadas y por último, compromiso de cesión de las mismas.

Necesitan informe favorable de la Comisión de Garantías los proyectos de investigación relacionados con: los preembriones para derivación de líneas, investigación embriológica u otros usos (excepto para reproducción asistida), las células troncales embrionarias humanas, la activación de ovocitos por transferencia nuclear u otra técnica, las células o tejidos embrionarios obtenidos por algunas de las técnica anteriores, el material celular de origen embrionario u otro funcionalmente semejante y la entrada/salida de células/líneas troncales embrionarias humanas.

Autorización y registro: los proyectos de investigación informados por el Comité de Garantías serán autorizados por la autoridad competente (CCAA, MSyC, MEyC), siendo el ISCIII el responsable del Registro de proyectos. Al finalizar el proyecto la Comisión de Garantías emitirá un informe sobre la memoria de resultados elaborada por el equipo investigador (Figura 19).

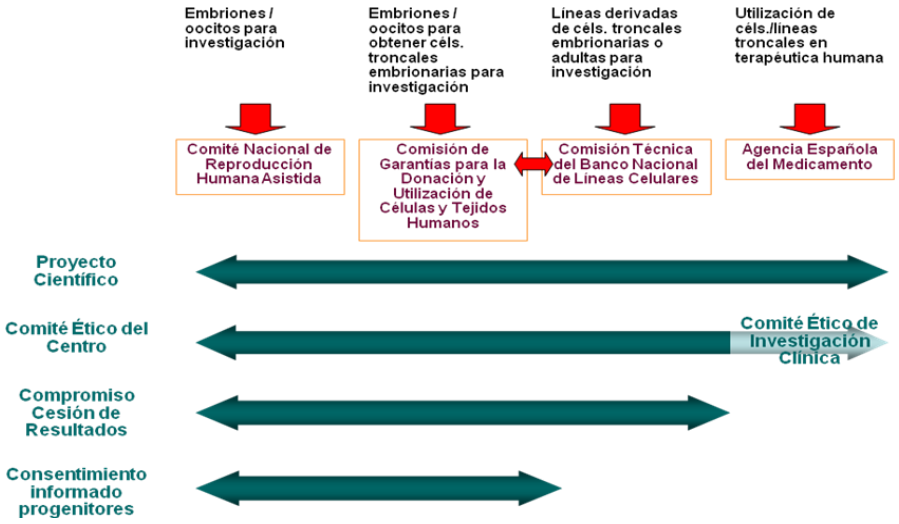


Figura 19. *Los requisitos necesarios para la aprobación de los proyectos de investigación. Fuente: Dirección General del Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.*

Banco Nacional de Líneas Celulares

Tiene una estructura en red, con un nodo central coordinador y adscrito al Instituto de Salud Carlos III, cuyas funciones son coordinar los nodos de la Red, gestionar el registro centralizado y aprobar registros de depósitos y cesión de las líneas

Composición: Director, Subdirector y Comisión Técnica

Comités Éticos de Investigación son los encargados de evaluar la cualificación del equipo investigador responsable, los aspectos éticos y metodológicos del proyecto y el balance de riesgos/beneficios, deberán estar acreditados por la comunidad autónoma, elaborarán códigos de buenas prácticas científicas, deberán de ser capaces de gestionar problemas, conflictos y expedientes de irregularidades. Los Comités de Ética de Investigación Clínica, si existen, podrán realizar estas funciones

Título V. Análisis Genéticos, Muestras Biológicas y Biobancos.

Marco legal en relación a biobancos (Tabla 6).

Tabla 6. Marco legal en relación a biobancos (Número, fecha y nombre del Real Decreto (RD)

RD 411/1996.	Utilización de tejidos humanos
RD 413/1996.	Autorización Centros de TRHA
RD 2070/1999	Donación y Trasplante.
RD 223/2004	Ensayos clínicos.
RD 2132/2004	Investigación con preembriones
RD 1088/2005	Hemodonación y Transfusión
RD 65/2006	Importación Exportación
SCO 393/2006	BNLC
RD 1301/2006	Establecimientos tejidos

Marco legal preexistente biobancos:

Declaración universal datos genéticos UNESCO 2003

Recomendación Consejo de Europa (2006) sobre investigación con material biológico de origen humano

Según una encuesta del Instituto Roche, el entorno institucional de bancos de tejidos, el 80% pertenecen a hospitales (40% anatomía patológica), la gran mayoría sólo almacenan y no intercambian, no existen sistemas de bioseguridad para los envíos, son escasos recursos en la gestión de la información, los protocolos no están estandarizados, no suelen tener certificación de calidad, un tercio de ellos no poseen consentimientos informados, no generan alta producción científica y no hay programas de donación de muestras.

Muestras biológicas. Concepto:

"Cualquier material biológico de origen humano susceptible de conservación y que pueda albergar información sobre la dotación genética característica de una persona", pueden soportar datos genéticos distinto de los datos de salud, pueden ser mantenidos incluso después de la muerte y podrían tener efectos para la familia biológica, incluida la descendencia y pueden ser fuente de conflictos de intereses y condicionar decisiones. Las muestras pueden ser *"ex-novo"*, es decir específicas para la investigación o provenientes de la asistencia, o bien ser muestras almacenadas y anonimizadas.

La utilización de muestras con fines de investigación se basa en la gratuidad de la donación, cesión, almacenaje y utilización de las muestras, y en el cumplimiento de los principios de la prevalencia del diagnóstico o tratamiento y en la información al donante, mediante un consentimiento informado de la finalidad de la investigación y de los beneficios esperados, los inconvenientes relacionados con la donación u obtención de la muestra. El consentimiento informado es un documento específico para un procedimiento diagnóstico, terapéutico o de investigación que pretende ofrecer una información veraz, útil, comprensiva y con una renuncia expresa a cualquier beneficio económico; también se tiene el derecho a conocer el responsable de la investigación y a la revocación del consentimiento en cualquier momento sin necesidad de dar explicaciones; otros derechos son el de acceso, rectificación, cancelación u oposición de los datos facilitados. El donante tiene el derecho de conocer los resultados, genéticos o no, que se obtengan y el de garantía de la confidencialidad de la

información obtenida, la relación de personas con acceso a los datos de carácter personal, la posibilidad de obtener datos respecto de su salud y posicionamiento libre al respecto y a las implicaciones de los resultados para su salud y la de su familia, además de los de conocer el lugar de la investigación y el destino final de la muestra. También es imprescindible un adecuado seguimiento evolutivo con contactos permanentes durante el período necesario para su seguridad.

Los biobancos son "establecimientos públicos o privados, sin ánimo de lucro, que acogen una colección de muestras biológicas concebida con fines diagnósticos o de investigación biomédica y están organizados como unidades técnicas con criterios de calidad, orden y destino". Al menos deben cumplir tres requisitos, como el de gratuidad, aunque se pueden repercutir gastos de mantenimiento, envío, entre otros, el de ordenación de las muestras con criterios científicos y por último, la utilización de procedimientos de calidad. El Ministerio de Sanidad y Consumo podrá crear bancos nacionales de interés general, a iniciativa y bajo coordinación del ISCIII, requiriéndose para ello que su organización, objetivos y medios disponibles justifiquen su interés biomédico, poseer una autorización para su creación y control. Su posible clausura dependerá de la autoridad autonómica competente.

El responsable de la organización del biobanco será la persona física o jurídica, o el órgano administrativo que ostente su titularidad, contando un director científico, un responsable del fichero de datos y sendos comités de expertos, uno científico y otro de ética. La autoridad competente registrará el biobanco en la Agencia Española de Protección de Datos y en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica (independientemente de otros registros en el caso de establecimientos especiales), dependiente del ISCIII. Cualquier responsable de una "colección ordenada de muestras procedentes de personas identificadas o identificables", excepto aquellas de uso exclusivamente privado u obtenidas para diagnóstico sin ánimo de almacenarlas, deberá inscribirlas en el Registro. El Ministerio de Sanidad y Consumo certificará su naturaleza y alcance.

El Comité de Ética de Investigación Clínica elaborará códigos de buenas prácticas científicas, evaluará la cualificación del equipo investigador responsable, la factibilidad del proyecto, ponderará los aspectos éticos y metodológicos del proyecto, evaluará el balance de riesgos/beneficios, además y velará por el cumplimiento de procedimientos que aseguren la trazabilidad. Estos Comités deberán estar acreditados por la comunidad autónoma, gestionarán los problemas, los conflictos de intereses y expedientes de irregularidades y servirán de base de apoyo para la toma de decisiones por parte de la dirección.

La cesión de muestras con fines de investigación biomédica será gratuita, se garantizará la conservación de las muestras para el diagnóstico y/o el tratamiento y se aceptarán solicitudes en las que contengan información sobre el proyecto de investigación aprobados científicamente a desarrollar, asociadas o no a historias clínicas, el compromiso del centro y/o investigadores solicitantes, de utilizar el material exclusivamente en el proyecto y el visto bueno de los Comités Científico y Ético del Banco, además de la observación de cumplir las condiciones de bioseguridad en el envío y transporte. Toda denegación de solicitud necesitará una decisión motivada del responsable del Banco. Si son muestras almacenadas con anterioridad es preciso un consentimiento previo y un proceso de anonimización, y ante la imposibilidad de contactar con los sujetos fuente se requiere informe previo del Comité de Ética de Investigación.

Dentro de un futuro inmediato se precisa un nuevo cambio de cultura basado en la adaptación, en los intercambios, en la utilización de consentimientos informados específicos y de otros bancos depositarios no propietarios, en la necesidad de información y transparencia y en la creación de plataformas de investigación cooperativa, además de nuevas iniciativas legislativas, como los requisitos básicos de autorización y acreditación de los centros, servicios y equipos biomédicos relativos a la obtención y utilización de cualquier material biológico de origen humano y el correcto funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos, además de la transformación de colecciones existentes que cumplen los requisitos, en biobancos.

Título VI. Trata de las posibles infracciones, sanciones y compensaciones por daños

Título VII. Nombra y regula el Comité de Bioética de España

Se deben distinguir los Comités de Ética de Investigación del Comité de Bioética de España

Comité de Bioética de España:

Es una comisión de garantías formado por 12 miembros no vinculados a las instituciones proponentes con un mandato de cuatro años, renovable una sola vez, por mitades, provenientes del mundo científico, jurídico y bioético, nombrados por el Ministerio de Sanidad y Consumo a propuesta del Ministerio de Educación y Ciencia (2), del Ministerio de Justicia (2), del Ministerio de Sanidad y Consumo (2) y del Consejo Interterritorial del SNS (6), un presidente nombrado entre los miembros por el Ministerio de Sanidad y Consumo, un secretario (un subdirector General del ISCIII). Se trata de un órgano colegiado, independiente y consultivo adscrito administrativamente al Ministerio de Sanidad y Consumo. Las funciones de este Comité son las de realizar informes, propuestas y recomendaciones para los poderes públicos estatales y autonómicos y representar a España en los foros supranacionales e internacionales relacionados con la bioética.

El desarrollo reglamentario de la LIBM se centrará en la importación y exportación de material biológico de origen humano, en la acreditación de centros para obtención y utilización de material biológico de origen humano, en los requisitos necesarios de los proyectos de investigación con células madre embrionarias humanas (Art.34.2), en el funcionamiento y desarrollo de la Comisión de Garantías para la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos, en los requisitos técnicos y funcionales de los Biobancos para su funcionamiento, en la creación del Registro Nacional de Biobancos y en el reglamento de funcionamiento del Comité de Bioética de España.

Título VIII. Promoción y coordinación de la Investigación Biomédica en el Sistema Nacional de Salud

El objetivo es fomentar la investigación biomédica en el entorno del Sistema Nacional de Salud, cuyos principios rectores serían, la promoción de la investigación científica y técnica de excelencia dirigida a resolver las necesidades de salud de la población, la evaluación de la calidad, la práctica clínica basada en el conocimiento científico, el fomento de la investigación científica y técnica en todas las estructuras del Sistema Nacional de Salud, el garantizar los derechos y la seguridad tanto de pacientes como de los profesionales implicados en la actividad investigadora y el cumplimiento de las normas éticas que orientan la investigación biomédica y en ciencias de la salud y, por último, el fomento de la formación del personal del Sistema Nacional de Salud en los principios teóricos, prácticos y ético-jurídicos de la investigación biomédica en general y clínica en particular.

Se considera al ISCIII como medio propio instrumental y servicio técnico del Ministerio de Sanidad y Consumo, responsable de la coordinación y el fomento de la Investigación en Biomedicina y ciencias de la Salud, a los Hospitales como núcleos vertebradores de la investigación cooperativa y en red. La ejecución de la Investigación Biomédica implica a todos los elementos del SNS pero también a Universidades, OPI´s y Fundaciones sin ánimo de lucro, recayendo la elaboración y gestión de la iniciativa sectorial en materia de investigación biomédica recae sobre el Ministerio de Sanidad y Consumo. Se propone la creación de la carrera profesional del investigador en el ámbito sanitario, fomentando la incorporación de investigadores a los Servicios de Salud, la contratación de investigadores en los Centros del SNS, tanto en formación como en perfeccionamiento. También se propone la consideración de las actividades de investigación en los baremos para obtener plazas de facultativos del SNS, facilitar la compatibilidad entre actividad asistencial y científica de los profesionales sanitarios y la inclusión de la investigación en los programas de formación de las especialidades médicas del fomento movilidad e intercambio de investigadores entre Centros del SNS y otras Instituciones Científicas, dentro y fuera de España, permitiéndose la realización labores investigadoras fuera del ámbito orgánico al que se está adscrito, la incorporación a empresas de base tecnológica mediante excedencia temporal (máximo 5 años) con derecho a reserva del puesto de trabajo y mantenimiento de los derechos de antigüedad, la adscripción temporal (tiempo parcial o completo) de personal científico dependiente de otras Instituciones (Ministerios, CCAA, OPI´s, Universidades) o de sectores no públicos, la compatibilidad la adscripción a tiempo parcial con el puesto de trabajo que se viene ocupando, el fomento del establecimiento de estructuras de investigación en red, la promoción de Institutos de Investigación en los Centros del Sistema Nacional de Salud.

El Ministerio de Sanidad y Consumo a propuesta del ISCIII/CCAA certificará la capacidad investigadora y fomentará la cooperación con el sector privado que realice actividades de I+D (intercambio de personal) y de las oportunidades empresariales que emergen del SNS.

Los principios rectores de la Investigación Biomédica son la accesibilidad y equidad, el derecho a protección de datos, la gratuidad, la no discriminación, la obligatoriedad del consentimiento, el derecho a la información y a no ser informado, el del deber de confidencialidad y el de la calidad de los datos utilizados.

La LIBM se trata de una ley garantista avalada por sus principios rectores y estar constituida por tres órganos de control: los Comités de Ética de Investigación, la Comisión de Garantías y el Comité de Bioética de España

Aspectos polémicos de la LIBM

El concepto de preembrión o embrión preimplantado o preimplantatorio, con una probable reducción, según algunos autores, del valor ontológico de éste.

El permiso a la utilización de cualquier técnica que utilice en todo o en parte muestras biológicas de origen humano para la obtención de células troncales humanas.

La autorización a la clonación humana, tanto para fines terapéuticos como experimentales, al legalizar “la activación de ovocitos mediante la transferencia nuclear para su uso con fines terapéuticos o de investigación”. Siendo la gran mayoría de los embriones destruidos.

El permiso de utilización de embriones humanos no viables y de fetos abortados intencionadamente o no para investigaciones biomédicas: “Los embriones humanos que hayan perdido su capacidad de desarrollo biológico, así como los embriones o fetos humanos muertos, podrán ser donados con fines de investigación biomédica u otros fines diagnósticos, terapéuticos, farmacológicos, clínicos o quirúrgicos”.

La ratificación de la posibilidad legal de utilizar preembriones para la investigación: “La investigación o experimentación con ovocitos o preembriones sobrantes procedentes de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida, o de sus estructuras biológicas, con fines relacionados con la obtención, desarrollo y utilización de líneas celulares troncales embrionarias o con otros fines no vinculados con el desarrollo y aplicación de las técnicas de reproducción asistida, deberán realizarse de acuerdo con las condiciones establecidas en la Ley 14/2006, de 26 de mayo”.

La autorización a la comercialización de SCs al permitir la “Investigación con líneas de células troncales embrionarias que provengan de otro país, intracomunitario o extracomunitario. Dicho origen vendrá especificado en el proyecto presentado a informe”.

La autorización del uso de ovocitos o preembriones para investigaciones biomédicas “El ISCIII garantizará el acceso a los preembriones crioconservados sobrantes de las técnicas de reproducción asistida que hayan sido donados con fines de investigación. Se seguirá el mismo criterio con lo ovocitos donados para la investigación.

La composición de la Comisión de Garantías. Todos los miembros serán nombrados por el Ministerio de Sanidad y Consumo por períodos de tres años, con la siguiente distribución: seis representantes designados por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud a propuesta de las comunidades autónomas y seis representantes de la Administración General del Estado, dos por el Ministerio de Sanidad y Consumo, dos por el de Justicia y dos por el de Educación y Ciencia. Como se comprueba, no hay ningún componente de la Comisión nombrado por Asociaciones Científicas o de Bioética de cualquier tipo, ajenas al Ministerio.

Composición del Comité de Bioética de España: “Los miembros del Comité serán nombrados por el Ministro de Sanidad y Consumo en la siguiente forma: seis miembros a propuesta de las comunidades autónomas, según lo acordado a tal efecto en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y seis miembros propuestos por la Administración General del Estado en la proporción siguiente: uno por el Ministerio de Justicia, uno por el Ministerio de Educación y Ciencia, uno por el Ministerio de Industria, Turismo y Comercio, tres por el Ministerio de Sanidad y Consumo y el Presidente del Comité será elegido de entre sus miembros” por el Ministro de Sanidad y Consumo.

La contradicción que se incurre, según algunos autores, en el artículo 1, entre el objeto y ámbito de aplicación: “Esta Ley tiene por objeto regular con pleno respeto a la dignidad e identidad humanas y a los derechos inherentes a la persona, la investigación biomédica” y la posibilidad de “…donación y utilización de ovocitos, espermatozoides, embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos con fines de investigación biomédica y sus posibles aplicaciones clínicas”.

La contradicción que se comete, según la perspectiva de algunos investigadores o pensadores, en el artículo 30, que dice: “Exclusivamente podrán autorizarse las intervenciones sobre el embrión o el feto vivos en el útero cuando tengan un propósito diagnóstico o terapéutico en su propio interés”, respecto al artículo 31, en que se regula la investigación con embriones humanos, lo que indirectamente presupone la autorización para utilizarlos como material de investigación.

La discordancia entre el artículo 33.1, en que: “Se prohíbe la constitución de preembriones y embriones humanos exclusivamente con fines experimentales”, y el artículo 35.1-c, en el que se autoriza “la activación de ovocitos mediante transferencia nuclear para uso con fines terapéuticos o de investigación”.

En torno a estos temas se suscitan numerosas preguntas, como ¿quién acredita mi colección como biobanco?, ¿es legal mi biobanco?, ¿puedo crear un biobanco ex novo?, ¿tengo que crear un comité de ética para el biobanco?, ¿el consentimiento para la prueba diagnóstica es suficiente para investigar con las muestras?, ¿la puesta a punto de un nuevo procedimiento diagnóstico se considera investigación?, ¿tengo que registrar el fichero en la APD?, ¿puedo usar muestras antiguas para investigar?, ¿se puede investigar con muestras sin el consentimiento informado del paciente?, ¿sólo se puede investigar en el proyecto específico?, ¿se pueden ceder muestras a otros investigadores sin el consentimiento?, entre otras preguntas (González Rumayor, 2008; Ruiz Romero, 2008).

5. PROPUESTAS Y CONCLUSIONES

5. PROPUESTAS Y CONCLUSIONES

Decálogo de propuestas

Primera propuesta: responsabilidad

El investigador debe adquirir un compromiso de responsabilidad

Según defiende Diego Gracia, la responsabilidad es una condición inexcusable de la naturaleza humana, de tal modo que ser hombre es estar continuamente "justificando" las propias ideas y actos, ´dándose y dando cuenta´ o ´rindiéndose o rindiendo cuentas´ de lo que uno piensa, dice, defiende y hace. El hombre está justificándose, es decir se autojustifica y se debe justificar permanentemente. Este fenómeno es anterior al acto y tiene dos formas, una primaria o ética (autoconsciencia ética), que es un darse cuenta ante sí mismo o darse cuenta a sí mismo, y otra secundaria o jurídica, que consiste en el hecho de "pedir cuentas" de lo que se ha hecho o de lo que se hace. Los profesionales sanitarios, incluyendo a los investigadores científicos del mundo de la biomedicina, precisan nuevos criterios como los de "calidad total" y los de la "excelencia" (Frohlich, 1976; Gracia, 1998), que no son de mínimos, exigibles y obligatorios, sino que son de máximos, o sea de gestión personal, no exigibles, voluntarios, pero deseables. La responsabilidad profesional de carácter jurídico será siempre y sólo una "responsabilidad de mínimos", en tanto que la responsabilidad ética busca alcanzar niveles superiores de calidad, siendo una "responsabilidad de máximos".

Gracia, concluye que los profesionales están obligados por ley a actuar responsablemente en el ejercicio de su profesión, evitando tanto la ignorancia como la imprudencia y la impericia y la negligencia. Esta responsabilidad jurídica es básica y necesaria e imprescindible y tiene que ser exigida por el Estado.

Es deseable que el investigador se comprometa en una "ética de máximos" durante su labor investigadora. La ética de máximos es la ética de bienes o de la felicidad, constituyéndose en el "momento teleológico" de la ética, que se contrapone a la "ética de mínimos" que constituye el "momento deontológico". La "ética de máximos" es la que no es exigible externamente, sino exigible de forma particular e interna por cada uno, es decir autoexigible. Esta ética es la que busca "la excelencia" y es a la que todo profesional debería tender y pretender.

Segunda propuesta: excelencia

El científico debe optar por la búsqueda de la excelencia

La teoría aristotélica nos indica que la excelencia moral está íntimamente relacionada tanto con las virtudes como con los ideales morales: "una virtud es una excelencia de carácter que despliega los deseos adecuados para las acciones correctas, y la ética se preocupa especialmente de las excelencias cultivadas por uno mismo".

Beauchamp y Childress en su libro "*Principios de Ética Biomédica*", dan cuatro razones para ocuparse de la excelencia moral en la ética contemporánea:

La primera es porque creen que se deben superar los mínimos morales de las obligaciones y tender hacia los ideales morales y la supererogación, es decir se debe aspirar a los máximos morales, que son los que no se pueden exigir, pero si son deseables en los profesionales sanitarios, científicos e investigadores. No debemos esperar el cumplimiento del mínimo moral, sino que debemos aspirar a la excelencia tanto del carácter como de la conducta, y por tanto, pretender la excelencia en la acción.

La segunda razón es la interferencia de los ideales morales elevados, que son muy exigentes para los que los intentan aplicar, con muchos otros objetivos y responsabilidades de la vida.

El tercer motivo evoca el criterio de globalidad y "perfeccionabilidad" de una teoría ética. Una teoría de la excelencia moral nos permitirá incorporar las virtudes morales y formas de supererogación más allá de las obligaciones y las virtudes que comprende la moral ordinaria.

Finalmente aducen que merece la pena examinar un modelo de excelencia moral porque indica lo que es digno de alabanza en nuestras aspiraciones e ideales, promoviendo vidas moralmente paradigmáticas que buscan continuamente los objetivos más elevados y vidas éticamente mejores. “Una aspiración y un logro moral elevados son importantes en la vida moral, junto con los principios y las virtudes morales” (Beauchamp y Childress, 1998).

Para aspirar a la excelencia profesional debe fundamentarse en una excelente comunicación interpersonal. La relación comunicativa entre dos personalidades y conciencias dentro de un entorno físico, histórico y sociocultural debe siempre aspirar, para trascender las limitaciones humanas, a lo óptimo. Los principales rasgos morales de la persona excelente son su consciencia, su sensibilidad, su optimismo realista y su capacidad de compasión durante el acompañamiento en la desventura del enfermo, en su infortunio, en su debilidad y en su fragilidad. El óptimo comunicador es además excelente en su humanidad activa, en su disposición abierta y atenta en la ayuda del Otro. En esta relación se debe tener también siempre presente la comunicación mediante el consentimiento informado del paciente, respetando siempre su intimidad, su confidencialidad, su libertad y su dignidad como persona humana.

La aspiración a la excelencia en la comunicación es la aspiración a la mejora continuada en la relación con el Otro. La excelencia es una virtud ética de primer orden al ser una actitud, un camino hacia el ideal de la perfección humana. El profesional debe aspirar a hacer lo máximo y mejor posible y a la posesión en el máximo grado, tanto las virtudes dianoéticas o intelectuales, como las éticas o morales. La búsqueda de la excelencia (*areté*) a través de la diligencia, de la corrección y del amor, no se puede obligar, pero si promover y promocionar.

La excelencia significa, como ya dijo Aristóteles, hacer bien las cosas, “*eu prattein*”, como un ingrediente fundamental del vivir bien, “*eu zen*”, es decir, de la felicidad y de la perfección. La excelencia debe ser el objetivo único y último de la actividad profesional. El hombre reflexivo, razonable, inteligente y bueno es el hombre excelente, y la búsqueda de la excelencia es y debe ser la máxima aspiración humana, y por lo tanto, también la del científico.

Tercera propuesta: prudencia

Los resultados de las investigaciones no deberían servir para defender las distintas creencias religiosas

Alonso Bedate opina que “el llegar a definir una realidad no es una tarea fácil porque normalmente estamos basados en presupuestos indefinibles de carácter personal y emocional”. Estos presupuestos son indefendibles puesto que se basan en ideas preconcebidas y distorsionadas por nuestros propios bloqueos, muchas veces y en distintos grados inconscientes. Para percibir correctamente la realidad es imprescindible el desbloqueo emocional mediante la liberación de los prejuicios, de las rutinas y hábitos mentales habituales, generalmente de carácter inflexible, dogmático y anquilosante.

Durante toda discusión abierta es necesaria una gran dosis de apertura responsable, prudencia y sosiego, además de un gran grado de renuncia a intereses partidistas. Se debe abordar este diálogo con el deseo de encontrar la gran verdad y no meramente una verdad parcial, limitada y “domesticada”, que en definitiva no es una auténtica verdad. Durante toda deliberación la mente alerta, activa, flexible e inteligente debe permanecer abierta para poder pulir y perfeccionar las propias ideas y las de los demás y para ayudar a su estructuración modificada y mejorada, e incluso rectificar a la luz de nuevos puntos de vista con la aportación de nuevos conocimientos, ideas y perspectivas.

El investigador no debe caer en la neutralidad axiológica y debe ser responsable de los resultados de sus investigaciones y de sus consecuencias.

El buen pensador debe justificar sus decisiones con fundamentos razonados, razonables y prudentes, y no parece adecuado el “forzar” de forma sesgada los hechos científicos para defender unas ideas y creencias.

El científico, está en su derecho de defender sus ideas, valores o creencias. No obstante, estos valores y creencias son indefendibles desde el punto de vista racional, puesto que se encuentran dentro del ámbito del mundo anímico, emocional, irracional, es decir del mundo del inconsciente, del mundo o vida interior, o sea, de su propia mismidad.

Cuarta propuesta: flexibilidad

Para una adecuada investigación es necesaria una mentalidad flexible, abierta y sin dogmatismos

La ciencia y los resultados científicos no tienen por qué ser dogmas de fe ni ser verdad.

El estado actual de la investigación en biomedicina, principalmente de la investigación en terapia genética, en biología molecular, en biología del desarrollo y en embriología experimental, y particularmente de investigación de la terapia celular y medicina regenerativa, obligan a reflexionar, no apodícticamente, sino en un espacio de debate abierto y propicio al planteamiento de interrogantes y dudas, a fin de promover actitudes responsables y prudentes. Dice Diego Gracia que si en ciencia las afirmaciones rotundas son siempre peligrosas, en el campo de la investigación en biomedicina, todavía no suficientemente explorados, lo son en un grado muy superior. Gracia nos invita, una vez más, a evitar los dogmatismos. En el tema concreto del embrión las emociones pueden con frecuencia a las razones. La deliberación es incompatible con el dogmatismo.

El saber científico evoluciona con el tiempo, por lo que es efímero y circunstancial. El conocimiento científico, incluyendo el biológico, no es inmutable, tiene un gran componente evolutivo y presenta una gran provisionalidad. Los conceptos científicos cambian y esto obliga a los investigadores a ser flexibles, adaptables y prudentes.

El científico si pretende seguir descubriendo, debe tener la mente abierta y estar dispuesto a efectuar cambios en cualquier momento, pues de lo contrario puede caer en el inmovilismo, en el dogmatismo y en el fundamentalismo científico y, lo que es peor, para Bedate, en posturas que no se contrastan con la realidad.

La ética no debe ser una ética inestable, inconsistente, ni variable sin fundamento; pero sí debe ser cambiante, flexible y abierta a su momento histórico y circunstancial. La ética está sujeta también a cambios evolutivos, por lo que no se puede hablar de una sola ética inmutable y que se pueda imponer a las demás.

La actual encrucijada entre ciencia, consciencia, conocimiento y ética es una constante histórica.

Quinta propuesta: ética de la responsabilidad

Es necesaria una ética de la responsabilidad, deliberativa y trascendental, basada tanto en la mismidad como en la alteridad

Es imprescindible el respeto a la siguiente regla de oro “ponte a ti mismo en el lugar del otro”. Estamos plenamente convencidos de que nunca se debe perder de vista el motor de toda actividad humana que es el respeto de la regla de oro de todos los tiempos y aceptada por prácticamente todos los seres y grupos humanos. Esta nos dice: “ponte a ti mismo en el lugar del otro”, con estas o con otras palabras. Precisamente en esta regla de oro se basa la ética de la responsabilidad, de la deliberación y de la alteridad.

La experiencia ética nace con la experiencia del Otro; según Lévinas, la experiencia ética nace cuando uno se proyecta en el prójimo, en el Otro, cuando se observa atentamente la realidad del Otro vulnerable, ser humano, y como tal, frágil en todas sus dimensiones existenciales. El Otro debe ser tratado como “mi prójimo”, como “Otro mismo”, por lo tanto, no puedo despreocuparme por sus sufrimientos y padecimientos. La experiencia ética es situarse empáticamente en el lugar del Otro, principalmente a través de la comunicación y la relación interpersonal, procurando su conocimiento, comprensión y ayuda para el logro de su propio proyecto existencial (Torralba, 1999).

El principio o punto de partida de la comunicación global y trascendente es la experiencia de la alteridad, es decir, la comprensión y vivencia del universo personal del Otro en relación con el universo que le rodea, su entorno vital, social y cultural. Uno se siente responsable ante el Otro y del Otro; no se está solo en el mundo, debiéndose moralmente a sus semejantes. En la experiencia de la alteridad se vive de forma interpersonal siendo el impulsor, el interés por el Otro; es la responsabilidad que genera solidaridad y compasión. La comunicación resulta

adecuada fundamentarla a partir de la experiencia de la alteridad. El deber de atender al Otro vulnerable es anterior al deber de alcanzar algún consenso en la comunidad moral. La ética de la alteridad me obliga al Otro, respetando su singularidad, antes de intentar conseguir un consenso racional. La experiencia ética se relaciona directamente con la mirada del Otro, con la experiencia del Otro, con la llamada del Otro. El Otro es cualquier ser humano, cercano o lejano, real o virtual, (actual o futurible, o sea, en "proyecto de posibilidad"), cualquier individuo que sufre o pueda sufrir, que padece o pueda padecer un mal, y que precisa ayuda, o pueda precisarla en un futuro más o menos lejano. El despertar de la conciencia ética tiene que ver con la llamada silenciosa, de la mirada a los ojos. Nace la experiencia ética cuando uno se siente vocacionalmente interpelado a responder reflexivamente. Ofrecer ayuda a través de la mano, es la respuesta gestual a la llamada en su contexto vital descifrado del Otro vulnerable. Esta llamada del Otro vulnerable es anterior al ejercicio de mi libertad. El desarrollo de la libertad humana debe tener en cuenta esta llamada, debe ser una libertad responsable. Recibir al Otro, es cuestionar mi libertad. El ejercicio de la libertad profesional, científica e investigadora debe desarrollarse en el marco de una responsabilidad global con el Otro. Lévinas dice que el Otro me llama, y me llama a través de su rostro. No puedo esquivar su mirada interpelante, no puedo bajar la mirada como si nada pasara. El rostro tiene un valor semántico decisivo, que me dice que me necesita y que no puedo desentenderme. Es muy importante descifrar el sentido oculto de una mirada: "el rostro habla". Uno mismo tiene que abrirse a la exterioridad de sí mismo y disponerse a escuchar. Para E. Lévinas, el rostro del Otro vulnerable es una llamada al corazón y constituye el barómetro de mi conciencia ética, pues "el rostro me recuerda mis obligaciones y me juzga". La experiencia de la responsabilidad está íntimamente asociada a la experiencia de la llamada y de la recepción. Sólo se puede hablar de libertad auténtica en el marco de una responsabilidad global ilimitada. El Otro deja de ser un extraño moral, para convertirse en un prójimo, en un cómplice moral. Esta conversión es la fraternidad. En el encuentro con el Otro hay una relación asimétrica, que para no vulnerar su libertad ni su autonomía moral, se debe intentar reconvertir mediante el diálogo ético pluridimensional y la deliberación singular y oportuna, en una relación con la máxima simetría u horizontalidad posibles.

El ser humano es un ser abierto radicalmente a los otros: el procurar ser, se funda en el ser con, es un estar responsablemente en la realidad de su entorno inmediato o virtual. E. Lévinas afirma que "la humanidad es el hecho de sufrir por el Otro y, hasta en su propio sufrimiento, sufrir por el sufrimiento que mi sufrimiento impone en el Otro". Según Lévinas, la ética debe ocupar el lugar de la filosofía primera. La ética es, desde su perspectiva, anterior a la metafísica y debe convertirse en un punto de partida de cualquier especulación sobre el ser humano. La experiencia de la responsabilidad está íntimamente asociada a la experiencia de la comunicación, de la llamada y de la recepción y acogida del Otro, pero también de la experiencia ética del respeto y cuidado, que requiere el cultivo de determinadas virtudes, de hábitos personales y profesionales (Torralba, 1999). Sólo se puede hablar de libertad auténtica en el marco de una responsabilidad global ilimitada (Torralba, 1999).

La toma de decisiones responsables y prudenciales se debe realizar tras la deliberación concreta y singular, efectiva y oportuna, sopesando los pros y contras de cualquier intervención en el marco de la relación clínica (incluida la investigadora) y del diálogo ético pluridimensional.

La ética del siglo XXI debe trascender las distintas aportaciones de las éticas tradicionales anteriores. No se trata de despreciar ni olvidar la ayuda y contribución de las éticas heterónomas, incluidas las teónomas, ni las deontológicas, basadas en el deber por el deber kantiano, ni las de las éticas teleológicas basadas en los fines (*télos: fin*), ni las éticas procedimentales, ni las éticas liberales, que promueven la "neutralidad axiológica", cuyo único y máximo valor es la autonomía individual, ni tampoco en las éticas de la virtud.

Ante el nuevo siglo, ya en las postrimerías del siglo XX, ha surgido la "*Bioética*", que no deja de ser un tipo de ética de la responsabilidad, y que ha derivado últimamente en su concepción de "*Ética o Bioética Global*".

Es necesaria una ética, una Bioética Global, enmarcada en una comunidad ideal, compleja, relacionada con actitudes de tolerancia, fraternidad, solidaridad y de reconocimiento del pluralismo. La humanidad es producto de la relación y no de la uniformización. La unidad supone y necesita de lo diverso porque es producto de la relación, y aunque esta complejidad nos revela y nos muestra las incertidumbres, se pretende su comprensión y superación con interdisciplinariedad y con la percepción de los problemas desde las distintas y múltiples

perspectivas, intentando abarcar la realidad poliédrica y los conocimientos polimórficos, con una actitud ética responsable y realizable.

Hay que huir de la mentalidad dilemática o “decisionista”, evitando la elección entre dos únicas alternativas, puesto que la elección o decisión no debe realizarse únicamente entre dos alternativas o posiciones, considerando que sólo una solución es la razonable. Se debe evitar esta mentalidad tecnocrática y dilemática y huir de los criterios meramente pragmático-utilitarios y de inmediatez, y plantearnos que la realidad es inabarcable, y siempre nos supera. Puesto que no hay pensamiento humano que sea capaz de abarcar toda la realidad que se nos presenta siempre delante de nosotros y se nos impone, exigiéndonos respuesta, debemos abordar esta realidad con una mentalidad no dilemática, sino problemática, investigando las posibles soluciones de esta realidad compleja, desde la deliberación, ponderación y prudencia (Alarcos, 2006).

La investigación en biomedicina nos plantea una nueva situación, que debe plantearse desde esta mentalidad problemática y no dilemática, ni desde una actitud decisionista, ni impositiva, ni meramente utilitarista.

Además del enfoque mencionado, también percibo una necesidad ética, incluso por higiene mental, de concebir los resultados de los descubrimientos de toda investigación, como la suma de aportaciones individuales, pero dentro de un universo científico integrado o interconectado como en una gran red de sabiduría humana que ayude al “hombre” a realizar su proyecto vital, “el proyecto del ser humano” y a seguir caminando por la senda de nuestro universo. En este sendero deben prevalecer los avances de la ciencia en beneficio de todos los seres afectados, tanto humanos como no humanos. Las investigaciones se deben realizar con honradez y buena fe, procurando siempre aportar todo lo que se pueda, evitando tanto caer en el fraude, como en la usurpación, pero también en el “vedetismo”, el antropocentrismo “nominal”, las marginaciones y las exclusiones profesionales. Es decir el científico ante todo debe ser un científico honesto, aparte de responsable. La ciencia “saludable” debe verse como un proyecto común, sin exclusiones, batallas de ambiciones personales, respetando siempre a los distintos científicos y a sus diferentes y asimétricas aportaciones individuales. La competitividad insana y negativa en el campo científico debe estar relegada en el olvido.

Propongo una nueva ética de la responsabilidad, una ética global y de respeto y agradecimiento a todos los científicos, filósofos y pensadores, esforzados por encontrar respuestas a nuestras eternas dudas desde los inicios de los tiempos, en un gran hermanamiento y agradecimiento mutuo y fraternal. Lo importante no es conseguir la adjudicación de la paternidad de un descubrimiento, sino la participación o incluso, el intento de participación en la tarea interminable de búsqueda de un conocimiento que nos ayude en el proceso de crecimiento y en el proyecto de vida del Hombre.

La profunda admiración que nos causan los esfuerzos realizados por todos y cada uno de los pensadores e investigadores en la dirección o direcciones que nos ayuden a avanzar en la trascendencia de nuestra condición humana, nos obliga al máximo respeto por las distintas aportaciones, tanto orales como escritas. Tanto esta agradecida admiración como el respeto debido nos obliga a evitar investigaciones fraudulentas, fútiles y peligrosas; también nos obliga a no realizar plagios, ni rechazar ni despreciar las investigaciones realizadas, y a evitar las críticas tanto destructivas, como beligerantes y negativas, así como los enfrentamientos dogmáticos, irreflexivos e irrazonables, que no aportan nada y lo único que consiguen son divisiones, desacuerdos y exclusiones. Todo ello no implica que no se deba ser capaz de realizar una autocrítica cuando sea necesaria, así como colaborar en una labor de crítica constructiva de lo que no nos parezca acertado.

Sexta propuesta: deliberación prudencial

La deliberación prudencial es un método indispensable para la resolución de los conflictos generados por la investigación biomédica en nuestra sociedad plural actual

El pluralismo de nuestra sociedad actual y la multiplicidad de situaciones muy complejas que genera la investigación biomédica, obligan a una resolución de los conflictos a través de la deliberación multidisciplinaria y de la prudencia, es decir de la deliberación prudencial. Con la deliberación prudencial y respetuosa con los valores implicados, se trata de considerar atenta y detenidamente los pros y los contras de los múltiples motivos de una decisión, antes de

adoptarla, y la razón o sinrazón de los votos antes de emitirlos. Para Aristóteles la deliberación se trata de un proceso "racional", de tipo inductivo de análisis de los argumentos o razones que se aducen a favor y en contra de problemas, conflictos concretos y asuntos que son objeto de opiniones encontradas. No se puede deliberar sobre los valores, las convicciones y las creencias ni tampoco sobre los principios morales, sobre normas absolutas y sin excepción, ni sobre lo que no depende de nosotros, es decir lo puramente azaroso, ni de juicios sintéticos si son ciertos. En opinión de Gracia se delibera sobre los juicios de experiencia, sobre los juicios concretos. La deliberación se realiza aportando argumentos, para poder llegar a acuerdos y tomar una decisión, que aunque no sea completamente cierta, si sea "prudente". La prudencia es la toma de decisiones racionales en condiciones de incertidumbre. Por eso, las decisiones o juicios prudenciales son siempre rectificables (Gracia, 2001).

Como dice Alarcos, la indeterminación del mundo es la que obliga a actuar con prudencia. Una nota fundamental en toda deliberación es que se delibera sobre cosas sobre las que hay opiniones distintas. Si todas las opiniones coinciden y no hay discrepancias, ni desacuerdos, la deliberación carece de sentido, es imposible e inútil. Siempre se delibera sobre lo realizable y lo opinable, es decir, aquello que tiene razones en pro y en contra; sobre lo que es de una manera, pero puede ser de otra. Alarcos escribe, siguiendo a Aristóteles, que: "la deliberación es lo propio del hombre prudente, y es una constante de la relación del hombre con el mundo (…) se hace más necesaria cuanto mayor es nuestra ignorancia o cuanta mayor conciencia tenemos de su mayor complejidad. Quien delibera es consciente de su limitación y del enriquecimiento que produce la multiplicación de enfoques y perspectivas. Un hecho es siempre más rico que cualquier perspectiva. Los seres humanos no podemos agotar la realidad de nada, y eso es lo que justifica la multiplicación de perspectivas (…). El peligro nunca está en la multiplicación de perspectivas sino precisamente en lo contrario, en su limitación (…), lo cual genera necesariamente un empobrecimiento del enfoque. La riqueza del hecho concreto siempre nos supera, razón por la cual los juicios éticos no pueden ser nunca ciertos o inciertos sino probables, ni verdaderos o falsos sino prudentes. La deliberación exige cierta humildad intelectual. Lo contrario es la soberbia intelectual, propia de quien absolutiza la propia perspectiva, hasta el punto de considerarla la única válida y creerse en la obligación de imponérsela a los demás, incluso por la fuerza". Sigue diciendo Alarcos, que aunque la deliberación es únicamente aproximativa, y no logra certezas infalibles y no exime del posible fracaso, es el camino más acertado y prudente, que el de quienes se sitúan en posiciones inmutables y extremas. El paradigma de una bioética global presenta la deliberación como elemento metodológico-epistémico constitutivo, que ha de ser incorporado para el reencuentro entre las diferentes éticas de todos los tiempos (Alarcos, 2006).

Diego Gracia establece una serie de fases del procedimiento deliberativo, que son:

1º Identificación de un "problema"

2º Análisis de los hechos del caso

3º Identificación de los valores implicados

4º Identificación del conflicto de valores fundamental

5º Deliberación sobre los cursos de acción posibles

6º Deliberación sobre el curso de acción óptimo

7º Deliberación sobre los valores implicados en el curso de acción óptimo

8º Toma de decisión final

9º Revisión de la legalidad de la decisión tomada

En definitiva, la deliberación se caracteriza por dos aspectos: el primero por ser un procedimiento intelectual y el segundo por tomar decisiones razonables y prudentes (Huguet, 2004).

Los Comités de Ética son espacios apropiados para una deliberación ética adecuada, aunque el diálogo deliberativo debe extralimitarse a este entorno específico y debe adentrarse en una sociedad previa y adecuadamente informada, para poder resolver entre todos los interrogantes que se aparecen ante nosotros.

Uno de los más firmes defensores de una ética de la deliberación es el profesor Diego Gracia Guillén que propone una ética de la responsabilidad, global, discursiva y deliberativa, donde debe emplearse la razón dialógica e intersubjetiva. El diálogo ideal consiste en la participación en condiciones de simetría de todos los afectados por la norma, debiéndose incluir, de algún modo, los afectados virtuales o futuribles de las nuevas generaciones (Gracia, 2001).

Apel cree que ante los desafíos universales de la técnica sólo cabe responder con una ética universal. El progreso técnico siempre va por delante del progreso moral, por lo que es precisa una "macroética" que aborde a la "macrotécnica" (Blanco, 2007).

Estos momentos cambiantes generan incertidumbres, pero tenemos que saber vivir en estas incertidumbres y trascenderlas. Ante las incertidumbres la salida adecuada y prudente es la del diálogo y la de la deliberación social.

Según Bedate no todas las acciones tienen el mismo valor. Hay que establecer una jerarquización de valores. Nunca se podrá conculcar la dignidad individual humana aunque se vaya a obtener un beneficio por grande que sea. La ponderación hay que establecerla en un diálogo abierto sin estrategias preconcebidas que arruinen ese diálogo (Bedate, 2002).

Séptima propuesta: ética global

La ética del siglo XXI debe ser una ética global e integradora

Para trascender el pluralismo axiológico, en un mundo progresivamente secularizado, desacralizado y globalizado, es imprescindible encontrar las bases de una ética fundamental compartida de fraternidad universal.

La ética del siglo XXI, debe ser una Bioética global, integradora, es decir una ética integral e integrada, en la que en una interrelación abierta al cambio y al futuro, estén integradas la ética de la alteridad, la ética de la responsabilidad y la ética de la deliberación. Estas tres éticas serían los tres grandes ejes para la incorporación de todo lo aportado por todas las otras éticas defendidas por grandes pensadores, filósofos y eticistas.

Se deberían aplicar en la investigación biotecnológica y biomédica las tres éticas mencionadas para avanzar en el futuro con una fundamentación sólida, segura y respetuosa, teniendo en cuenta las advertencias sobre los riegos inherentes a todo desarrollo formuladas por grandes filósofos de la ciencia y de la investigación como Jonas.

Octava propuesta: trascendencia

El investigador debe pretender e intentar trascender las limitaciones tanto heredadas como adquiridas y conseguir una mejor calidad de vida y así para poder alcanzar un proyecto vital óptimo

Podemos decir que todo ser humano particular y singular tiene un proyecto de vida, pero también creo que el ser humano en general, como conjunto único, tiene un proyecto vital propio.

Para obtener nuestros objetivos principales, que consisten en vivir, en aprender de la vida, en mejorar nuestra vida y en la consecución de una vida plena, es importante cuidar de nuestro estado de salud de forma integral, en el que se incluyan todas las esferas, tanto la biológica, como la psíquica, y la social, pero sin perder en ningún momento nuestra esencia como humanos.

Novena propuesta: búsqueda

El ser humano debe buscar permanentemente la verdad y la sabiduría

Saber que no se sabe es ya algo positivo. Según Sócrates, en ello está el principio de la sabiduría, aunque la sabiduría humana es siempre por definición, imperfecta. Por eso Sócrates no se consideró nunca sabio, prerrogativa a la postre divina, sino sólo amigo de la sabiduría, filo-sofo. Lo cual no está exento de riesgos. Sigue Gracia: "Poner en duda las ideas recibidas y

someter a examen conceptos que se consideran intocables, es cuando menos arriesgado. A Sócrates, de hecho, le costó la vida (Gracia, 2004)".

Décima propuesta: consenso

Es preferible que el investigador utilice los métodos biotecnológicos éticamente consensuados

Los avances tecnológicos y científicos siempre deben utilizarse a través de la deliberación y siguiendo los consensos éticos tanto nacionales como internacionales. Siempre se deberían priorizar las apuestas por la biotecnología fiable, prudente, responsable y segura, que no implique problemas ni éticos ni de conciencia.

Como epílogo, se puede concluir, como dice Gracia, que casi todas las éticas modernas son éticas de autonomía, pero no todas son éticas de la responsabilidad, y dentro de éstas no todas son éticas de la deliberación. Las éticas de la responsabilidad atienden a principios, pero sobre todo atienden a la realidad. No quieren ser abstractas, rígidas e impositivas, como las éticas de la convicción. Las éticas de la responsabilidad tienen en cuenta ciertos principios esenciales, pero a la vez ponderan las consecuencias reales que va a tener cada decisión. La responsabilidad se refiere siempre al futuro, implica una previsión de las consecuencias de nuestros actos (Gracia, 2004).

La deliberación no es un simple diálogo, ni pretende necesariamente un consenso, sino que es un procedimiento técnico, racional y práctico que permite ponderar los distintos argumentos y perspectivas, para poder tomar decisiones razonables y prudentes en condiciones de incertidumbre (Gracia, 2001).

Zubiri analiza la verdad propia de la ciencia, que es la de la razón, y dice que es una verdad de verificación y que "verificar es ir verificando". Esta verificación es siempre lógica e histórica y nos permite seguir buscando en la realidad, sin llegar nunca a una adecuación absoluta. La historia de la ciencia y la misma ciencia, es un continuo inquirir e indagar en la realidad, un continuo movimiento que nos acerca a la verdad, pero sin llegar nunca a conseguirla en su totalidad. Y en este camino, en esta disposición, vamos comprendiendo la realidad (Zubiri, 2005).

El auténtico y correcto camino, no es el de la coacción ni el de la prohibición, sino que es el de la promoción y el de la educación de la autonomía responsable.

CONCLUSIONES

1. En la terapia celular y medicina regenerativa, la utilización de las células troncales adultas evita los problemas éticos de las células troncales embrionarias, pero existe por el contrario una menor capacidad de diferenciación, una mayor dificultad para la obtención celular en cantidad suficiente, y la pérdida progresiva en cultivo de su capacidad de multiplicación.

2. Uno de los mayores logros conseguidos en la terapia celular y medicina regenerativa, ha sido la obtención de células troncales pluripotentes inducidas con el uso de factores de transcripción, obteniéndose células con una capacidad de diferenciación similar a la de las células troncales embionarias, sin provocar rechazo inmune. La bioseguridad es un tema prioritario inmediato y de futuro en la terapia celular pero intentando no limitar o por lo menos no bloquear su actividad terapéutica.

3. Un asunto importante en la terapia celular y medicina regenerativa es la garantía de viabilidad, de funcionalidad y de interrelacionalidad, tanto en el ámbito intercelular, como en el del microentorno celular.

4. En la terapia celular y medicina regenerativa es básico tener en cuenta a las células utilizadas pero también a los factores involucrados, a la epigenética y a la interrelación entre todos estos elementos en un entorno sumamente estructurado e interrrelacionado.

5. Las células troncales tienen múltiples aplicaciones en la terapia celular y medicina regenerativa. El cultivo de las células troncales pluripotentes puede dar lugar a numerosas células y tejidos capaces de ser utilizados en la identificación de pruebas y dianas terapéuticas, en las pruebas de toxicidad, en el estudio de la diferenciación celular, en la comprensión, prevención y tratamiento de los defectos congénitos o hereditarios (junto con la terapia génica), en la terapia celular y medicina regenerativa de numerosas patologías y en la investigación básica.

6. Actualmente existen múltiples líneas de trabajo en las que la ingeniería tisular y la terapia celular y la medicina regenerativa participan en el diseño y estructuración funcional de órganos, aunque se deben superar grandes y numerosos problemas.

7. En España existe una importante actividad investigadora dentro del marco de la Ley de Investigación Biomédica. La constitución de la Subdirección General de Investigación en TC y MR y el Banco Nacional de Líneas Celulares, y la puesta en marcha en el año 2006 de la Red Española de Terapia Celular, cuyo fin es promover la investigación traslacional y transnacional y su aplicación terapéutica, han favorecido de forma importante la investigación dentro de una estructura en red.

8. El investigador debe adquirir un compromiso de verdad, sabiduría y excelencia, pero también de responsabilidad. Para una adecuada investigación es necesaria una mentalidad flexible, abierta y sin dogmatismos, teniendo siempre en cuenta que los resultados de las investigaciones no deberían servir para defender las distintas posiciones, ideas y creencias, sino al ser humano en particular y en general.

9. Las nuevas investigaciones en Ciencias Biomédicas y Ciencias de la Salud suscitan incertidumbres éticas y jurídicas, por lo que se requiere tanto equilibrio como prudencia, ya que se trata de investigaciones que afectan o pueden afectar a la identidad, la integridad y la dignidad, es decir, a la propia “mismidad” y esencia del ser humano.

10. El investigador debe intentar utilizar siempre los distintos métodos científicos, biotecnológicos y éticos de forma consensuada.

11. Es importante deliberar sobre el Proyecto Genoma Humano, las técnicas de reproducción asistida, el desarrollo embrionario, el estatuto biológico, ontológico, ético y jurídico del embrión para poder comprender a éste desde todas las perspectivas como sujeto de investigación. También hay que deliberar sobre la clonación, tanto reproductiva como terapéutica.

12. La ética del siglo XXI deberá ser una ética de la responsabilidad, deliberativa y trascendental, basada en una ética democrática, participativa, global e integradora, pero también fundamentada tanto en la mismidad como en la alteridad de las personas. La deliberación prudencial es un método indispensable para la resolución de los conflictos éticos generados por la investigación biomédica.

13. Actualmente y más que nunca es necesario el desarrollo de la bioética, tender un puente de relación entre el mundo científco y el mundo de las humanidades.

6. BIBLIOGRAFÍA

6. BIBLIOGRAFÍA

Aasen T, Raya A, Barrero MJ, Garreta E, Consiglio A, Gonzalez F, Vassena R, Bilić J, Pekarik V, Tiscornia G, Edel M, Boué S, Izpisúa Belmonte JC. Efficient and rapid generation of induced pluripotent stem cells from human keratinocytes. *Nat Biotechnol.* 26:1276-84, 2008.

Abel FA, Busquets E, Camacho JA, Cambra FJ, Cusí V, Ferrer P, Gabaldón S, Nogués RM, Román B, Terribas N. Consideraciones sobre el embrión humano. *Bioètica & debat.* 15:1-12, 2009.

Abellán F. Embryonal genetic diagnosis and reproductive freedom in assisted procreation. *Rev Derecho Genoma Hum.* 25:21-53, 2006.

Alaiti MA, Ishikawa M, Costa MA. Bone marrow and circulating stem/progenitor cells for regenerative cardiovascular therapy. *Translational Research*. 156:112-129, 2007.

Alarcos Martínez FJ. La bioética global: un paradigma para el reencuentro entre las éticas del siglo XXI. Facultad de Teología de Granada, 2006.

Alipio Z, Liao W, Roemer EJ, Waner M, Fink LM, Ward DC, Ma Y. Reversal of hyperglycemia in diabetic mouse models using induced-pluripotent stem (iPS)-derived pancreatic beta-like cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 107:13426-31, 2010.

Allameh A, Kazemnejad S. Safety evaluation of stem cells used for clinical cell therapy in chronic liver diseases; with emphasize on biochemical markers. *Clin Biochem*. 45:385-96, 2012.

Alvarez-Dolado M, Pardal R, Garcia-Verdugo JM, Fike JR, Lee HO, Pfeffer K, Lois C, Morrison SJ, Alvarez-Buylla A. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature*. 425:968-73, 2003.

Ambrosi DJ, Tanasijevic B, Kaur A, Obergfell C, O'Neill RJ, Krueger W, Rasmussen TP. Genome-wide reprogramming in hybrids of somatic cells and embryonic stem cells. *Stem Cells*. 25:1104-13, 2007.

Andressen C. Neural stem cells: from neurobiology to clinical applications. *Curr Pharm Biotechnol.* 14:20-8, 2013.

Anversa P, Leri A, Rota M, Hosoda T, Bearzi C, Urbanek K, Kajstura J, Bolli R. Concise review: stem cells, myocardial regeneration, and methodological artifacts. *Stem Cells*. 25:589-601, 2007.

Asahina K. Hepatic stellate cell progenitor cells. *J Gastroenterol Hepatol*. 27:80-4, 2012.

Asgari S, Pournasr B, Salekdeh GH, Ghodsizadeh A, Ott M, Baharvand H. Induced pluripotent stem cells: a new era for hepatology. *J Hepatol*. 53:738-51, 2010.

Astradsson A, Cooper O, Vinuela A, Isacson O. Recent advances in cell-based therapy for Parkinson disease. *Neosurg Focus*. 24:E6, 2008.

Atala A. Bioengineered tissues for urogenital repair in children. *Pediatr Res*. 63:569-75, 2008.

Aznar J. Alternativas para la obtención de células troncales de tipo embrionario sin que se requiera la destrucción del embrión que las dona. <http://www.observatoriobioetica.com/presentaciones/alternativas_celulas_troncales_2.pdf> [Consulta: 23 mayo 2013].

Aznar J. Estatuto biológico del embrión humano. 2010. <http://www.observatoriobioetica.com/presentaciones/estatuto_biologico.pdf**>** [Consulta: 23 mayo 2013].

Back SA, Tuohy TM, Chen H, Wallingford N, Craig A, Struve J, Luo NL, Banine F, Liu Y, Chang A, Trapp BD, Bebo BF Jr, Rao MS, Sherman LS. Hyaluronan accumulates in demyelinated lesions and inhibits oligodendrocyte progenitor maturation. *Nat Med*. 11:966-72, 2005.

Bai L, Hecker J, Kerstetter A, Miller RH. Myelin repair and functional recovery mediated by neural cell transplantation in a mouse model ofmultiple sclerosis. *Neurosci Bull*. 29:239-50, 2013.

Bai X, Yan Y, Coleman M, Wu G, Rabinovich B, Seidensticker M, Alt E. Tracking long-term survival of intramyocardially delivered human adipose tissue-derived stem cells using bioluminescence imaging. Mol Imaging *Biol*. 13 :633-45, 2011.

Banas A, Teratani T, Yamamoto Y, Tokuhara M, Takeshita F, Quinn G, Okochi H, Ochiya T. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a source of human hepatocytes. *Hepatology*. 46:219-28, 2007.

Barkho BZ, Zhao X. Adult neural stem cells: response to stroke injury and potential for therapeutic applications. *Curr Stem Cell Res Ther.* 6:327-38, 2011.

Bartek J, Lukas J, Bartkova J. Perspective: defects in cell cycle control and cancer. *J Pathol*. 187:95-9, 1999.

Battah F, De Kock J, Vanhaecke T, Rogiers V. Current status of human adipose-derived stem cells: differentiation into hepatocyte-like cells. *Scientific World Journal*. 11:1568-81, 2011.

Baxter MA, Rowe C, Alder J, Harrison S, Hanley KP, Parque BK, Kitteringham NR, Goldring CE, Hanley NA. Generating hepatic cell lineages from pluripotent stem cells for drug toxicity screening *Stem Cell Res*. 5:4-22, 2010.

Bayart E, Cohen-Haguenauer O. Technological overview of iPS Induction from human adult somatic cells. *Curr Gene Ther*. 13:73-92, 2013.

Baylis F. Animal eggs for stem cell research: a path not worth taking. *Am J Bioeth*. 8:18-32, 2008.

Beauchamp TL, Childress JF. Virtudes e ideales en la vida profesional: Excelencia moral. En: Principios de Ética Biomédica. Masson S.A., Barcelona, pp. 472-473, 1998.

Bedate CA. Hay que revisar sin miedo la terminología científica. Elescepticodigital boletín oara ek avance de la ciencia y el pensamiento crítico. <http://digital.el-esceptico.org/leer.php?id=1692&autor=590&tema=10> [Consulta: 23 mayo 2013].

Bedate CA. La clonación y el estatuto ético del embrión humano. <http://www.uprb.edu/milenio/Milenio2003/9Clonacion03.pdf> [Consulta: 23 mayo 2013].

Bedate CA. Una medicina reparativa: Terapia Genética y Celular. Ciencia y ética. 2000 <http://www.iglesiaviva.org/215/215-12-ALONSO.pdf**>** [Consulta: 23 mayo 2013].

Bedate CA, Cefalo RC. The zygote: to be or not be a person. *J Med Philos*. 14:641-5, 1989.

Beltrami AP, Cesselli D, Beltrami CA. Stem cell senescence and regenerative paradigms. *Clin Pharmacol Ther*. 91:21-9, 2012.

Bergmann A, Steller H. Apoptosis, Stem Cells, and Tissue Regeneration. *Sci Signal*. 3: re8, 2010.

Best DH, Coleman WB. Activation and regulation of reserve liver progenitor cells. *Vitam Horm*. 87:93-109, 2011.

Bird TG, Lorenzini S, Forbes SJ. Activation of stem cells in hepatic diseases. *Cell Tissue Res*. 331:283-300, 2008.

Bjornson CR,Rietze RL, Reynolds BA, Magli MC, Vescovi AL. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science.* 283:534-7, 1999.

Blanco Mercadé A. Apuntes de Bioética Fundamental. Ed. Antonio Blanco Mercadé, ablame@ono.com, 2007. < [Consulta: 21 junio 2010].

Blin G, Nury D, Stefanovic S, Neri T, Guillevic O, Brinon B, Bellamy V, Rücker-Martin C, Barbry P, Bel A, Bruneval P, Cowan C, Pouly J, Mitalipov S, Gouadon E, Binder P, Hagège A, Desnos M, Renaud JF, Menasché P, Pucéat M. A purified population of multipotent cardiovascular progenitors derived from primate pluripotent stem cells engrafts in postmyocardial infarcted nonhuman primates. *J Ciin Invest.* 120:1125-1139, 2010.

Bobbert M. Ethical questions concerning research on human embryos, embryonic stem cells and chimeras. *Biotechnol J.* 1:1352-69, 2006.

Boladeras M. Ética de la ciencia y sus aplicaciones tecnológicas. *Ágora.* 2:131-148, 2005.

Boladeras M. Vida, vida humana, vida digna. *Logos*. 40: 91-116, 2007.

Bongso A, Fong CY, Gauthaman K. Taking stem cells to the linic: Major challenges. *J Cell Biochem*. 105:1352-60, 2008.

Booth C, Soker T, Baptista P, Ross CL, Soker S, Farooq U, Stratta RJ, Orlando G. Liver bioengineering: Current status and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 18:6926-34, 2012.

Boyer H, Cohen SN. Genetics and Genomics Timeline. Genome News Network. <http://www.genomenewsnetwork.org/resources/timeline/1973_Boyer.php> [Consulta: 23 mayo 2013].

Brockes JP, Kumar A. Appendage regeneration in adult vertebrates and implications for regenerative medicine. *Science*. 310:1919-23, 2005.

Buira E, BusquetsJM, Coll O, Marina S, Roca E, Tur R. Técnicas de reproducción asistida y VIH. Comisión Asesora sobre técnicas de reproducción humana asistida en Cataluña. <http://www.pcb.ub.edu/bioeticaidret/archivos/pdf/cbc/Tecnicas&VIH.pdf> [Consulta 26 mayo 2013].

Burra P, Bizzaro D, Ciccocioppo R, Marra F, Piscaglia AC, Porretti L, Gasbarrini A, Russo FP. Therapeutic application of stem cells in gastroenterology: an up-date. *World J Gastroenterol*. 17:3870-80, 2011.

Byrne JA. Generation of isogenic pluripotent stem cells. *Hum Mol Genet*. 17:R37-41, 2008.

Byrne JA, Pedersen DA, Clepper LL, Nelson M, Sanger WG, Gokhale S, Wolf DP, Mitalipov SM. Producing primate embryonic stem cells by somatic cell nuclear transfer. *Nature*. 450:497-502, 2007.

Camporesi S, Bortolotti L. Reproductive cloning in humans and therapeutic cloning in primates: is the ethical debate catching up with the recent scientific advances? *J Med Ethics*. 34:e15, 2008.

Cantz T, Manns MP, Ott M. Stem cells in liver regeneration and therapy. *Cell Tissue Res*. 331:271-82, 2008.

Carbone M, Lerut J, Neuberger J. How regenerative medicine and tissue engineering may complement the available armamentarium in gastroenterology?. *World J Gastroenterol*. 18:6908-17, 2012.

Casado M. Hacia una concepción de la bioética apta para el siglo XXI. 2001. En:http://www.icf.uab.es/icbdigital/pdf/boletines/icb3701.pdf.

Casado M. En torno a células madre, pre-embriones y pseufo-embriones: el impacto normativo de los Documentos del Observatorio de Bioética y Derecho de la UB. *Revista de Bioética y Derecho.* 19, 2010.<http://www.bioeticayderecho.ub.es><http://www.ub.edu/fildt/revista/RByD19_art-casado.htm> [Consulta: 26 mayo 2013].

Centro en Red de Medicina Regenerativa y Terapia Celular de Castilla y León 2007-2010. <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/invesalud/centro-red-medicina-regenerativa-terapia-celular-castilla-l> [Consulta: 23 mayo 2013].

Chen HF, Kuo HC, Chien CL, Shun CT, Yao YL, Ip PL, Chuang CY, Wang CC, Yang YS, Ho HN. Derivation, characterization and differentiation of human embryonic stem cells: comparing serum-containing versus serum-free media and evidence of germ cell differentiation. *Hum Reprod*. 22:567-77, 2007.

Chiu AY and Rao MS. Cell-based therapy for neural disorders Anticipating challenges. *Neurotherapeutics*. 8:744-752, 2011.

Choi SS, Diehl AM. Epithelial-to-mesenchymal transitions in the liver. *Hepatology*. 50:2007-13, 2009.

Christ B, Pelz S. Implication of hepatic stem cells in functional liver repopulation. *Cytometry A.* 83:90-102, 2013.

Chun YS, Chaudhari P, Jang YY. Applications of patient-specific induced pluripotent stem cells; focused on disease modeling, drug screening and therapeutic potentials for liver disease. *Int J Biol Sci.* 6:796-805, 2010.

Chung Y, Klimanskaya I, Becker S, Marh J, Lu SJ, Johnson J, Meisner L, Lanza R. Embryonic and extraembryonic stem cell lines derived from single mouse blastomeres. *Nature*. 439:216-9, 2006.

Chung Y, Bishop CE, Treff NR, Walker SJ, Sandler VM, Becker S, Klimanskaya I, Wun WS, Dunn R, Hall RM, Su J, Lu SJ, Maserati M, Choi YH, Scott R,Atala A, Dittman R, Lanza R. Reprogramming of human somatic cells using human and animal oocytes. *Cloning Stem Cells*. 11:213-23, 2009.

Cibelli JB, Grant KA, Chapman KB, Cunniff K, Worst T, Green HL, Walker SJ, Gutin PH, Vilner L, Tabar V, Dominko T, Kane J, Wettstein PJ, Lanza RP,Studer L, Vrana KE, West MD. Parthenogenetic stem cells in nonhuman primates. *Science*. 295:819, 2002.

Cibelli JB, Kiessling AA, Cunniff K, Richards C, Lanza RP, West MD. Somatic cell nuclear transfer in humans: pronuclear and early embryonic development. *J Regener Med.* 2:25-31, 2001.

Clark AT, Bodnar MS, Fox M, Rodriquez RT, Abeyta MJ, Firpo MT, Pera RAR Spontaneous differentiation of germ cells from human embryonic stem cells *in vitro*. *Hum Mol Genet*. 13:727-39, 2004.

Clarke RB, Anderson E, Howell A, Potten CS. Regulation of human breast epithelial stem cells. *Cell Prolif*. 36:45-58, 2003.

Cohen CB. Human embryo research: respecting what we destroy? *Hastings Cent Rep*. 31:4-5, 2001.

Cohen CB, Brandhorst B, Nagy A, Leader A, Dickens B, Isasi RM, Evans D, Knoppers BM. The use of fresh embryos in stem cell research: ethical and policy issues. *Cell Stem Cell*. 2:416-21, 2008.

Cohen JA. Mesenchymal stem cell transplantation in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. pii: S0022-510X(12)00633-8, 2013.

Condic ML. Alternative sources of pluripotent stem cells: altered nuclear transfer. *Cell Prolif*. 41:7-19, 2008.

Consenso de Hinxton. Consensus Statement: Science, Ethics and Policy Challenges of Pluripotent Stem Cell-Derived Gametes, 2008.
<http://www.hinxtongroup.org/Consensus_HG08_FINAL.pdf> [Consulta: 23 mayo 2013].

Copeland WC. Los defectos en mitocondrial replicación del ADN y la enfermedad humana. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 47:64-74, 2012.

Cowan CA, Atienza J, Melton DA, Eggan K. Nuclear reprogramming of somatic cells after fusion with human embryonic stem cells. *Science*. 309:1369-73, 2005.

Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelso C, Holtas S, van Roon-Mom WM,Björk-Eriksson T, Nordborg C, Frisén J, Dragunow M, Faull RL, Eriksson PS. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science*. 315:1243-9, 2007.

Dan YY. Clinical uses of liver stem cells. *Methods Mol Biol.* 826:11-23, 2012.

Darwiche H, Petersen BE. Biology of the adult hepatic progenitor cell: "ghosts in the machine". *Prog Mol Biol Transl Sci*. 97:229-49, 2010.

Dawson A, Griesinger G, Diedrich K. Screening oocytes by polar body biopsy. *Reprod Biomed Online.* 13:104-9, 2006.

Decreto 108/2002, de 12 de septiembre, por el que establece el régimen jurídico de los Comités de Ética Asistencial y se crea la Comisión de Bioética de Castilla y León. BOCyL nº 181 de 18-9-2002, página 12121.
<http://www.salud.jcyl.es/sanidad/cm/institucion/tkContent?pgseed=1271152699267&idContent=30639&locale=es_ES&textOnly=false>**.** [Consulta: 23 mayo 2013].

Delcroix GJ, Schiller PC, Benoit JP, Montro-Menei CM. Adult cell therapy for brain neuronal damages and the role of tissue engineering. *Biomaterials.* 231:2105-20, 2010.

De Wert G, Berghmans RLP, Boer GJ, Andensen S, Brambati B, Carvalho AS, Dierickx K, Elliston S, Nunez P, Osswald W and Vicari M. Ethical guidance on human embryonic and fetal tissue transplantation: A European overview. *Med Health Care Philos.* 5:79-90, 2002.

De Wert GM, Dondorp WJ, Knoppers BM. Preconception care and genetic risk: ethical issues. J Community Genet. 3:221-8, 2012.

De Wert G, Liebaers I, Van de Velde H. The future revolution of preimplantation genetic diagnosis/human leukocyte antigen testing: ethical reflections. *Stem Cells*. 25:2167-72, 2007.

Dhawan A, Puppi J, Hughes RD, Mitry RR. Human hepatocyte transplantation: current experience and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 7:288-98, 2010.

Dickenson D. Commodification of human tissue: implications for feminist and development ethics. *Dev World Bioeth*. 2:55-63, 2002.

Dimos JT, Rodolfa KT,Niakan KK, Weisenthal LM, Mitsumoto H, Chung W, Croft GF, Saphier G, Leibel R,Goland R, Wichterle H, Henderson CE, Eggan K. Induced pluripotent stem cells generated from patients with ALS can be differentiated into motor neurons. *Science.* 321:1218-21, 2008.

Di Stasi A, Tey SK, Dotti G, Fujita Y, Kennedy-Nasser A, Martinez C, Straathof K, Liu E, Durett AG, Grilley B, Liu H, Cruz CR, Savoldo B, Gee AP, Schindler J, Krance RA, Heslop HE, Spencer DM, Rooney CM, Brenner MK. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy. *N Engl J Med*. 365:1673-83, 2011.

Doetsch F, Caillé I, Lim DA, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell.* 97:703-16, 1999.

Dollé L, Best J, Mei J, Al Battah F, Reynaert H, van Grunsven LA, Geerts A. The quest for liver progenitor cells: a practical point of view. *J Hepatol*. 52:117-29, 2010.

Dontu G, Al-Hajj M, Abdallah WM, Clarke MF, Wicha MS. Stem cells in normal breast development and breast cancer. *Cell Prolif*. 36:59-72, 2003.

Draviam V, Xie S, Sorger P. Chromosome segregation and genomic stability. *Curr Opin Genet Dev.* 14:120–5, 2004.

Duncan AW, Dorrell C, Grompe M. Stem cells and liver regeneration. *Gastroenterology*. 137:466-81, 2009.

Ebert AD, Yu J, Rose FF Jr, Mattis VB, Lorson CL, Thomson JA, Svendsen CN. Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient. *Nature*. 457:277-80, 2009.

Ehnert S, Glanemann M, Schmitt A, Vogt S, Shanny N, Nussler NC, Stöckle U, Nussler A. The possible use of stem cells in regenerative medicine: dream or reality?. *Langenbecks Arch Surg*. 394:985-97, 2009.

Eguizabal C, Montserrat N, Vassena R, Barragan M, Garreta E, García-Quevedo L, Vidal F, Giorgetti A, Veiga A, Izpisua JC, Complete meiosis from human induced pluripotent. *Stem cells*. 29: 1186-1195, 2011.

Ellison B, Meliker J. Assessing the risk of ovarian hyperstimulation syndrome in egg donation: implications for human embryonic stem cell research. *Am J Bioeth.* 11:22-30, 2011.

Ellor S, Shupe T, Petersen B. Stem cell therapy for inherited metabolic disorders of the liver. *Exp Hematol*. 36:716-25, 2008.

Enciu AM, Nicolescu MI, Manole CG, Mureşanu DF, Popescu LM, Popescu BO. Neuroregeneration in neurodegenerative disorders. *BMC Neurol*. 11: 75, 2011.

Engelhardt H. Fundamentos de Bioética. Barcelona: Ed Paidós, pp.52, 1995.

Evans CH, Ghivizzani SC, Robbins PD. Orthopedic gene therapy-lost in translation?. J Cell Physiol.. 227(2):416-20, 2012

Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature.* 292:154-6, 1981.

Ezzat TM, Dhar DK, Newsome PN, Malagó M, Olde Damink SW. Use of hepatocyte and stem cells for treatment of post-resectional liver failure: are we there yet? *Liver Int*. 31:773-84, 2011.

Feng Z, Gao F. Stem cell challenges in the treatment of neurodegenerative disease. *CNS Neurosci Ther.* 18:142-8, 2012.

Féron F. Current cell therapy strategies for repairing the central nervous system. *Rev Neurol* (Paris). 163, 2007.

Fitzpatrick E, Mitry RR, Dhawan A. Human hepatocyte transplantation: state of the art. *J Intern Med*. 266:339-57, 2009.

Flohr TR, Bonatti H Jr, Brayman KL, Pruett TL. The use of stem cells in liver disease. *Curr Opin Organ Transplant*. 14:64-71, 2009.

Forbes SJ, Newsome PN. New horizons for stem cell therapy in liver disease. *J Hepatol.* 56:496-9, 2012.

French AJ, Adams CA, Anderson LS, Kitchen JR, Hughes MR, Wood SH. Development of human cloned blastocysts following somatic cell nuclear transfer with adult fibroblasts. *Stem Cells.* 26:485-93, 2008.

Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 134:1655-69, 2008.

Frohlich DE. Who are to be leaders in medical excellence?. *J Lab Clin Med*. 88:689-690, 1976.

Fujiyoshi M, Ozaki M. Molecular mechanisms of liver regeneration and protection for treatment of liver dysfunction and diseases. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 18:13-22, 2011.

Fukumitsu K, Yagi H, Soto-Gutierrez A. Bioengineering in organ transplantation: targeting the liver. *Transplant Proc*. 43:2137-8, 2011.

Galli R, Gritti A, Bonfanti L, Vescovi AL. Neural stem cells: an overview. *Circ Res.* 92:598-608, 2003.

Galli R, Binda E, Orfanelli U, Cipelletti B, Gritti A, De Vitis S, Fiocco R, Foroni C, Dimeco F, Vescovi A. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma. *Cancer Res.* 64:7011-21, 2004.

Galván ME. De la Ley 35/1988 sobre técnicas de reproducción asistida a la Ley 45/2003: un análisis crítico. Tesina para aspirar al Título de Master en Bioética, 2003. <http://www.bioeticacs.org/iceb/investigacion/tesina_TRA.pdf> [Consulta: 26 mayo 2013].

García-Olmo D, García-Arranz M, García LG, Cuellar ES, Blanco IF, Prianes LA, Montes JA, Pinto FL,Marcos DH, García-Sancho L. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis*. 18:451-4, 2003.

Gascón Vilaplana P. Comentario editorial. Humanitas 25, 2008.

Gennero L, Roos MA, Sperber K, Denysenko T, Bernabei P, Calisti GF, Papotti M, Cappia S, Pagni R, Aimo G, Mengozzi G, Cavallo G, Reguzzi S,Pescarmona GP, Ponzetto A. Pluripotent plasticity of stem cells and liver repopulation. *Cell Biochem Funct.* 28:178-89, 2010.

Gerlach JC, Zeilinger K,Patzer Ii JF. Bioartificial liver systems: why, what, whither?. *Regen Med*. 3:575-95, 2008.

Gaudio E, Carpino G, Cardinale V, Franchitto A, Onori P, Alvaro D. New insights into liver stem cells. *Dig Liver Dis*. 41:455-62, 2009.

Gilgenkrantz H, Collin de l'Hortet A. New insights into liver regeneration. Clin *Res Hepatol Gastroenterol*. 35:623-9, 2011.

Glosario de investigación biomédica. Artículo 3. Definiciones. <http://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf.> [Consulta: 23 mayo 2013].

Glosario de Términos Filosóficos y Éticos. <http://www.filosofia.net/materiales/rec/glosario.htm> [Consulta: 23 mayo 2013].

Glosario de términos zubirianos. <http://www.uca.edu.sv/facultad/chn/c1170/jc14glosario.html> [Consultado: 23 mayo 2013].

Gonzales C, Pedrazzini T. Progenitor cell therapy for heart disease. *Exp Cell Res*. 315:3077-85, 2009.

González Rumayor V. Un nuevo marco legal para nuevos retos en la investigación biomédica. Ciudadanía y Valores Fundación, 2008. <http://www.funciva.org/uploads/ficheros_documentos/1210524019_victor_gonzalez_rumayor1.pdf> [Consulta: 23 mayo 2013].

Gowing G, Svendsen CN. Stem cell transplantation for motor neuron disease: current approaches and future perspectives. *Neurotherapeutics.* 8:591-606, 2011.

Gracia Guillén D. Problemas filosóficos en Genética y en Embriología. En: La mediación de la Filosofía en la construcción de la Bioética, Universidad Pontificia de Comillas, Madrid, y Fed. Int. Univ. Católicas. Madrid, pp. 215-254, 1993.

Gracia Guillén D. El estatuto del embrión. En: Procreación humana asistida: aspectos técnicos, éticos y legales. Editorial Universidad P. Comillas, Madrid, pp. 79-109, 1988.

Gracia Guillén D. Como arqueros al blanco. Estudios de bioética. Ed. Triacastela, Madrid, 2004**.**

Gracia Guillén D. Conferencia: Max Weber y la ética de la responsabilidad. Ciclo: Balance moral del siglo XX: La ética de la responsabilidad.
<http://www.march.es/conferencias/anteriores/voz.asp?id=150> [Consulta: 23 mayo 2013].

Gracia Guillén D. Conferencia: Responsabilidad y bioética.
<http://www.march.es/conferencias/anteriores/index.aspx?b0=responsabilidad%20y%20bio%C3%A9tica&l=1 > [Consulta: 23 mayo 2013].

Gracia D. Ética Médica. Principios de la práctica médica. El Manual de Medicina. Ediciones Científicas y Técnicas, Barcelona, pp. 33-39, 1975.

Gracia Guillén D. Fundamentos de bioética. Ed. Eudema, Madrid, 1989.

Gracia Guillén D. La deliberación moral: el método de la ética clínica. *Med Clin (Barc) 117: 18-23, 2001.*
<http://bioeticaurgencias.blogspot.com.es/2009/02/la-deliberacion-moral-el-metodo-de-la.html> [Consulta: 23 mayo2013].

Gracia Guillén D. Primum non nocere. El principio de no-maleficencia como fundamento de la ética médica. Discurso para la recepción de Académico electo. Real Academia Nacional de Medicina, Madrid, 1990.

Gracia Guillén D. Profesión y excelencia: en busca del médico perfecto. En Ética y Vida 1: Fundamentación y enseñanza de la bioética. Editorial Búho, Santa Fe de Bogotá, 140-145, 1998.

Gracia Guillén D. Profesión médica: Investigación y justicia sanitaria. En Ética y Vida 4. Editorial Búho, Santa Fe de Bogotá, 1998.

Gracia Guillén D. Procedimientos de decisión en ética clínica. Ed. Eudema, Madrid, 1991.

Greenbaum LE, Wells RG. The role of stem cells in liver repair and fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 43:222-9, 2011.

Greenhough S, Medine CN, Hay DC. Pluripotent stem cell derived hepatocyte like cells and their potential in toxicity screening. *Toxicology*. 278:250-5, 2010.

Gruen L, Grabel L. Concise review: scientific and ethical roadblocks to human embryonic stem cell therapy. *Stem Cells.* 24:2162-9, 2006.

Guo Y, Su L, Wu J, Zhang D, Zhang X, Zhang G, Li T, Wang J, Liu C. Assessment of the green florescence protein labeling method for tracking implanted mesenchymal stem cells. *Cytotechnology*. 64:391-401, 2012.

Hammond N, Holm S. Resolving the "egg supply problem" in human embryonic stem cell derivation through technical means a legal and ethical analysis. *Med Law*. 27:167-78, 2008.

Han J, Sidhu KS. Current concepts in reprogramming somatic cells to pluripotent state. *Curr Stem Cell Res Ther*. 3:66-74, 2008.

Hanson SE, Bentz ML, Hematti P. Mesenchymal stem cell therapy for nonhealing cutaneous wounds. *Plast Reconstr Surg*. 125 510-6, 2010.

Hawes S, Oakley J. Ethics of using employees´eggs in cloning research. *Nature.* 440:992, 2006.

Hedlund E, Perlmann T. Neuronal cell replacement in Parkinson´s disease. *J Interm Med.* 266:358-71, 2009.

Heim D, Wege H. Hepatic stem and progenitor cells in liver diseases and hepatocarcinogenesis. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 55:111-21, 2009.

Hemati P. Human embryonic stem cell-derived mesenchymal stromal cells. *Transfusion.* 51:138S-144S, 2011.

Heng BC. Donation of surplus frozen embryos for stem cell research or fertility treatment-Should medical professionals and healthcare institutions be allowed to exercice undue influence on the informed decisión of their former patients?. *J Assist Reprod Genet*. 23:381-382, 2006.

Herr I, Groth A, Schemmer P, Büchler MW. Adult stem cells in progression and therapy of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 121:1875-82, 2007.

Herreros J, Prósper F, Perez A, Gavira JJ, Garcia-Velloso MJ, Barba J, Sánchez PL, Cañizo C, Rábago G, Martí-Climent JM, Hernández M, López-Holgado N, González-Santos JM, Martín-Luengo C, Alegria E. Autologous intramyocardial injection of cultured skeletal muscle-derived stem cells in patients with non-acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 24:2012-20, 2003.

HInxton Group. An International Consortium on Stem Cells, Ethics & Law. <http://hinxtongroup.org/wp_eu_exc.html> [Consulta: 25 mayo 2013].

Hipp J, Atala A. Sources of stem cells for regenerative medicine. *Stem Cell Rev.* 4:3-11, 2008.

Hiiragi T, Solter D. Reprogramming is essential in nuclear transfer. *Mol Reprod Dev.* 70:417-21, 2005.

Hjelmeland AB, Lathia JD, Sathornsumetee S, Rich JN. Twisted tango: brain tumor neurovascular interactions. *Nat Neurosci.* 14:1375-81, 2011.

Hochedlinger K, Jaenisch R. Nuclear reprogramming and pluripotency. *Nature.* 441:1061-7, 2006.

Holden C. Biomedical research. A first step in relaxing restrictions on stem cell research. *Science.* 323:1412-3, 2009.

Holm S. Going to the roots of the stem cel controversy. *Bioethics.* 16:493-507, 2002.

Holm S. Time to reconsider stem cell ethics-the importance of induced pluripotent cells. *J Med Ethics*. 34: 63-64, 2008.

Huang JK, Fancy SP, Zhao C, Rowitch DH, Ffrench-Constant C, Franklin RJ. Myelin regeneration in multiple sclerosis: targeting endogenous stem cells. *Neurotherapeutics.* 8:650-8, 2011.

Huang L, Burd A. An update review of stem cell applications in burns and wound care. *Indian J Plast Surg.* 45:229-36, 2012.

Huangfu D, Osafune K, Maehr R, Guo W, Eijkelenboom A, Chen S, Muhlestein W, Melton DA. Induction of pluripotent stem cells from primary human fibroblasts with only Oct4 and Sox2. *Nat Biotechnol.* 26:1269-75, 2008.

Hug K. Sources of human embryos for stem cell research: ethical problems and their possible solutions. *Medicina (Kaunas).* 41:1002-10, 2005.

Hughes RD, Mitry RR, Dhawan A. Current status of hepatocyte transplantation. *Transplantation.* 93:342-7, 2012.

Huguet Santos P. Memoria presentada para optar al grado de doctor. Clonación humana: Aspectos bioéticos y legales. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Ciencias Biológicas. Departamento de Genética. Madrid, 2004.
<http://biblioteca.ucm.es/tesis/bio/ucm-t27583.pdf> [Consulta: 23 mayo 2013].

Huguet P. Memoria presentada para optar al grado de doctor. Clonación humana: Aspectos bioéticos y legales. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Ciencias Biológicas. Departamento de Genética. Madrid, 2004. Glosario de términos científicos 373-399.
<ttp://biblioteca.ucm.es/tesis/bio/ucm-t27583.pdf> [Consulta: 23 mayo 2013].

Hurlbut WB. Ethics and embryonic stem cell research: altered nuclear transfer as a way forward. *BioDrugs*. 21:79-83, 2007.

Hyun I, Hochedlinger K, Jaenisch R, Yamanaka S. New advances in iPS cell research do not obviate the need for human embryonic stem cells. *Cell Stem Cell.* 1:367-8, 2007.

Iáñez E. Clonación: aspectos científicos. Granada, 1997.
<http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/Clonacion.html> [Consulta: 23 mayo 2013].

Iáñez E. Ética del uso de embriones humanos. Granada, 1997. <http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/clonetica.htm> [Consulta: 23 mayo 2013].

Informe Belmont 1979. <http://www.pcb.ub.edu/bioeticaidret/archivos/norm/InformeBelmont.pdf> [Consulta: 23 mayo 2013]..

Isciii. Programas de investigación: líneas celulares disponibles <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-ejecucion/fd-programas-investigacion/fd-investigacion-terapia-celular-medicina-regenerativa/fd-banco-nacional-lineas-celulares/lineas-celulares-disponibles.shtml> [Consulta: 20 mayo 2013].

I+DDT info. Revista de la investigación europea. Retrato: Combate en pro de la inteligencia científica <http://ec.europa.eu/research/rtdinfo/special_comm/04/print_article_3230_es.html> [Consulta: 23 mayo 2013].

Jaenisch R, Young R. Stem cells, the molecular circuitry of pluripotency and nuclear reprogramming. *Cell*. 132:567-82, 2008.

Jang J, Yoo JE, Lee JA, Lee DR, Kim JY, Huh YJ, Kim DS, Park CY, Hwang DY, Kim HS, Kang HC, Kim DW. Disease-specific induced pluripotent stem cells: a platform for human disease modeling anddrug discovery. *Exp Mol Med*. 44:202-13, 2012.

Jankowski RJ, Deasy BM, Huard J. Muscle-derived stem cells. Gene Ther. 9:642-7, 2002.

Jensen DA. Abortion, embryonic stem cell research, and waste. *Theor Med Bioeth.* 29:27-41, 2008.

Jia C. Advances in the regulation of liver regeneration. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 5:105-21, 2011.

Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Reyes M, Lenvik T,Lund T, Blackstad M, Du J, Aldrich S, Lisberg A, Low WC, Largaespada DA, Verfaillie CM. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature.* 418:41-9, 2002.

Jing X, Miwa H, Sawada T, Nakanishi I, Kondo T, Miyajima M, Sakaguchi K. Ephrin-A1-mediated dopaminergic neurogenesis and angiogenesis in a rat model of Parkinson's disease. *PLoS One.* 2012;7:e32019, 2012.

Jonas H. El principio de la responsabilidad. Ed. Herder, Barcelona, 2008.

Jung KW. Perspectives on human stem cell research. *J Cell Physiol*. 220:535-7, 2009.

Jungebluth P, Alici E, Baiguera S, Le Blanc K, Blomberg P, Bozóky B, Crowley C, Einarsson O, Grinnemo KH, Gudbjartsson T, Le Guyader S, Henriksson G, Hermanson O, Juto JE, Leidner B, Lilja T, Liska J, Luedde T, Lundin V, Moll G, Nilsson B, Roderburg C, Strömblad S, Sutlu T, Teixeira AI, Watz E, Seifalian A, Macchiarini P. Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study. *Lancet.* 378:1997-2004, 2011.

Kaneko N, Sawamoto K. Adult neurogenesis in physiological and pathological conditions. *Brain Nerve.* 60:319-28, 2008.

Kang S, Yang YJ, Li CJ, Gao RL. Effects of intracoronary autologous bone marrow cells on left ventricular function in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis for randomized controlled trials. *Coron Artery Dis.* 19:327-35, 2008.

Kazanis I. Can adult neural stem cells create new brains? Plasticity in the adultmammalian neurogenic niches: realities and expectations in the era of regenerative biology. *Neuroscientist.* 18:15-27, 2012.

Kernie SG, Parent JM. Forebrain neurogenesis after focal Ischemic and traumatic brain injury. *Neurobiol Dis*. 37:267-74, 2010.

Kim JH, Auerbach JM, Rodríguez-Gómez JA, Velasco I, Gavin D, Lumelsky N, Lee SH, Nguyen J, Sánchez-Pernaute R, Bankiewicz K, McKay R. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature.* 418:50-6, 2002.

Kim JW, Lee JH, Lyoo YS, Jung DI, Park HM. The effects of topical mesenchymal stem cell transplantation in canine experimental cutaneous wounds. *Vet Dermatol.* 24:242-e53, 2013.

Kim JB, Sebastiano V, Wu G, Araúzo-Bravo MJ, Sasse P, Gentile L, Ko K, Ruau D, Ehrich M, van den Boom D, Meyer J, Hübner K, Bernemann C, Ortmeier C, Zenke M, Fleischmann BK, Zaehres H, Schöler HR. Oct4-induced pluripotency in adult neural stem cells. *Cell.* 136:411-9, 2009.

Kipp M, Victor M, Martino G, Franklin RJ. Endogeneous remyelination: findings in human studies. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 11:598-609, 2012.

Kisseleva T, Gigante E, Brenner DA. Recent advances in liver stem cell therapy. *Curr Opin Gastroenterol.* 26:395-402, 2010.

Klimanskaya I. Embryonic stem cells from blastomeres maintaining embryo viability. *Semin Reprod Med.* 31:49-55, 2013.

Klimanskaya I, Chung Y, Becker S, Lu SJ, Lanza R. Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. *Nature.* 444:481-5, 2006.

Klimanskaya I, Chung Y, Becker S, Lu SJ, Lanza R. Derivation of human embryonic stem cells from single blastomeres. *Nat Protoc.*2:1963-72, 2007.

Koblas T, Harman SM, Saudek F. The application of umbilical cord blood cells in the treatment of diabetes mellitus. *Rev Diabet Stud*. 2:228-34, 2005.

Kordes C, Sawitza I, Häussinger D. Hepatic and pancreatic stellate cells in focus. *Biol Chem.* 390:1003-12, 2009.

Krotz SP, Robins JC, Ferruccio TM, Moore R, Steinhoff MM, Morgan JR, Carson S. In vitro maturation of oocytes via the pre-fabricated self-assembled artificial human ovary. *J Assist Reprod Genet.* 27:743-50, 2010.

Kubinová S, Syková E. Nanotechnologies in regenerative medicine. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 19:144-56, 2010.

Kuflik A. The "future like ours" argument and human embryonic stem cell. research. *J Med Ethics*. 34:417-21, 2008.

Kuhn HG, Blomgren K. Developmental dysregulation of adult neurogenesis. *Eur J Neurosci.* 33:1115-1122, 2011.

Kuhn T. La estructura de las revoluciones científicas. Breviarios. Fondo de Cultura Económica.México, 1971 (primera edición en inglés, 1962).

Kuroda Y, Kitada M, Wakao S, Dezawa M. Bone marrow mesenchymal cells: how do they contribute to tissue repair and are they reallystem cells?. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 59:369-78, 2011.

Lacadena JR. Células troncales humanas. *Moralia.* 24:425-468, 2001.

Lacadena JR. El comienzo de la vida: el Estatuto del embrión. 1999. <http://www.sibi.org/com/lac.htm> [Consulta: 23 mayo 2013].

Lacadena JR. Los mal llamados “embriones híbridos”. DiarioMédico, 2008. <http://www.diariomedico.com/2008/05/22/area-cientifica/especialidades/biotecnologia/actualidad/tribuna-los-mal-llamados-embriones-hibridos> [Consulta: 23 mayo 2013].

Lacadena JR. La década prodigiosa de las células troncales (1998-2008) y la medicina regenerativa. 2009. <http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/27946/1/articulo1.pdf> [Consulta: 23 mayo 2013].

Lacadena JR. Una reflexión Bioética sobre la selección de embriones humanos con fines terapéuticos. Boletín de la AEGH. 2: 24-29, 2009. <http://aegh.org/web/docs/boletin-aegh-2.pdf> [Consulta 23 mayo 2013].

Lacadena JR. Vida, vida humana, vida artificial. 2005. < http://www.biotech.bioetica.org/docta53.htm> [Consulta: 23 mayo 2013].

Lacadena JR. Genética y Sociedad. Discurso inagural del Curso Académico 2011. Instituto de España. Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid, 2011. <http://93.189.33.183/index.php/discurso/article/viewFile/1129/1168**>** [Consulta 23 Mayo 2013].

Lajara i García, MM. La imatge de l´home i el genoma humà. Una anàlisi des del pensament de Hans Jonas. Tesi doctoral. Universitat Ramón Llull. Facultad de Filosofía. 2008. <http://tdx.cesca.cat/bitstream/handle/10803/9224/tesi_final_homeigenoma.pdf?sequence=1 > [Consulta: 23 mayo 2013].

Landgren H, Curtis MA. Locating and labeling neural stem cells in the brain. *J Cell Physiol.* 226:1-7, 2011.

Lapidot T , Sirard C , Vormoor J , Murdoch B , T Hoang , Caceres-Cortes J , M Minden , Paterson B, Caligiuri MA , Dick JE. Una célula de iniciar la leucemia mieloide aguda humana después del trasplante en ratones SCID. *Naturaleza.* 367:645-8, 1994.

Lázaro J. La responsabilidad frente a la vida. Conversación con Diego Gracia. En http://www.psiquiatria.com/articulos/etica/16353/.

Lecca D, Ceruti S, Fumagalli M, Abbracchio MP. Purinergic trophic signalling in glial cells: functional effects and modulation of cell proliferation, differentiation, and death. *Purinergic Signal.* 8:539-57, 2012.

Lee JH, Lee KH, Kim MH, Kim JP, Lee SJ, Yoon J. Possibility of undifferentiated human thigh adipose stem cells differentiating into functionalhepatocytes. *Arch Plast Surg.* 39:593-9, 2012.

Lehrman S. No more cloning around. *Sci Am.* 299:100-102, 2008.

Lewis R. The hard cell. *Nature*. 447:748-9, 2007.

Ley 42/1988, de 28 de diciembre, de donación y utilización de embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos. <http://www.pcb.ub.edu/bioeticaidret/archivos/norm/Ley_42-1988.pdf> [Consulta: 23 mayo 2013].

Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. <http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-9292> [Consulta 23 mayo 2013].

Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. <http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2007-12945> [Consulta: 23 mayo 2013].

Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. <http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2010-3514> [Consulta: 23 mayo 2013].

Li J, Li M, Niu B, Gong J. Therapeutic potential of stem cell in liver regeneration. *Front Med.* 5:26-32, 2011.

Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells in human neurodegenerative disorders--time for clinical translation?. *J Clin Invest.* 120:29-40, 2010.

Lionetti V and Recchia F. New therapies for the failing heart: trans-genes versus trans-cells. *Trans Res.* 156:130-135, 2010.

Lister R, Pelizzola M, Kida YS, Hawkins RD, Nery JR, Hon G, Antosiewicz-Bourget J, O'Malley R, Castanon R, Klugman S, Downes M, Yu R, Stewart R, Ren B, Thomson JA, Evans RM, Ecker JR. Hotspots of aberrant epigenomic reprogramming in human induced pluripotent stem cells. *Nature.* 471:68-73, 2011.

Liu SP, Fu RH, Huang SJ, Huang YC, Chen SY, Chang CH, Liu CH, Tsai CH, Shyu WC, Lin SZ. Stem Cell Applications in Regenerative Medicine for Neurological Disorders. *Cell Transplant.* doi: 10.3727/096368912X655145, 2012.

Lo B, Parham L. Ethical issues in stem cell research. *Endocr Rev.* 30:204-13, 2009.

Lodi D, Iannitti T, Palmieri B. Stem cells in clinical practice: applications and warnings. *J Exp Clin Cancer Res*. 30:9, 2011.

Lucas JJ. El descubrimiento de las proteínas fluorescentes y su utilidad en la investigación biomédica (Premio Nobel de Química de 2008). An*. R. Acad. Nac. Farm*.,, 75: 99-112, 2009.

Ludwig TE, Levenstein ME, Jones JM, Berggren WT, Mitchen ER, Frane JL, Crandall LJ, Daigh CA, Conard KR, Piekarczyk MS, Llanas RA, Thomson JA. Derivation of human embryonic stem cells in defined conditions. *Nat Biotechnol.* 24:185-7, 2006.

Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, McKay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science*. 292:1389-94, 2001.

Lunn JS, Sakowski SA, Hur J, Feldman EL. Stem cell technology for neurodegenerative diseases. *Ann Neurol.* 70:353-61, 2011.

Luque J, Herráez A. Biología Molecular e Ingeniería Genética. Conceptos, Técnicas y Aplicaciones en Ciencias de la Salud. Elsevier España, S.L., Barcelona, 2012.

Lysy PA, Campard D, Smets F, Najimi M, Sokal EM. Stem cells for liver tissue repair: current knowledge and perspectives. *World J Gastroenterol.* 14(6):864-75, 2008.

Magne D, Vinatier C, Julien M, Weiss P, Guicheux J. Mesenchymal stem cell therapy to rebuild cartilage. *Trends Mol Med.* 11:519-26, 2005.

Maitra B, Szekely E, Gjini K, Laughlin MJ, Dennis J, Haynesworth SE, Koç ON. Human mesenchymal stem cells support unrelated donor hematopoieticstem cells and suppress T-cell activation. *Bone Marrow Transplant*. 33:597-604, 2004.

Manfrini M, Di Bona C, Canella A, Lucarelli E, Pellati A, D'Agostino A, Barbanti-Bròdano G, Tognon M. Mesenchymal stem cells from patients to assay bone graft substitutes. *J Cell Physiol*. 228:1229-37, 2013.

Marion RM, Strati K, Li H, Tejera A, Schoeftner S, Ortega S, Serrano M, Blasco MA. Telomeres acquire embryonic stem cell characteristics in induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell.* 4:141-54, 2009.

Martínez-Santamaría L, Guerrero-Aspizua S, Del Río M. Skin bioengineering: preclinical and clinical applications. *Actas Dermosifiliogr.* 103:5-11, 2012.

Mathews DJ, Donovan PJ, Harris J, Lovell-Badge R, Savulescu J, Faden R. Pluripotent stem cell-derived gametes: truth and (potential) consequences. *Cell Stem Cell.* 5:11-4, 2009.

Matsumura H, Tada T. Cell fusion-mediated nuclear reprogramming of somatic cells. Reprod Biomed Online. 16:51-6, 2008.

Mazzini L, Ferrero I, Luparello V, Rustichelli D, Gunetti M, Mareschi K, Testa L, Stecco A, Tarletti R, Miglioretti M, Fava E, Nasuelli N, Cisari C, Massara M, Vercelli R, Oggioni GD, Carriero A, Cantello R, Monaco F, Fagioli F. Mesenchymal stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: A Phase I clinical trial. *Exp Neuro.* 223:229-37, 2009.

McKenna D, Sheth J. Umbilical cord blood: current status & promise for the future. *Indian J Med Res*. 134:261-9, 2011.

Mc Leod C, Baylis F. Donatilng fresh versus frozen embryos to stem cell research: in whose interests?. *Biothics*. 21:465-477, 2007.

McMurray RJ, Gadegaard N, Tsimbouri PM, Burgess KV, McNamara LE, Tare R, Murawski K, Kingham E, Oreffo RO, Dalby MJ. Nanoscale surfaces for the long-term maintenance of mesenchymal stem cell phenotype and multipotency. *Nat Mater.* 10:637-44, 2011.

Medine CN, Greenhough S, Hay DC. Role of stem-cell-derived hepatic endoderm in human drug discovery. *Biochem Soc Trans.* 38:1033-6, 2010.

Meissner A, Jaenisch R. Generation of nuclear transfer-derived pluripotent ES cells from cloned Cdx2-deficient blastocysts. *Nature.* 439:212-5, 2006.

Meissner A, Jaenisch R. Mammalian nuclear transfer. *Dev Dyn.* 235:2460-9, 2006.

Menendez L, Yatskievych TA, Antin PB, Dalton S. Wnt signaling and a Smad pathway blockade direct the differentiation of human pluripotent stem cells to multipotent neural crest cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 108:19240-5, 2011.

Michalopoulos GK. Liver regeneration: alternative epithelial pathways. *Int J Biochem Cell Biol*. 43:173-9, 2011.

Ming GL, Brüstle O, Muotri A, Studer L, Wernig M, and Christian KM. Cellular reprogramming: recent advances in modeling neurological diseases. *J Neurosci.* 31:16070-16075, 2011.

Miron VE, Kuhlmann T, Antel JP. Cells of the oligodendroglial lineage, myelination, and remyelination. *Biochim Biophys Acta.* 1812:184-93, 2011.

Mitalipov S, Wolf D. Totipotency, pluripotency and nuclear reprogramming. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 114:185-99, 2009.

Morales ML. Trabajo sobre las células troncales. Presentado en el Máster de Bioética de la Universidad Complutense de Madrid. 2003.

Moreno Muñoz M. El debate sobre las implicaciones científicas, éticas y legales del Proyecto Genoma Humano. Aportaciones epistemológicas. Tesis de doctorado. Universidad de Granada, 1996.

Mosterín J. Dilemas éticos en la investigación biomédica. *Humanitas*. 25: 8-27, 2008.

Mu Y and Gage FH. Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer-s disease. *Mol Neurodegener.* 6:85, 2011.

Muraca M. Evolving concepts in cell therapy of liver disease and current clinical perspectives. *Dig Liver Dis*. 43:180-7, 2011.

Nadal-Ginard B, Torella D, Ellison G. Medicina regenerativa cardiovascular en la encrucijada. *Rev Esp Cardiol.* 59:1175-89, 2006.

Navarro-Alvarez N, Soto-Gutierrez A, Kobayashi N. Stem cell research and therapy for liver disease. *Curr Stem Cell Res Ther*. 4:141-6, 2009.

Nelson LN, Cox MM. Lehninger. Principios de Bioquímica. Ed. Omega, Barcelona, 2006.

Nissim O, Melis M, Diaz G, Kleiner DE, Tice A, Fantola G, Zamboni F, Mishra L, Farci P. Liver regeneration signature in hepatitis B virus (HBV)-associated acute liver failure identified bygene expression profiling. *PLoS One.* 7:e49611, 2012.

Nistor GI, Totoiu MO, Haque N, Carpenter MK, Keirstead HS. Human embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes in high purity and myelinate after spinal cord transplantation. *Glia.* 49:385-96, 2005.

Noguchi H. Pancreatic stem/progenitor cells for the treatment of diabetes. *Rev Diabet Stud.* 7:105-11, 2010.

Núñez-Cubero MP. La bioética y las nuevas tecnologías al servicio de la persona. Revista Cedrus, Burgos, pp. 12-15, 2003

Núñez-Cubero MP. La reproducción asistida en el siglo XXI: ¿Bebés a la carta? 2004. <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1400488> [Consulta: 20 octubre 2010].

Ochiya T, Yamamoto Y, Banas A. Commitment of stem cells into functional hepatocytes. *Differentiation.* 79:65-73, 2010.

Oertel M, Shafritz DA. Stem cells, cell transplantation and liver repopulation. *Biochim Biophys Acta.* 1782:61-74, 2008.

Ogura A, Inoue K, Wakayama T. Recent advancements in cloning by somatic cell nuclear transfer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 368:20110329, 2013.

Ohira K. Injury-induced neurogenesis in the mammalian forebrain. *Cell Mol Life Sci.* 68:1645-56, 2011.

Okita K, Yamakawa T, Matsumura Y, Sato Y, Amano N, Watanabe A, Goshima N Yamanaka S. An efficient nonviral method to generate integration-free human-induced pluripotent stem cells from cord blood and peripheral blood cells. *Stem Cells.* 31:458-66, 2013.

Oliva R, Ballesta F, Oriola J, Clària J. Genética médica.Publicacions i edicions de la Universitat de Barcelona. Barcelona, 2004.

Oliveri RS. Epigenetic dedifferentiation of somatic cells into pluripotency: cellular alchemy in the age of regenerative medicine?. *Regen Med.* 2:795-816, 2007.

Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature. 410:701-5, 2001.

Paez-Gonzalez P, Abdi K, Luciano D, Liu Y, Soriano-Navarro M, Rawlins E, Bennett V, Garcia-Verdugo JM, Kuo CT. Ank3-dependent SVZ niche assembly is required for the continued production of new neurons. *Neuron.* 71:61-75, 2011.

Palazzani L. La fundamentación personalista en Bioética. 2004. <http://www.bioeticaweb.com/content/view/65/740/> [Consulta: 23 mayo 2013].

Pardal R, Ortega-Sáenz P, Durán R, López-Barneo J. Glia-like stem cells sustain physiologic neurogenesis in the adult mammalian carotid body. *Cell.* 131:364-77, 2007.

Park IH, Arora N, Huo H, Maherali N, Ahfeldt T, Shimamura A, Lensch MW, Cowan C, Hochedlinger K, Daley GQ. Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell.* 134:877-86, 2008.

Parveen N, Aleem AK, Habeeb MA, Habibullah CM. An update on hepatic stem cells: bench to bedside. *Curr Pharm Biotechnol.* 12:226-30, 2011.

Peddie VL, Porter M, Counsell C, Caie L, Pearson D, Bhattacharya S. Not taken in by media hype: how potential donors, recipients and members of the general public perceive stem cell research. *Hum Reprod.* 24:1106-13, 2009.

Pedersen R. Out with the old, in with the new?. *Science.* 324:1617, 2009.

Peng J, Zeng X. The role of induced pluripotent stem cells in regenerative medicine: neurodegenerative diseases. *Stem Cell Res Ther.* 2: 32, 2011.

Pérez FP. Advances in biotechnologies applied to the reproduction of the human species: ethical considerations. *An R Acad Nac Med* 125:209-23, 2008.

Pierret C, Friedrichsen P. Stem cells and society: an undergraduate course exploring the intersections among science, religion, and law. *CBE Life Sci Educ.* 8:79-87, 2009.

Piscaglia AC. Stem cells, a two-edged sword: risks and potentials of regenerative medicine. *World J Gastroenterol.* 14:4273-9, 2008.

Polo Santillán MA. El concepto de persona según Engelhardt. <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/publicaciones/escri_pensam/2002_n11/concepto_persona.htm> [Consulta: 23 mayo 2013].

Pralong D, Trounson AO, Verma PJ. Cell fusion for reprogramming pluripotency: toward elimination of the pluripotent genome. *Stem Cell Rev.* 2:331-40, 2006.

Prósper F , Verfaillie CM. Células madre adultas. *An Sist Sanit Navar* 26:345-56, 2003.

Puglisi MA, Tesori V, Lattanzi W, Piscaglia AC, Gasbarrini GB, D'Ugo DM, Gasbarrini A. Therapeutic implications of mesenchymal stem cells in liver injury. *J Biomed Biotechnol.* 2011:860578, 2011.

Qu-Petersen Z, Deasy B, Jankowski R, Ikezawa M, Cummins J, Pruchnic R, Mytinger J, Cao B, Gates C, Wernig A, Huard J. Identification of a novel population of muscle stem cells in mice: potential for muscle regeneration. *J Cell Biol.* 157:851-64, 2002.

Real Decreto 42/2010, por el que se regula la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. <http://www.boe.es/boe/dias/2010/02/04/pdfs/BOE-A-2010-1705.pdf> [Consulta: 23 mayo 2013].

Riaño I, Núñez-Cubero MP. Mesa Redonda: Coordinación interdisciplinaria de la atención al recién nacido de alto riesgo. Propuestas de actuación.Técnicas de reproducción asistida. Dilemas éticos. *Bol Pediatr*. 44: 185-192, 2004.

Richardson SM, Hoyland JA, Mobasheri R, Csaki C, Shakibaei M, Mobasheri A. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: opportunities and challenges for articular cartilage and intervertebral disc tissue engineering. *J Cell Physiol.* 222:23-32, 2010.

Roberts C, Throsby K. Paid to share: IVF patients, eggs and stem cell research. *Soc Sci Med*. 66:159-169, 2008.

Roche E, Reig JA, Campos A, Paredes B, Isaac JR, Lim S, Calne RY, Soria B. Insulin-secreting cells derived from stem cells: clinical perspectives, hypes and hopes. *Transpl Immunol.* 15:113-29, 2005.

Romano G. Artificial reprogramming of human somatic cells to generate pluripotent stem cells: a possible alternative to the controversial use of human embryonic stem cells. *Drug News Perspect*. 21:440-5, 2008.

Roskams T, Katoonizadeh A, Komuta M. Hepatic progenitor cells: an update. *Clin Liver Dis.* 14:705-18, 2010.

Ruiz Romero G, Moreno M, López M, Vega M. Medicina Regenerativa y Terapia Celular. Informe de Vigilancia Tecnológica. Genoma España/FUAM. Creaciones Hazanas, Madrid, 2008. <http://icono.fecyt.es/informesypublicaciones/Documents/2008-Medicina%20regenerativa%20y%20terapia%20celular-pub_78_d.pdf> [Consulta: 16-mayo 2013].

Russo FP, Parola M. Stem and progenitor cells in liver regeneration and repair. *Cytotherapy.* 13:135-44, 2011.

Russo FP, Parola M. Stem cells in liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 26:35-45, 2012.

Rutkowski MJ, Sughrue ME, Kane AJ, Ahn BJ, Fang S, and Parsa AT. The complement cascade as a mediator of tissue growth and regeneration. *Inflamm Res.* 59:897–905, 2010.

Sambrook J, Russel DW. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Ed. Cold Spring Harbor, New York, 2001

Sangan CB, Tosh D. Hepatic progenitor cells. *Cell Tissue Res.* 342:131-7, 2010.

Savulescu J. The embryonic stem cel lottery and the cannibalization of human beings. Bioethics. 16:508-29, 2002.

Schwartz RE, Verfaillie C. Hepatic stem cells. *Methods Mol Biol*. 640:167-79, 2010.

Schwarz SC, Schwarz J. Translation of stem cel therapy for neurological diseases. *Transl Res*.156:155-160, 2010.

Scott CT, Reijo Pera RA. The road to pluripotence: the research response to the embryonic stem cell debate. *Hum Mol Genet.* 17:R3-9, 2008.

Scott CT. Stem cells: new frontiers of ethics, law, and policy. *Neurosurg Focus.* 24:E24, 2008.

Seissler J, Schott M. Generation of insulin-producing beta cells from stem cells--perspectives for cell therapy in type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 40:155-61, 2008.

Shafritz DA, Oertel M, Menthena A, Nierhoff D, Dabeva MD. Liver stem cells and prospects for liver reconstitution by transplanted cells. *Hepatology.* 43:S89-98, 2006.

Shafritz DA, Oertel M. Model systems and experimental conditions that lead to effective repopulation of the liver bytransplanted cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 43:198-213, 2011.

Shamblott MJ, Axelman J, Wang S, Bugg EM, Littlefield JW, Donovan PJ, Blumenthal PD, Huggins GR, Gearhart JD. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 95:13726-31, 1998.

Sharma R, Greenhough S, Medine CN, Hay DC. Three-dimensional culture of human embryonic stem cell derived hepatic endoderm and its role in bioartificial liver construction. *J Biomed Biotechnol*. 2010:236147, 2010.

Sheyn D, Mizrahi O, Benjamin S, Gazit Z, Pelled G, Gazit D. Genetically modified cells in regenerative medicine and tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev.* 62:683-98, 2010.

Simón C. Órganos de laboratorio. Órganos de laboratorio. *El país archivo*, 2010. <http://elpais.com/diario/2010/09/17/sociedad/1284674402_850215.html> [.Consulta: 26 mayo 2013]

Simón Lorda P. Los cuatro ejes de fuerza de la historia de la bioética. *Investigación Clínica y Bioética*. 40:27-30, 2001.

Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature.* 432:396-401, 2004.

Skene L. Deriving sperm and eggs from human skin cells: facilitating community discussion. *J Contemp Health Law Policy.* 25:76-82, 2008.

Skottman H, Hovatta O. Culture conditions for human embryonic stem cells. *Reproduction.* 132:691-8, 2006.

Soria B, Bedoya FJ, Martin F. Gastrointestinal stem cells. I. Pancreatic stem cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 289:G177-80, 2005.

Soto-Gutierrez A, Navarro-Alvarez N, Yagi H, Yarmush ML. Stem cells for liver repopulation. *Curr Opin Organ Transplant.* 14:667-73, 2006.

Souza BS, Nogueira RC, de Oliveira SA, de Freitas LA, Lyra LG, Ribeiro dos Santos R, Lyra AC, Soares MB. Current status of stem cell therapy for liver diseases. *Cell Transplant.*18:1261-79, 2009.

Steinbrook R. Egg donation and human embryonic stem-cell research. **N Engl J Med.** 354:324-6, 2006.

Steindler DA, Pincus DW. Stem cells and neuropoiesis in the adult human brain. Lancet. 359:1047-54, 2002.

Stojkovic M, Stojkovic P, Leary C, Hall VJ, Armstrong L, Herbert M, Nesbitt M, Lako M, Murdoch A. Derivation of a human blastocyst after heterologous nuclear transfer to donated oocytes. *Reprod Biomed Online.* 11:226-31, 2005.

Strelchenko N, Kukharenko V, Shkumatov A, Verlinsky O, Kuliev A, Verlinsky Y. Reprogramming of human somatic cells by embryonic stem cell cytoplast. Reprod Biomed Online. 12:107-11, 2006.

Stutchfield BM, Forbes SJ, Wigmore SJ. Prospects for stem cell transplantation in the treatment of hepatic disease. *Liver Transpl.* 16:827-36, 2010.

Sugarman J, Siegel AW. Research ethics. When embryonic stem cell lines fail to meet consent standards. Science. 17;322(5900):379, 2008.

Sumer H, Jones KL, Liu J, Heffernan C, Tat PA, Upton KR, Verma PJ. Reprogramming of somatic cells after fusion with induced pluripotent stem cells and nuclear transfer embryonic stem cells. *Stem Cells Dev.* 19:239-46, 2010.

Szabo E, Rampalli S, Risueño RM, Schnerch A, Mitchell R, Fiebig-Comyn A, Levadoux-Martin M, Bhatia M. Direct conversion of human fibroblasts to multilineage blood progenitors. *Nature.* 468:521-6, 2010.

Tachibana M, Amato P, Sparman M, Marti Gutierrez N, Tippner-Hedges R, Ma H, Kang E, Fulati A, Lee HS, Sritanaudomchai H, Masterson K, Larson J, Eaton D, Sadler-Fredd K, Battaglia D, Lee D, Wu D, Jensen J, Patton P, Gokhale S, Stouffer RL, Wolf D and Mitalipov S. Human Embryonic Stem Cells Derived by Somatic Cell Nuclear Transfer, Cell , 2013. <http://download.cell.com/pdf/PIIS0092867413005710.pdf?intermediate=true> [Consulta: 23 mayo 2013].

Tacke F, Weiskirchen R. Update on hepatic stellate cells: pathogenic role in liver fibrosis and novel isolation techniques. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 6:67-80, 2012.

Tada T. Nuclear reprogramming: an overview. *Methods Mol Biol.* 348:227-36, 2006.

Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 131:861-72, 2007.

Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 126(4):663-76, 2006.

Takami T, Terai S, Sakaida I. Stem cell therapy in chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 28:203-8, 2012.

Tanaka M, Itoh T, Tanimizu N, Miyajima A. Liver stem/progenitor cells: their characteristics and regulatory mechanisms. *J Biochem.* 149:231-9, 2011.

Taylor CJ, Bolton EM, Bradley JA. Immunological considerations for embryonic and induced pluripotent stem cell banking. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 366:2312-22, 2011.

Terai S, Tanimoto H, Maeda M, Zaitsu J, Hisanaga T, Iwamoto T, Fujisawa K, Mizunaga Y, Matsumoto T, Urata Y, Marumoto Y, Hidaka I,Ishikawa T, Yokoyama Y, Aoyama K, Tsuchiya M, Takami T, Omori K, Yamamoto N, Segawa M, Uchida K, Yamasaki T, Okita K,Sakaida I. Timeline for

development of autologous bone marrow infusion (ABMi) therapy and perspectivefor future stem cell therapy. *J Gastroenterol.* 47:491-7, 2012.

Terribas Sala N. Consideraciones sobre el embrión humano. Bioètica&debat 57: 1-12, 2009. <http://www.bioeticas.org/IMG/pdf/ibb057.pdf > [23 mayo 2013Consulta:]

Testa G, Harris J. Ethics and synthetic gametes. *Bioethics.* 19:146-66, 2005.

Tetta C, Bruno S, Fonsato V, Deregibus MC, Camussi G. The role of microvesicles in tissue repair. *Organogenesis.* 7:105-115, 2011.

Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science.* 282:1145-7,1998.

Torella D, Ellison GM, Méndez-Ferrer S, Ibanez B, Nadal-Ginard B. Resident human cardiac stem cells: role in cardiac cellular homeostasis and potential for myocardial regeneration. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 3:S8-13, 2006.

Torralba F. Lo ineludiblemente humano. Hacia una fundamentación de la ética del cuidar. *Labor Hospitalaria*.253:131-188, 1999.

Torralba F. Pluralidad de sistemas éticos: ¿es posible el consenso?. V Jornadas Nacionales y I Jornadas Internacionales sobre Comités de Ética Asistenciales. Sevilla, pp 144-145, 1997.

Trebol Lopez J, Georgiev Hristov T, García-Arranz M, García-Olmo D. Stem cell therapy for digestive tract diseases: current state and future perspectives. *Stem Cells Dev.* 20:1113-29, 2011.

Tremolada C, Palmieri G, Ricordi C. Adipocyte transplantation and stem cells: plastic surgery meets regenerative medicine. *Cell Transplant.* 19:1217-23, 2010.

Tuma J, Fernández-Viña R, Carrasco A, Castillo J, Cruz C, Carrillo A, Ercilla J, Yarleque C, Cunza J, Henry TD, Patel AN. Safety and feasibility of percutaneous retrograde coronary sinus delivery of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with chronic refractory angina. *J Transl Med.* 9:183, 2011.

Turner R, Lozoya O, Wang Y, Cardinale V, Gaudio E, Alpini G, Mendel G, Wauthier E, Barbier C, Alvaro D, Reid LM. Human hepatic stem cell and maturational liver lineage biology. *Hepatology*. 53:1035-45, 2011.

Tweedell KS. New paths to pluripotent stem cells. Curr Stem Cell Res Ther. 3:151-62, 2008.

Unger C, Skottman H, Blomberg P, Dilber MS, Hovatta O. *Good manufacturing practice and clinical-grade human embryonic stem cell lines. Hum Mol Genet.* 17:R48-53, 2008.

Van der Heyden MA, van de Ven T, Opthof T. Fraud and misconduct in science: the stem cell seduction: Implications for the peer-review process. *Neth Heart J.* 17:25-9, 2009.

Vasanthan KS, Subramanian A, Krishnan UM, Sethuraman S. Role of biomaterials, therapeutic molecules and cells for hepatic tissue engineering. *Biotechnol Adv.* 30:742-52, 2012.

Verlinsky Y, Strelchenko N, Shkumatov A, Kukharenko V, Verlinsky O, Kuliev A. Cytoplasmic cell fusion: Stembrid technology for reprogramming pluripotentiality. *Stem Cell Rev.* 2:297-9, 2006.

Vierbuchen T, Ostermeier A, Pang ZP, Kokubu Y, Südhof TC, Wernig M. Direct conversion of fibroblasts to functional neurons by defined factors. *Nature.* 463:1035-41, 2010.

Vosough M, Moslem M, Pournasr B, Baharvand H. Cell-based therapeutics for liver disorders. *Br Med Bull.* 100:157-72, 2011.

Voswinkel J, Francois S, Gorin NC, Chapel A. Gastro-intestinal autoimmunity: preclinical experiences and successful therapy of fistulizing boweldiseases and gut Graft versus host disease by mesenchymal stromal cells. *Immunol Res. DOI 10.1007/s12026-013-8397-8,* 2013

Wadman M. Dolly: a decade on. *Nature.* 445: 800-801, 2007.

Wang A, Sander M. Generating cells of the gastrointestinal system: current approaches and applications for the differentiation of human pluripotent stem cells. J *Mol Med.* 90:763-71, 2012.

Wang H and Doering LC. Induced Pluripotent Stem Cells to Model and Treat *Neurogenetic Disorders. Neural Plast.* 2012: 346053, 2012.

Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, Loh YH, Li H, Lau F, Ebina W, Mandal PK, Smith ZD, Meissner A, Daley GQ,Brack AS, Collins JJ, Cowan C, Schlaeger TM, Rossi DJ. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell.* 7:618-30, 2010.

Watt FM, Lo Celso C, Silva-Vargas V. Epidermal stem cells: an update. *Curr Opin Genet Dev.* 16:518-24, 2006.

Weir GC, Bonner-Weir S. Finally! A human pancreatic β cell line. *J Clin Invest.* 121:3395-7, 2011.

Wesson RN, Cameron AM. Stem cells in acute liver failure. *Adv Surg.* 45:117-30, 2011.

Whittaker PA. Theraputic cloning: the ethical limits. *Toxicol App. Pharmacol.* 207:689-91, 2005.

Wilmut I, Beaujean N, de Sousa PA, Dinnyes A, King TJ, Paterson LA, Wells DN, Young LE. Somatic cell nuclear transfer. *Nature.* 419:583-6, 2002.

Winner B, Kohl Z, Gage FH. Neurodegenerative disease and adult neurogenesis. *Eur J Neurosci.* 33:1139-51, 2011.

Wislet-Gendebien S, Laudet E, Neirinckx V, Rogister B. Adult bone marrow: which stem cells for cellular therapy protocols in neurodegenerative disorders?. *J Biomed Biotechnol.* 2012:601560, 2012.

Xu D, Alipio Z, Fink LM, Adcock DM, Yang J, Ward DC, Ma Y. Phenotypic correction of murine hemophilia A using an iPS cell-based therapy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 106:808-13, 2009.

Xu X, Warrington AE, Bieber AJ, Rodriguez M. Enhancing Central Nervous System Repair-The Challenges. *CNS Drugs.*25: 555–573, 2011.

Yablonka-Reveuni Z. The eskeletalnmuscle satellite cell: still young and fascinating at 50. *J Histochem Cytochem.* 59:1041-59, 2011.

Yan X, Owens DM. The skin: a home to multiple classes of epithelial progenitor cells. *Stem Cell Rev.* 4:113-8, 2008.

Yang KM, Yong W, Li AD, Yang HJ. Insulin-producing cells are bi-potential and differentiatorsprior to proliferation in early human development. *World J Diabetes.* 2:54-8, 2011.

Yanger K, Stanger BZ. Facultative stem cells in liver and pancreas: fact and fancy. *Dev Dyn.* 240:521-9, 2011.

Yi F, Liu GH, Izpisua Belmonte JC. Human induced pluripotent stem cells derived hepatocytes: rising promise for diseasemodeling, drug development and cell therapy. *Protein Cell.* 3:246-50, 2012.

Yoshimura Y. Bioethical aspects of regenerative and reproductive medicine. *Hum Cell.* 19:83-6, 2006.

Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science.* 318:1917-20, 2007.

Zapata AG. Requisitos para la investigación con células madre embrionarias humanas. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III, 2007 <http://www.redtercel.com/documentos/Curso%20Calidad/LeyInvBiom_AZapata.pdf>[Consulta: 23 mayo 1013].

Zavos PM, Illmensee K. Development of bioassays using bovine model to measure the efficiency of SCNT in humans: *Fertil. Steril.* 80:19-20, 2003.

Zavos PM, Illmensee K. Possible therapy of male infertility by reproductive cloning: one cloned human 4-cell embryo. *Arch Androl.* 52:243-54, 2006.

Zernicka-Goetz M, Morris SA, Bruce AW. Making a firm decision: multifaceted regulation of cell fate in the early mouse embryo. *Nat Rev Genet.* 10:467-77, 2009.

Zernicka-Goetz M. Patterning of the embryo: the first spatial decisions in the life of a mouse. *Development.* 129:815-29, 2002.

Zhang RL, Zhang ZG, Chopp M. Ischemic stroke and neurogenesis in the subventricular zone. *Neuropharmacology.* 55:345-52, 2008.

Zhao Q, Ren H, Zhu D, Han Z. Stem/progenitor cells in liver injury repair and regeneration. *Biol Cell.* 101:557-71, 2009.

Zhao X, Huang L. Cardiac stem cells: A promising treatment option for heart failure. *Exp Ther Med.* 5:379-383, 2013.

Zhou Q, J Brown, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature.* 455:627-32, 2008.

Zhou G, Liu D, Liang C. Memory mechanisms of active transcription during cell division. *Bioessays.* 27:1239-45, 2005.

Zhou WL, Medine CN, Zhu L, Hay DC. Stem cell differentiation and human liver disease. *World J Gastroenterol.* 18:2018-25, 2012.

Zhou H, Wu S, Joo JY, Zhu S, Han DW, Lin T, Trauger S, Bien G, Yao S, Zhu Y, Siuzdak G, Schöler HR, Duan L, Ding S. Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant proteins. *Cell Stem Cell.* 4:381-4, 2009.

Zuba-Surma EK, Wojakowski W, Madeja Z, Ratajczak MZ. Stem cells as a novel tool for drug screening and treatment of degenerative diseases. *Curr Pharm Des.* 18:2644-56, 2012.

Zubiri, X. ¿Qué es investigar?. *The Xavier Zubiri Review*. 7:5-7, 2005.

Zurriaráin GR. The progressive legal vulnerability of embryonic human life in Spain: the law35/1988 to 14/2006 and law 14/2007. *Cuad Bioet.* 20:155-81, 2009.

7. GLOSARIO

7. GLOSARIO

7.1. Glosario de investigación biomedica. Enlaces en la Web:

<http://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf.> [Consulta: 23 mayo 2013].

7.2. Glosario de términos filosóficos y éticos. Enlaces en la Web:

<http://www.filosofia.net/materiales/rec/glosario.htm> [Consulta: 23 mayo 2013].

Glosario de términos zubirianos:

<http://www.uca.edu.sv/facultad/chn/c1170/jc14glosario.html> [Consultado: 23 mayo 2013].

8. ANEXOS

8. ANEXOS

ANEXO 1. Relación de legislación, declaraciones, convenios, códigos y otros documentos. Enlace en la Web:

<http://www.pcb.ub.edu/bioeticaidret/index.php?option=com_content&task=view&id=31&Itemid=43>. [Consulta: 23 mayo 2013].

ANEXO 2. Ley sobre técnicas de reproducción humana asistida 2006. Enlace en la Web:

<http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-9292> [Consulta: 23 mayo 2013]

ANEXO 3. Ley de investigación biomédica 2007. Enlace en Web:

<http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2007-12945> [Consulta: 23 mayo 2013].

ANEXO 4. Real Decreto 42/2010, por el cual se regula la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. Enlace en la Web:

<http://www.boe.es/boe/dias/2010/02/04/pdfs/BOE-A-2010-1705.pdf> [Consulta: 23 mayo 2013].