

La investigación con células troncales humanas embrionarias y adultas

El nacimiento de la medicina regenerativa

Perspectivas científicas, implicaciones epistemológicas y dilemas bioéticos

Research with embryo and adult stem cells

Birth of regenerative medicine

Scientific perspectives, epistemological perspectives and bioethical dilemma

ORLANDO MEJÍA • MANIZALES

Resumen

La investigación con células troncales es el descubrimiento médico más prometedor para la comprensión y manejo de patologías que en la actualidad son incurables. Pero, además, anuncia el nacimiento de la medicina regenerativa. En este artículo se analiza el estado del arte de las investigaciones con las células troncales embrionarias humanas y con las células troncales adultas humanas, desde la perspectiva de sus revolucionarias implicaciones biológicas (cuestionamiento del dogma de la embriología clásica, del dogma de la cardiología moderna y del dogma de la neurología moderna), epistemológicas (insuficiencia explicativa del modelo mecanicista de la biología molecular) y sus dilemas bioéticos (estatuto moral del embrión, creación de quimeras humanas-no humanas y protocolos clínicos de investigación). (*Acta Med Colomb* 2007; 32: 231-244)

Palabras clave: células troncales, medicina regenerativa, quimeras humanas-no humanas, dilemas éticos.

Abstract

Research with stem cells is the most promising medical discovery for understanding and management of pathologies incurable so far. But besides that, it also announces the birth of regenerative medicine. This article analyses the state of the art with human embryonic and adult stem cells research, from the perspective of its revolutionary biological implications (questioning the classical embryology dogma of modern cardiology as well as the modern neurology dogma, epistemology (insufficient explanation of the mechanistic model of molecular biology) and its bioethical dilemma (moral statute of the embryo, creation of human - non - human and clinical research protocols). (*Acta Med Colomb* 2007; 32: 231-244)

Key words: stem cells, regenerative medicine, human - non - human chimeras, ethical dilemmas.

Dr. Orlando Mejía Rivera: Médico, Especialista en Medicina Interna. Magíster en Filosofía con Énfasis en Epistemología. Profesor Titular, Departamento de Salud Pública, Programa de Medicina, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas. Director del Centro de Estudios e Investigaciones Bioéticas y Epistemológicas (CEIBE), Manizales
Correspondencia: Dr. Orlando Mejía Rivera, Facultad Ciencias para Salud, Manizales.
E-mail: parcelso2001@yahoo.com
Recibido: 22/V/07 Aceptado: 19/IX/07

Introducción

Joseph Murray, premio Nobel de medicina en 1990 por su aporte a los trasplantes de órganos, dijo de manera profética que el desarrollo de la medicina en relación con las estructuras orgánicas se podía sintetizar en las cuatro "R": retirar, reparar, reemplazar y regenerar. El desarrollo de la cirugía ha venido perfeccionando las dos primeras etapas, la inmunología y la microcirugía ha permitido el avance de la tercera etapa y las recientes investigaciones con las células troncales embrionarias y adultas anuncian la llegada de la cuarta etapa.

La ciencia médica se encuentra ante un nuevo camino científico, epistemológico y ético que ofrece promesas impensadas hasta hace muy poco tiempo, pero que también posee riesgos que podrían amenazar la misma viabilidad de la especie humana y sus valores culturales vigentes. Por eso mismo, la reflexión bioética y filosófica de estas tecnologías debe surgir desde un conocimiento detallado de los hechos científicos, para no correr el riesgo de inferir peligros potenciales donde no los hay, o de aceptar intereses económicos o ideológicos que pretenden disfrazarse de argumentaciones científicas objetivas.

El concepto de célula troncal y su evolución

La célula troncal se define como aquella célula que es capaz de autodividirse de manera ilimitada y que produce tipos celulares especializados que alcanzan, en el organismo humano desarrollado, alrededor de los 200 linajes celulares distintos. Las células troncales se han clasificado en totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y oligopotenciales (1-4).

Las totipotenciales corresponden a las células embrionarias que conforman el blastómero hasta su fase de mórula (8 a 16 células), al tercero y cuarto día después de la fecundación. En esta fase pueden generar cualquier tipo de célula y nuevos organismos.

Las pluripotenciales son las células embrionarias que se encuentran en la masa celular interna (MCI) del blastocisto (60 a 100 células), hasta el día 14 después de la fecundación. Aunque también son pluripotenciales las denominadas células troncales embrionarias germinales (CTEG), que se obtienen de las crestas germinales de fetos abortados con cinco a nueve semanas de gestación. En esta fase pueden generar cualquier tipo de célula, pero han perdido la capacidad de producir nuevos organismos.

Las multipotenciales son células troncales del organismo adulto que, en ciertas circunstancias y condiciones, pueden generar algunos tipos celulares.

Las oligopotenciales son células del organismo adulto, derivadas de las células troncales multipotenciales, que se conocen como células progenitoras o precursoras adultas y que son capaces de producir, en ciertas circunstancias y condiciones, un único tipo celular.

El conocimiento descrito es la base de lo que se conoce como el dogma de la embriología moderna y que se puede caracterizar así:

- **Las células troncales embrionarias (CTE)** pierden su capacidad totipotencial y pluripotencial (con excepción de las germinales) cuando al llegar la tercera semana del desarrollo se forma el disco germinativo trilaminar, y aparece el epiblasto, por medio del proceso de la gastrulación, que origina las tres capas germinativas: el ectodermo, el mesodermo y el endodermo. Del endodermo se forma el páncreas, el hígado, la tiroides, el pulmón, la vejiga y la uretra. Del mesodermo se desarrolla la médula ósea, el esqueleto, el músculo estriado, el miocardio, los vasos sanguíneos y los túbulos renales. Del ectodermo proviene la piel, las neuronas, la pituitaria, los ojos y los oídos (5).

- **Las células troncales adultas (CTA)** sólo poseen capacidad multipotencial y oligopotencial, porque una vez establecida la estructura de las tres capas germinales la diferenciación celular es un proceso irreversible (6).

Teniendo en cuenta este marco científico en 1981 se aislaron y cultivaron *in vitro*, por primera vez, células troncales embrionarias de ratón (7). En 1998 Thomson y sus colaboradores aislaron y cultivaron *in vitro* células troncales embrionarias humanas y de primate (8, 9). A partir de estos

hallazgos pioneros se multiplicaron las investigaciones en el laboratorio y con animales.

Las razones de este auge experimental son evidentes: la potencialidad biomédica de la utilización de las células troncales embrionarias para la terapia celular de diversas enfermedades humanas y un mayor conocimiento de los procesos moleculares de las enfermedades genéticas.

Los resultados obtenidos en el periodo 1998-2007 han sido no sólo asombrosos, sino inesperados. Para facilitar una visión de conjunto del proceso investigativo voy a mencionar los principales avances que se han logrado y sus implicaciones médicas.

Células troncales embrionarias (CTE)

1. Fuentes de células embrionarias establecidas:
 - a) Embriones generados por fecundación de un óvulo y un espermatozoide (que no fueron utilizados en la fertilización *in vitro* de parejas estériles) menores de 14 días y congelados.
 - b) Teratomas o carcinomas embrionarios.
 - c) Líneas celulares embrionarias *in vitro*.
 - d) Fetos abortados (5-9 semanas de gestación).
 - e) Creación de embriones para experimentación (de origen agámico- clonación terapéutica, o por partenogénesis) (10-12).
2. Cultivos de CTE humanas enriquecidos con ácido retinoico lograron la diferenciación de células neuronales, neuronas dopaminérgicas y oligodendrocitos (13-17).
3. Cultivos de CTE humanas se diferenciaron en cardiomiocitos (18-20).
4. Cultivos de CTE de ratón, primate, y también CTE humanas, se han diferenciado en células secretoras de insulina, progenitoras hematopoyéticas, miocitos esqueléticos, músculo estriado, adipocitos, condrocitos, células endoteliales, melanocitos, hepatocitos, vasos sanguíneos (21-28).
5. CTE humanas han generado endodermo gracias a la adición de activina y el uso de concentraciones bajas de suero fetal bovino en el medio de cultivo. Se ha demostrado que el factor β de crecimiento (TGF- β) es clave para la formación de esta capa germinativa (29).
6. Implantes de CTE de ratón en modelos de ratas con enfermedad de Parkinson produjeron mejoría clínica (30).
7. Se halló que las CTE son capaces de evitar que las células con alteraciones en el ADN se dupliquen. Esto se logra por la activación de la proteína P53 que suprime de manera directa la expresión del gen Nanog, el cual es imprescindible para la generación de estas células (31).
8. Sin embargo, se encontró que el trasplante de CTE a modelos animales produce con frecuencia el desarrollo de teratomas y otros tumores sólidos. Este resultado ha conducido a nuevas vías de comprensión fisiopatológica del cáncer humano y se ha postulado la hipótesis de que las células troncales cancerosas eran células troncales normales que mutaron y son el reservorio de células on-

cogénicas que evita la erradicación definitiva de muchos tipos de cáncer, luego del uso de protocolos de quimioterapia efectiva.

Se han identificado células troncales cancerosas en la leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica, cáncer de mama, mieloma múltiple, cáncer cerebral y cáncer de próstata. Esta asociación permite reorientar la terapia en cáncer: se debe buscar, de manera directa, la destrucción de las células troncales cancerosas que crean y perpetúan la enfermedad a nivel molecular. O, incluso, a largo plazo, evitar la mutación de las células troncales normales a su estado canceroso (32, 33).

9. Los ensayos clínicos con CTE en humanos están limitados, hasta el momento, por el riesgo de generar en los sujetos de investigación complicaciones cancerosas. Aunque se han aceptado, recientemente, protocolos clínicos de fase I de investigación con niños que tienen la enfermedad de Batten y adultos con isquemia cerebral crónica (64).
10. El control de las CTE en el laboratorio es arduo y difícil. Además, la posibilidad de contaminación y de transmisión de agentes infecciosos también es otra limitante al momento de pensar en protocolos clínicos en humanos. De hecho, parte de las líneas de CTE humanas de laboratorio existentes en los Estados Unidos se contaminaron con moléculas de ratón provenientes de los medios de cultivo (34).
11. Se han desarrollado implantes de CTE humanas en embriones de pollo, ratón y conejo con resultados diversos, pero abriendo el camino a la experimentación con quimeras (35-37).

Células troncales adultas (CTA)

Las investigaciones con CTA han superado todas las expectativas teóricas con que se iniciaron. Hasta el punto de encontrarnos ante la perspectiva de una verdadera revolución científica en el campo de la medicina, pues los hallazgos, cada vez más concluyentes, nos indican que el dogma de la diferenciación irreversible celular de la embriología moderna ha sido hecho añicos. Esto ha generado una cascada de acontecimientos que nos obliga a pensar en nuevos enfoques fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos para la mayoría de las enfermedades humanas (38-41). Veamos los descubrimientos y experimentos más significativos.

1. Las CTA se han encontrado en músculo, cerebro, retina, páncreas, médula ósea, sangre periférica, cornea, vasos sanguíneos, grasa, pulpa dentaria, espermatogonia, placenta, hígado, piel y glándula mamaria (38).
2. CTA de grasa se han transformado *in vitro* en cartílago, músculo y hueso (42).
3. CTA de la médula ósea se han transformado *in vitro* en músculo estriado, tejido cardíaco, células neuronales, hígado, hueso y cartílago (43-45).
4. CTA neurales se han transformado *in vitro* en músculo esquelético y en todos los tipos de células neuronales (46-48).
5. CTA del músculo esquelético se han transformado *in vitro* en microtúbulos esqueléticos, músculo estriado, hueso, cartílago y grasa (49).
6. La doctora Catherine Verfaillie, investigadora de la Universidad de Minnesota, aisló de ratones y luego de tejido adulto de médula ósea humana a una subpoblación de células que denominó células mesenquimatosas progenitoras multipotentes adultas (MAPCs), que son capaces, a partir de una célula única, de diferenciarse en células de las tres capas germinativas: ectodermo, mesodermo y endodermo. Las MAPCs se han encontrado además en la sangre del cordón umbilical, en el líquido amniótico y en sangre periférica (50-54). Las MAPCs han demostrado su capacidad *in vitro* de formar tejido de miocardio y vasos sanguíneos. Verfaillie ha propuesto que las MAPCs pueden ser “un reparador universal” del cuerpo adulto. Jiang y colaboradores también aislaron células MAPCs y mostraron su diferenciación *in vivo* en linaje hematopoyético y en epitelio hepático, pulmonar e intestinal (55).
7. Científicos de la Universidad de Wake Forest publicaron, en enero de 2007, el hallazgo de un tipo de células troncales en el líquido amniótico que denominaron células troncales derivadas del líquido amniótico (AFS) y que pueden representar un estado intermedio entre las CTE y las CTA (56).
8. Se han utilizado CTA para trasplante en modelos animales con infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y diabetes mellitus con resultados esperanzadores (57-60).
9. Se han utilizado CTA para trasplante en modelos animales con sección medular, parcial y completa, con resultados poco claros (61-63).
10. Se han iniciado protocolos clínicos aprobados con seres humanos, en fases I y II de investigación, en diversas patologías (65, 135).
11. Se han realizado estudios clínicos, no sistemáticos, en pacientes con infarto del miocardio e insuficiencia cardíaca que se le han trasplantado sus propias CTA hematopoyéticas de la médula ósea al miocardio afectado. Los resultados han sido exitosos y también desesperanzadores. Lo que ha llevado a una polémica que persiste, aunque los hallazgos recientes tienden a mostrar mejores resultados clínicos y se justifica la continuación rigurosa de los mismos (66-68).
12. Se han realizado estudios clínicos, no sistemáticos, en pacientes con daño medular parcial y total a los cuales se les ha trasplantado sus CTA hematopoyéticas de la médula ósea a las zonas lesionadas y los resultados han sido un fracaso. Hasta el punto que se acepta que deben hacerse más experimentos animales antes de crear falsas expectativas a los enfermos. Además, se han comprobado casos de empeoramiento en pacientes con lesiones parciales por la manipulación quirúrgica de la lesión (69).

13. Se han realizado estudios clínicos, no sistemáticos, de CTA autólogas de piel y de hueso en úlceras y fracturas óseas con resultados beneficiosos y prometedores (70).
14. Se han hecho trasplantes de CTA de glándula mamaria, cuero cabelludo y piel con objetivos cosméticos que han sido prometedores, pero polémicos en cuanto a la futilidad científica de estos procedimientos (71).

Nuevas teorías y conceptos en torno a las células troncales adultas

La teoría central de una nueva conceptualización de las células troncales adultas se puede sintetizar así: las CTA se encuentran en la mayoría, o quizá todos, los tejidos y células del cuerpo y pueden ser transformadas de manera potencial en cualquier linaje celular o tipo de tejido. Esto implica asumir que las CTA son una especie de subtipos de células fetales indiferenciadas o células primitivas indiferenciadas que persisten en el adulto (72); o que son células que se diferenciaron, pero son sensibles a mecanismos complejos que les restituye su poder de nuevas diferenciaciones. En este último caso se ha planteado la existencia de tres mecanismos: la transdiferenciación, la desdiferenciación y la rediferenciación.

La transdiferenciación es la capacidad de una célula troncal, bajo ciertas circunstancias, de ser reprogramada y volver a diferenciarse en otras líneas celulares de los nuevos tejidos donde se trasplantan.

La desdiferenciación es la capacidad de la célula troncal de volver al estado potencial de célula embrionaria. A partir de ahí se daría la rediferenciación en la línea celular y tisular en donde ha sido trasplantada (39).

Lo anterior lleva a pensar que las CTA tienen intacta la expresión de todos sus genes y que son los factores epigenéticos del nicho donde son trasplantadas, los que determinan cuál información debe ser activada del ADN del núcleo celular (73-76). Esta perspectiva explica que la plasticidad de las CTA no se pierda con la edad y que se exprese al ser puesta en otro nicho tisular. De hecho, la idea como tal no es nueva y se puede encontrar en un libro clásico como *Embriología y genética*, del premio Nobel de medicina T.H. Morgan, quien en 1934 dijo:

Como todas las células contienen una provisión completa de genes, podría creerse que todas ellas son capaces de formar cualquier parte del organismo, siempre que su protoplasma no haya sido irremediablemente modificado en una dirección determinada (77).

Es decir, los hallazgos actuales del comportamiento experimental de las CTA parecen darle la razón a esta intuición de Morgan. Además, el espectacular desarrollo contemporáneo de la biología del desarrollo reafirma la tesis de que en los procesos de organogénesis y diferenciación del embrión las señales bioquímicas, provenientes de las distintas estructuras citoplasmáticas especializadas, son las que estimulan la

expresión diferencial de los genes. El programa futuro de la investigación estará orientado a conocer, en detalle, las señales epigenéticas, derivadas de las distintas estructuras citoplasmáticas, que estimulan e inhiben la expresión de los genes nucleares de las células troncales.

De otro lado, la reconceptualización de las CTA ha llevado al cuestionamiento de los que se denominan como el dogma de la neurología moderna y el dogma de la cardiología moderna. Ambos dogmas se basan en la teoría de que el cerebro y el corazón son órganos posmitóticos terminales diferenciados. Dicho de otra manera, se ha postulado desde comienzos del siglo XX que las neuronas y los cardiomiocitos no se renuevan después del nacimiento.

En relación con el cerebro se afirmaba que en los humanos y el resto de mamíferos adultos no podían nacer nuevas neuronas, sino que sólo podían morir. La hipótesis era la de una estructura cerebral estable desde el punto de vista anatómico, para que los recuerdos y los pensamientos pudieran perdurar durante la vida del individuo. Sin embargo, los estudios de Cameron (1998, 1999), Erikson (1998) y Nottebohm (2002), entre otros, demostraron la existencia de neurogénesis y el subsiguiente remplazo neuronal ante estímulos específicos de distinta índole (78-81). Estos estímulos son: los procesos de aprendizaje, el ejercicio físico y la riqueza y complejidad del entorno.

La investigación con CTA ha reforzado la evidencia de un continuo proceso de neurogénesis durante toda la vida incluyendo la vejez avanzada. Se han encontrado CTA neuronales en el giro dentado, la sustancia nigra, el hipocampo, el bulbo olfatorio, entre otras estructuras. De hecho, la neurogénesis aumenta también como consecuencia de las lesiones cerebrales, pero la capacidad de regeneración es muy pequeña (82). Se calcula que alcanza menos de 0.2% de las neuronas dañadas. Rossi y Cattaneo han postulado que en la mayor parte de casos de daño cerebral se emiten señales gliogénicas que inhiben la neurogénesis (83).

La terapia futura con CTA neuronales estará orientada a dirigir la diferenciación específica de las células para la generación de neuronas dopaminérgicas, neuronas de tipo colinérgico y neuronas productoras de GABA, entre otras, que al ser trasplantadas curarán la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Huntington. La empresa Re-neuron ha desarrollado la línea celular ReN005 que ha producido resultados exitosos en modelos de ratas con enfermedad de Huntington y aguardan la autorización para iniciar un protocolo clínico de fase I en enfermos avanzados de la patología (60).

En relación con el corazón el dogma de la cardiología moderna ha planteado que los cardiomiocitos se pueden hipertrofiar, pero que no se reemplazan por su condición de células posmitóticas terminales diferenciadas. De hecho, toda la fisiopatología que conocemos, tanto de la insuficiencia cardíaca como de la enfermedad coronaria, se basa en los mecanismos compensatorios de la hipertrofia miocárdica y en la imposibilidad de que exista una hiperplasia cardíaca.

Sin embargo, como lo demuestra Anversa y sus colaboradores, existen evidencias clínicas, fisiopatológicas, histológicas y microscópicas que refutan dicho dogma y confirman que hay regeneración miocárdica durante toda la vida y se ha hallado proliferación significativa de miocitos mononucleados en el miocardio ventricular. Es decir, que se replican miocitos desde el propio miocardio y con las nuevas técnicas de la microscopía confocal, y el inmunoanálisis de última generación, es inobjetable la presencia constante de mitosis en los cardiomiocitos. Además, ya se han identificado células troncales cardíacas que residen de manera habitual en el miocardio (84).

El parénquima celular se forma de manera continua en el miocardio normal y la regeneración de miocitos se potencia ante la aparición de la falla cardíaca clínica. ¿Hasta dónde la terapia usual para la falla cardíaca, que presupone que no existe hiperplasia compensatoria, ha bloqueado de algún modo los mecanismos de compensación cardíaca regenerativa? La respuesta implica la realización de nuevos monitoreos de la farmacocinética de las drogas usadas y de mediciones de fisiología cardíaca.

De otro lado, aunque los resultados no son tan concluyentes, se han aumentado los estudios en modelos animales y en investigación clínica humana que muestran que los trasplantes de CTA hematopoyéticas provenientes de la médula ósea si se diferencian en cardiomiocitos, aunque se requiere todavía de protocolos clínicos más rigurosos, que no estén financiados por las empresas de medicina regenerativa que tengan conflicto de intereses en los resultados esperados (85, 86).

Quizá el futuro de la terapia celular cardíaca esté más orientado a la plena identificación, uso y estimulación de las CTA cardíacas y no tanto a los trasplantes de CTA hematopoyéticas y su diferenciación en cardiomiocitos.

Las CTA y la crisis del paradigma biológico mecanicista

¿Por qué tantos descubrimientos inesperados en el comportamiento biológico de las CTA? Pienso que la respuesta más completa proviene de la reflexión epistemológica: los hechos nuevos representan la aparición de “anomalías” que no pueden ser pensadas de manera adecuada con el paradigma predominante de la biología molecular de orientación mecanicista. Para comprender esto mejor es necesario recordar la propuesta del filósofo de la ciencia Thomas Khun, quien en su libro clásico *La estructura de las revoluciones científicas* planteó que la ciencia está determinada por periodos preparadigmáticos, paradigmáticos y por revoluciones científicas (87).

A la denominada “ciencia normal” corresponde el periodo de un paradigma predominante que es aceptado por la comunidad científica, tanto en sus presupuestos teóricos, sus instrumentos tecnológicos, como en el tipo de problemas que debe resolver. En el caso de la medicina occidental, el paradigma predominante desde comienzos del siglo XX ha

sido el de la biología molecular, el cual utilizó los fundamentos de la física mecanicista newtoniana para incorporarlos a la comprensión de las estructuras del cuerpo humano. Los “enigmas” científicos que se han resuelto han tenido una explicación mecanicista y hasta ahora las bases de la fisiopatología, la clínica y la terapéutica se han ceñido al modelo de comprensión mecánica que presupone la individualidad y la identidad de estructuras celulares que se relacionan con otras de manera causal y determinista.

Por ello, en la investigación de las CTA los científicos están en la búsqueda de subtipos celulares troncales que antes no se aceptaba que existieran. Pero, como refiere el dicho popular: “el que busca encuentra”. Sin embargo, ¿esta perplejidad ante el comportamiento de las CTA será cuestión sólo de haber hallado supuestas nuevas estructuras celulares? Pienso que el problema es más complejo y siguiendo la propuesta de Khun quizá nos hemos encontrado con que las CTA no son “enigmas” que pueden ser resueltos y comprendidos con el paradigma mecanicista de la biología, sino son auténticas “anomalías”, que en términos khunianos significa que son “hechos” que para ser explicados requieren de un nuevo paradigma científico, es decir de una “revolución científica” en la medicina.

Esto significa que quizá ha llegado el momento de incorporar a la biología molecular el modelo contemporáneo de la física cuántica (88-90). Esto implica, entre otros aspectos, abandonar dogmas como el de entidades celulares aisladas y determinadas irreversiblemente en el organismo, que establecen exclusivas relaciones de causa y efecto con otras estructuras celulares. Por ejemplo, ya existen nuevas hipótesis de lo que son las CTA que se comprenderán mejor si nos liberamos un poco de la lógica mecanicista con la que nos hemos formado.

Zipori, investigador del Instituto Weissman de Israel, es uno de los que ha ido más allá y ha propuesto que las células troncales adultas no son entidades celulares específicas, sino “estados troncales potenciales” que pueden presentarse durante el ciclo vital de cualquier célula del organismo adulto y que garantizan el fenómeno de la plasticidad celular, el cual es fundamental para un modelo de estructura corporal donde el equilibrio entre las células que mueren y la renovación con nuevas células es permanente y nunca deja de funcionar (91).

De ahí que Zipori proponga que la “troncalidad” se caracteriza por la “plasticidad potencial” de todas las células y que los rasgos conocidos de autodivisión ilimitada y formación jerárquica de hijas precursoras y progenitoras no son exclusivos ni necesarios para definir una célula troncal (92). Entonces, si aceptamos esta reorientación fisiopatológica de la troncalidad celular, pierden importancia los subtipos celulares de CTA que se están encontrando, pues no serían entidades definidas y diferenciadas, sino estados de troncalidad de cualquier célula ante situaciones moleculares transitorias.

Esta última visión sólo es posible de ser seguida, si incorporamos algunos conceptos de una joven disciplina

que viene emergiendo con el nombre de biología cuántica y que se caracteriza por el estudio científico de los procesos biológicos en los términos de la teoría cuántica aplicada al sistema corporal macrofísico, y no sólo a lo atómico y subatómico (93-95). Es decir, como refiere el investigador y pensador Erwin Laszlo:

El sistema de coherencia que se descubre en el organismo sugiere que en algunos aspectos es un sistema cuántico macroscópico. Los tejidos vivos son una "condensación de Bose-Einstein": Una forma de la materia en que los procesos de tipo cuántico, que hasta ahora se pensaba que estaban limitados al dominio microscópico, tienen lugar a escalas macroscópicas. Esto se verificó en 1995, cuando los experimentos de los físicos Eric A. Cornell, Wolf Ketterl y Carl Wieman recibieron el premio Nobel en 2001 (96).

Esto conlleva a dejar de pensar en estructuras celulares únicas y más bien a desarrollar el concepto de "campo" en la biología. O sea, analizar los acontecimientos moleculares que suceden en el organismo a partir de un "biocampo", en el cual ninguna célula o grupo celular posee una función determinada de manera irreversible y donde de manera potencial cualquier célula puede asumir las funciones de otra dependiendo de las necesidades del equilibrio del cuerpo entendido como una "unidad cuántica macroscópica".

Con un modelo de "biocampo" queda más sencillo entender el "estado troncal potencial" de cualquier célula adulta de Zipori, pues las células se comportarían en forma similar a las partículas elementales de la teoría cuántica de campos: "La creación y aniquilación continuas de partículas a nivel subatómico es el resultado de una interacción continuada entre diferentes campos" (97).

De esta manera las interacciones entre señales epigenéticas provenientes de citoplasmas específicos y la expresión diferencial de los genes nucleares de las células dejan de estudiarse, de manera exclusiva, como sucesos de causa y efecto entre entidades separadas y permiten buscar patrones de funcionalidad molecular que interactúan en la totalidad del organismo.

Apenas se está comenzando a vislumbrar este nuevo paradigma científico de la medicina, que gracias a las CTA, entendidas como "anomalías", ha generado el deseo de hallar nuevas formas de comprensión biológica y epistemológica al funcionamiento de los organismos, pero como refiere Askenasy: "¿No será que las nociones y modos de pensamientos frente a las células madre deben evolucionar a adoptar la interpretación de las leyes de la física actual?" (98). Es evidente que ese paso será indispensable para la conformación y desarrollo de una futura medicina regenerativa que debe poseer una complejidad no mecanicista, pues como refirió Einstein: "Uno no puede resolver un problema con el mismo tipo de razonamiento del que surgió dicho problema" (96).

La medicina regenerativa y el mito de Prometeo

Rosenthal (99) y Sulmasy (100) han establecido la existencia de un nexo entre el mito griego de Prometeo y las perspectivas que vislumbramos con la medicina regenerativa y los descubrimientos revolucionarios de las CTA. Sulmasy ha dicho con perspicacia que: "toda ética lleva implícita un mito". Pero, además, los filósofos Horkheimer y Adorno ya habían demostrado mucho antes en su libro clásico *Dialéctica del iluminismo* (1944) que la ciencia moderna, de manera paradójica, está poseída en el fondo por mitos que en apariencia son rechazados por la razón científica (101).

La asociación hecha entre la medicina regenerativa y el mito prometeico se ha limitado a recordar que el hígado del titán era devorado todos los días por un águila y en las noches proliferaba de nuevo. Es decir, que el hígado de Prometeo tenía una capacidad de renovación celular extraordinaria. Sin embargo, creo que profundizar en el mito griego y en sus distintas interpretaciones históricas nos revela aspectos misteriosos, pero de gran riqueza conceptual, que se puede contextualizar en lo que significa y podrá representar la medicina regenerativa para la especie humana, tanto en sus beneficios, como en sus potenciales peligros.

En este sentido el análisis del mito no es un ejercicio de erudición cultural, sino que estoy convencido del valor heurístico, hermenéutico y cognitivo que posee como una herramienta que se complementa, con otras aproximaciones, al descubrimiento de las células troncales y sus implicaciones sociales y antropológicas.

Aunque la versión más conocida del mito es la de Esquilo y su *Prometeo encadenado*, también se encuentran alusiones al mito en Hesiodo (en su *Teogonía* y en *Los trabajos y los días*), Platón (en su *Protágoras*), y en Aristófanes (en *Las Nubes*). Autores posteriores han recreado el mito como Luciano de Samósata en su *Prometeo en el Cáucaso* y en Occidente el mito prometeico ha sido retomado por, entre otros, Goethe, Nietzsche y Kafka. De igual manera, es pertinente recordar que el libro clásico de Mary Shelley, conocido como *Frankenstein*, en realidad tenía el siguiente título: *Frankenstein o el nuevo Prometeo*.

A continuación voy a sintetizar el mito y sus distintas versiones enfatizando en aquellos aspectos que podemos relacionar luego con las células troncales y la perspectiva de la medicina regenerativa.

Prometo es un titán, hijo de Gea (Tierra), que se caracteriza por su astucia y su videncia. En la guerra entre los dioses del Olimpo y los titanes preolímpicos el triunfo es de los primeros y Zeus se convierte en el monarca absoluto de los cielos y de la Tierra. Prometeo ama a los seres humanos, e incluso Luciano dice que él los creó, mientras Zeus los desprecia, los esclaviza, los ridiculiza y los denomina: "raza miserable y efímera". Entonces, Prometeo decide robar el fuego y los secretos al dios Hefesto y revelarlos a los hombres. Los secretos del dios Hefesto incluye la capacidad

tecnológica para construir objetos y también la creación de robots y de mujeres, según Hesiodo.

Zeus se da cuenta del acto de Prometeo y decide castigarlo de una forma ejemplar. Lo hace encadenar a una roca en el monte Cáucaso y envía un águila que todos los días devorará el hígado de Prometeo, que sufre grandes dolores, pero el órgano regenera por completo y para el día siguiente estará intacto para el nuevo suplicio. Al titán lo visita Io, una quimera con cabeza de vaca y cuerpo de doncella, que ha sido condenada por Zeus a ser perseguida por una tábano. A ella le revela que él sabe quién destronará a Zeus y le cuenta de su amor por los humanos y que él les enseñó, también, el arte de los remedios para curar sus enfermedades y poder vivir más tiempo. En el poema de Goethe, Prometeo ha creado a los humanos y los ha hecho a su imagen y semejanza y con la capacidad de reír, llorar y no someterse nunca a los dioses que no provienen de la Tierra.

Luego de un tiempo prolongado Prometeo es liberado por Zeus, pero los detalles no se conocen porque las versiones directas del *Prometeo liberado* y del *Prometeo portador* del fuego de Esquilo se han perdido. Por razones desconocidas Quirón, el centauro padre de la cirugía y la medicina, reemplaza de manera voluntaria a Prometeo en su terrible suplicio y es encadenado en la misma roca del monte Cáucaso.

Es indudable que el poder del mito de Prometeo renace a la luz del descubrimiento de las células troncales adultas. El titán es castigado con la tortura de ser picoteado en su tejido hepático por el águila, porque Zeus debía saber que Prometeo tenía un cuerpo con la capacidad de regenerarse a partir de sus propias células y no iba a morir con la destrucción de su órgano. Además, es de suponer que el resto de los órganos tenían igual capacidad de regeneración. Ahora bien, si Prometeo es el creador de los seres humanos y los hizo “a su imagen y semejanza” es claro que nuestros cuerpos heredaron esa capacidad asombrosa de regenerarse a sí mismos y, por ello, el titán dio a la humanidad el secreto de la tecnología para que algún día pudiésemos conocer y activar esa potencialidad. Visto así, el regalo de Prometeo a los hombres posee una significación diferente.

Si provenimos de una raza de titanes, el desarrollo de la tecnociencia, que busca ampliar los límites naturales de nuestra existencia, no es una traición a los dioses de los cielos, sino la expresión genética de la fidelidad a la condición de hijos del linaje de la Tierra. No es “jugar a ser dioses” sino recuperar lo que hemos heredado en las estructuras filogenéticas del cuerpo. Se entiende mejor ahora la ira de Zeus contra Prometeo: al dar a los hombres la capacidad tecnológica les estaba asegurando que algún día dejarían de ser tan “efímeros” y ellos superarían su pánico ante el poder de los dioses del Olimpo.

Ahora bien, hay un elemento mítico que hace más compleja la alegoría que estamos haciendo. Al parecer Prometeo y el resto de titanes no eran inmortales, ni deseaban serlo, porque precisamente su diferencia con Zeus y los dioses olímpicos radicaba ahí. Al ser inmortales los dioses olímpicos, deno-

minados de manera irónica por Prometeo como “los felices”, no podían conocer los sentimientos genuinos del placer y la tristeza, porque estos sentimientos tienen sentido en la medida de que no son eternos. Entonces, la tecnociencia como legado prometeico no está encaminada a descubrir los secretos de la inmortalidad, sino a desarrollar las potencialidades biológicas hasta alcanzar los límites genéticos de la especie y, sobre todo, a garantizar una mejor calidad de vida de los individuos por medio de la curación de las enfermedades.

Los estudios que se vienen haciendo en el cromosoma 4 y sus genes han llevado a hipótesis tan inesperadas como que el cumplimiento de la muerte celular determinada genéticamente, sin factores deletéreos ni letales externos, podría extender el ciclo vital humano en forma significativa (136). En relación con las enfermedades otro mito griego le da mayor sentido a la disputa entre Zeus y Prometeo. En una época remota e idílica no existían enfermedades sobre la Tierra, pero Zeus envía a la diosa Pandora con una caja que al abrirla deja salir los gérmenes de las enfermedades y los males de la vejez y de la muerte.

Es decir, Zeus y los dioses de los cielos se ensañan en que los seres humanos sean “efímeros y miserables” no porque sea su naturaleza, sino, por el contrario, porque ellos representan la continuación de la semilla de los titanes y su amor a la Tierra. En este sentido la “actitud titánica” de la tecnología genética con las células troncales no sería una “desacralización” del mundo natural, sino el reconocimiento de sus posibilidades más profundas y fascinantes.

¿Qué perdió a los titanes en su guerra con los dioses olímpicos? Su tendencia a la soberbia. La tentación de la *Hybris* que significa, entre otras interpretaciones, la autosuficiencia y la ambición desmedida que rechaza cualquier tipo de límite ante los deseos y los caprichos. Esta cara oscura del mito de Prometeo debe ser tenida muy en cuenta en el desarrollo de la medicina regenerativa. En especial, cuando varias de las orientaciones investigativas con células troncales embrionarias insisten en la experimentación con quimeras. ¿Con qué objetivo? Este punto, y otros, lo analizaré a continuación en los dilemas éticos de la investigación con células troncales.

En síntesis, el mito de Prometeo está en el corazón de la naciente medicina regenerativa y, de alguna manera, el volver una y otra vez sobre él nos dará nuevas luces para comprender este camino que romperá en dos la historia de la humanidad sobre la Tierra. Nadie agota las interpretaciones de un mito y menos el de Prometeo, pues como he tratado de mostrar, en la figura de ese dios trágico se esconde, quizá, el mapa completo de nuestro destino cósmico. De hecho, dejo intacta la última relación enigmática entre Prometeo y Quirón, pero sí intuyo que tiene que ver con el futuro desarrollo de la medicina regenerativa y su aplicación humana.

Dilemas éticos de la investigación con células troncales embrionarias

El propio desarrollo científico se encarga, a veces, de clarificar mejor los objetivos y prioridades de la inves-

tigación, que son condiciones básicas para garantizar la existencia de criterios éticos en la ciencia. De acuerdo con lo que hemos analizado, la experimentación con células troncales embrionarias ya no es la única alternativa para buscar la cura a las enfermedades humanas susceptibles de terapia celular. Esto lleva a tener una mayor prudencia en los proyectos de laboratorio, con animales y en los protocolos clínicos que se decidan realizar en humanos.

Por ello, el análisis ético debe tener en cuenta la siguiente pregunta: ¿Por qué y para qué debe hacerse investigación con CTE si la investigación con células troncales adultas parece tan promisorio, no hay que manipular a los embriones y no existen los riesgos de rechazo inmunológico, generación de tumores y posibilidad de transmitir enfermedades infecciosas latentes? Una respuesta general podría ser ésta: se justifica la investigación con CTE cuando no es posible de ser realizada con las CTA. Aquí estaríamos ante un argumento científico objetivo que, por supuesto, tendría que ser sustentado antes de iniciar la investigación. Con esto se evitaría que se insista en preferir la investigación con CTE por intereses de exclusivo lucro económico, incluso a costa de la seguridad de los potenciales sujetos de investigación. La explicación consiste en que las patentes comerciales se aplican a linajes de células troncales embrionarias, pero no a las células troncales adultas.

Por tanto, el negocio económico está orientado a desarrollar la terapia celular con los linajes de CTE cultivadas *in vitro*. Pero, es evidente, que con el conocimiento actual de las investigaciones debe priorizarse la experimentación con CTA para la búsqueda de la curación clínica de las diversas enfermedades humanas. Esto no significa que no deba continuarse, de manera paralela, la investigación con CTE, pero pienso que su orientación prioritaria está dirigida a la experimentación básica de laboratorio y con modelos animales. El campo de la comprensión molecular de las enfermedades, el estudio de las anomalías cromosómicas y genéticas y la dilucidación de los factores y mecanismos de aneuploidia en el desarrollo temprano del embrión, parecen ser sus principales objetivos a corto y mediano plazo.

Lo que sí es muy difícil es seguir aceptando el eslogan cuasi publicitario, fomentado por las corporaciones privadas, que insisten en el “imperativo terapéutico” para justificar la investigación clínica con CTE, apresurada e indiscriminada, a grupos de enfermos con distintas patologías (Parkinson, Huntington, paraplejia, etcétera) a quienes les han creado falsas ilusiones de curación inmediata, aprovechándose de su natural desesperación. Como ha dicho Callahan: “La campaña de la investigación con CTE necesita ser desmitologizada. La buena ciencia requiere de tiempo para superar los falsos escalones que se encuentran en la vía” (102).

Teniendo en cuenta lo anterior, analicemos en detalle los principales conflictos éticos que se presentan en la investigación con CTE.

El estatuto moral, biológico y ontogénico del embrión

El punto central de la discusión ética es la siguiente: ¿Se pueden manipular y destruir embriones humanos, en sus fases tempranas de desarrollo, con el objeto de obtener células troncales embrionarias para la investigación? La respuesta depende de la definición y valoración que le demos al embrión. En general se pueden identificar tres posiciones:

1. No está justificado y no hay excepciones para considerar.
2. Está justificado de manera plena y no debe existir ninguna restricción.
3. Está justificado en ciertas situaciones y sometido a restricciones.

Primera posición

Para este grupo el embrión, desde sus fases tempranas, es equiparable desde el punto de vista de su estatuto moral a un ser humano adulto. Por tanto, su manipulación y destrucción es injustificable porque atenta contra la dignidad humana. La argumentación kantiana es aplicada: los sujetos morales son fines en sí mismos y jamás pueden ser medios de otros, así las razones que se tengan sean altruistas o benefician a la humanidad. Desde el punto de vista biológico se plantea que la vida humana es una unidad continua que va de la primera célula hasta la muerte del individuo. Esta idea se basa en una concepción biológica determinista del desarrollo del embrión, sustentada en la existencia de una programación genética, preestablecida en el genoma, y que se va expresando en el tiempo y en el espacio.

La correspondencia ontogénica a lo anterior es lo que se conoce como preformacionismo y en su primera versión, del siglo XIX, fue defendida por Malpighi y otros embriólogos. Se puede explicar así: desde el ovocito se encuentra contenido el ser adulto del futuro y sólo necesita del tiempo para crecer. La ingenua imagen de un hombrecito minúsculo dentro del ovocito, ha pasado a ser la de un hombre potencial contenido en su genoma.

Para la línea más radical de este grupo, donde se encuentra la ortodoxia religiosa del cristianismo católico, del hinduismo y del taoísmo, ninguna fuente de CTE debe ser utilizada, pues ni los embriones sobrantes de procedimientos de fertilización *in vitro* (FIV), ni mucho menos los fetos abortados, deben seguir produciéndose. De igual manera, ninguna de las formas artificiales de obtener gametos para experimentación es aceptada (103).

Una línea más moderada, de pensamiento laico, acepta como un mal menor e inevitable la obtención de CTE de embriones sobrantes de FIV, porque de todos modos van a ser destruidos, y también la recolección de CTEG de fetos abortados, porque ya son hechos consumados. Sin embargo, sin ninguna excepción, este grupo no acepta la creación de embriones para la experimentación con CTE y algunos consideran que tolerar este tipo de investigación nos iguala con el estado nazi (104-106).

Segunda posición

Para este grupo el embrión, en su fase temprana, es considerado un simple “cúmulo de células” y no se le otorga ningún estatuto moral equiparable a la condición humana. Por tanto, su utilización experimental no presenta ningún conflicto ético, ni atenta contra la dignidad de la especie. Desde la perspectiva biológica se postula un desarrollo discontinuo, indeterminista y contingente del embrión, que se sustenta en que casi 30% a 40% de todos los ovocitos fecundados de la especie nunca llegan a ser fetos viables (107). La correspondencia ontogénica de esta concepción se denomina teoría epigenética y se puede sintetizar así: el ovocito posee un material indiferenciado y sólo de manera gradual, emergente y azarosa van apareciendo las nuevas estructuras orgánicas.

Para este grupo todas las fuentes de obtención de CTE están justificadas de manera plena y la creación de embriones para investigación no sólo es una necesidad científica, sino una obligación ética y social por la posibilidad de curar las enfermedades (108, 109). También defienden la técnica de la transferencia nuclear somática o clonación terapéutica para disponer de embriones agámicos (110).

La línea más radical de este grupo piensa que la manipulación de embriones, o “preembriones” como les gusta denominarlos, no debe limitarse a las fases tempranas y algunos, incluso, han aceptado que el estatuto moral de persona no se adquiere sino hasta 28 días después del nacimiento, como lo ha propuesto el teórico Peter Singer, para quien la capacidad cognitiva y la posibilidad de establecer una relación con el entorno son dos prerrequisitos para otorgar los derechos morales de la persona (111).

Es pertinente recordar acá el peligro de las definiciones artificiosas, plasmado en el gran cuento de Philip K Dick titulado “pre-personas”, donde imagina una sociedad del futuro que decreta que los niños hasta los doce años no tienen el estatuto moral de persona, porque no son capaces de resolver ciertas sutilezas matemáticas, y pueden ser “abortados”, es decir, asesinados por sus padres (112).

Para los miembros de esta concepción la manipulación de embriones no debe tener ninguna restricción y el único límite aceptado es el de las dificultades tecnológicas de los procedimientos.

Tercera posición

Para este grupo el embrión, en fases tempranas, es una vida humana potencial y, por tanto, merece un respeto especial, pero no tiene el estatuto moral de una persona adulta. Algunos pensadores como Fukuyama han planteado la gradualidad ascendente del estatuto moral de los seres humanos de acuerdo con su desarrollo: el embrión, el feto, el niño y el adulto. Por ejemplo, el adulto tiene derechos civiles plenos y el niño no. El feto no puede ser manipulado con fines de investigación pero el embrión sí, siempre y cuando tenga menos de 14 días de fecundado y no se haya anidado en el útero materno (113).

Este límite fue propuesto en 1984 por Mary Warnock a partir de lo que ella llamó la “huella genética”, que consiste en que el embrión se constituye en una unidad con un desarrollo orgánico que permite inferir la unicidad que tendrá como persona (114). Es decir, desde el punto de vista biológico esta idea combina el indeterminismo y la discontinuidad en los primeros 14 días de vida del embrión y luego el determinismo y la continuidad hasta que es un feto viable. La correspondencia ontogénica que más se adecua a esta tesis es, a mi modo de ver, la teoría del “azar y la necesidad” planteada por el biólogo Monod: la existencia de mecanismos azarosos en la constitución inicial de las estructuras biológicas y luego el orden necesario para desarrollar un programa genético (115). Aunque también cabría acá considerar la propuesta teórica de Oyama y su “ontogenia contingente” del embrión (116, 117).

Para este grupo la justificación científica debe ser muy diáfana al utilizar las fuentes de obtención de las CTE y se prefiere aquellas que lo manipulan menos e, idealmente, que no lo destruyan. Pero si sólo existe la alternativa de crear embriones para investigar las CTE, incluyendo la clonación terapéutica, ello es aceptado pero con estrictos controles éticos, científicos y sociales que deben provenir de comités de bioética constituidos con total independencia frente a los investigadores. Las restricciones a la experimentación con embriones son, entre otras, la futilidad de terapias cosméticas, la prioridad comercial y el límite absoluto de los 14 días del embrión (118-120).

En este grupo se encuentran investigadores, bioeticistas, representantes religiosos (del cristianismo protestante, de ciertas corrientes del Islam, del budismo) y la mayor parte de la legislación mundial actual está basada en esta posición. Ahora bien, este grupo insiste en lo que se ha llamado como “el principio de subsidiaridad”: Se deben preferir las investigaciones que no tengan que instrumentalizar a los embriones. Éstas incluyen las experimentaciones alternativas con xenotrasplantes, CTA y CTEG (121).

La posibilidad de alcanzar algún acuerdo entre el grupo 1 y el grupo 2 es imposible, porque para decirlo en terminología khuniana son paradigmas inconmensurables entre sí y los argumentos y contraargumentos no son escuchados. En cambio, el grupo 3 tiene una mayor opción de establecer algunos consensos con el grupo 1 y el grupo 2. Ahora bien, luego de este análisis creo que se debe abandonar la idea facilista de clasificar a las personas en procientíficas o anticientíficas, racionales o irracionales, morales o inmorales, ante el tema de las CTE.

Lo cierto es que estamos ante un tipo de investigación de enorme complejidad y que tiene perspectivas de alcances inimaginados por la comunidad científica. Entonces, es crucial pensar en una ética pública dirigida a un mundo globalizado, pero multicultural y pluralista. Que no pretenda imponer visiones ideológicas particulares, pero que sepa detectar aquellos núcleos sociales y corporativos que en nombre de la ciencia buscan un lucro económico, una manipulación política o que tengan intenciones nacionalistas.

De igual manera, la investigación con CTE no debe disfrazar los hechos con sucedáneos semánticos o tratar de justificar las acciones de la experimentación con teorías poco convincentes. Me estoy refiriendo a ciertas propuestas que pretenden desconocer o matizar que la actual experimentación con embriones en la etapa de blastocisto implica su posterior destrucción (122). Es mejor asumir esta realidad, en las condiciones propuestas por el grupo 3, y no buscar otras salidas que pueden terminar siendo más delicadas desde el punto de vista ético y científico.

Me estoy refiriendo a las siguientes situaciones:

- A. Equiparar el concepto de “muerte cerebral” al de “embrión no viable” (123).
 - B. Propuesta de la “transferencia nuclear alterada” de Hurlbut (124).
 - C. Propuesta de tomar las CTE en la fase de blastomero (día 3-4) para no destruir el embrión (125).
 - A. Landry y Zucker han propuesto establecer una analogía entre los criterios de “muerte cerebral” y la posterior donación de órganos, con el de la recolección de CTE provenientes de “embriones muertos”. Con esto buscan equiparar la aceptación ética que tiene el primer protocolo a esta nueva forma de investigación médica. Steinbock ha realizado una crítica pertinente: no es lo mismo no tener cerebro a tener el cerebro muerto, como no es igual no tener corazón al cese de los latidos cardiacos. Creo que sobra hacer otros comentarios a este intento de inventar teorías sin solidez biológica, para enmascarar hechos que poseen otro tipo de justificaciones (126).
 - B. Hurlbut ha propuesto manipular genéticamente el blastomero para que no se produzca el trofoblasto y de esta manera el embrión no sea viable. Según él, de esta manera se estaría creando un “artefacto biológico” a la manera como los teratomas son errores biológicos de los cuales se pueden recolectar las CTE, sin estar destruyendo a un embrión. En primer lugar esta “transferencia nuclear alterada” no sería necesaria cuando se utilizan embriones uniparenterales y unisex, porque se sabe que se requiere del centrómero materno en las divisiones tempranas del embrión y del centrómero paterno para el desarrollo placentario y el desarrollo tardío del embrión. Además, como contestaron los investigadores Gazzaniga y Lanza: “Pensamos que sería un abuso con la tecnología de la clonación terapéutica y un acontecimiento muy triste el día que los científicos crearan, a propósito, embriones inválidos por manipulación genética para tener tranquila a la iglesia” (126).
- La dureza del comentario pone el punto en el sitio que es. La mayoría de estas propuestas, y otras que seguro vendrán, corresponden a miembros del grupo 1 que intentan acomodar la experimentación científica a su paradigma moral.
- C. La propuesta de tomar las CTE en la fase de blastómero y continuar con la viabilidad del embrión es problemática, a mi modo de ver, en aspectos muy concretos: 1) Una cosa

es que los donantes de protocolos de FIV acepten entregar sus embriones “sobrantes” para que se recolecten CTE y otra cosa es que autoricen que células de su futuro hijo sirvan para crear linajes celulares en el laboratorio. 2) ¿Aceptarían esas futuras personas que su genoma esté produciendo células en el laboratorio? Creo que los dilemas éticos serían mayores ante la perspectiva de llevar estos embriones al estado de seres humanos. ¿Hasta dónde no correrían el riesgo de terminar siendo potenciales esclavos de los laboratorios dueños de las patentes de su propio genoma, usado en el linaje celular troncal?

Las quimeras humanas-no humanas y el fantasma del doctor Moreau

Algunos investigadores han comenzado a implantar CTA neuronales humanas en embriones de animales. Hasta ahora se conocen: CTA neuronales en embriones de ratón, pollo, conejo y vaca. Los resultados han mostrado que el tejido neural se ha fusionado con el cerebro de los animales, pero en todos los casos han destruido estas quimeras en fase temprana. La razón aducida para hacer este tipo de experimentos ha sido el de conocer mejor la estructura y el comportamiento de las neuronas humanas, utilizando modelos animales por la imposibilidad ética de usar humanos para este tipo de protocolos.

Karpowicz ha analizado los argumentos en contra de la creación de quimeras y los ha dividido en los siguientes: 1) el tabú moral. 2) La integridad de las especies. 3) Un acto antinatural y 4) denigrar de la dignidad humana (127). El primero está representado por la famosa propuesta de León Kass de invocar la “sabiduría de la repugnancia”. Es decir, aquello que nos repugna está reflejando un tabú universal que transgredimos y por ello no podemos continuar con ello, así no tengamos claridad en los argumentos para decir que no hay que hacerlo. La crítica a Kass se basa en cuestionar la existencia antropológica de un “tabú universal” y además se muestra que la repugnancia es un parámetro que a veces sólo refleja los prejuicios culturales de una época. Se pone como ejemplo la repugnancia que se tuvo ante la homosexualidad, los matrimonios interraciales, la transfusión de sangre, la donación de órganos, etcétera.

Estoy de acuerdo con que la “sabiduría de la repugnancia”, por sí sola, no es un buen argumento contra la investigación de quimeras. Pero, de todos modos, otra cosa es visualizar esa posibilidad. Me refiero a la obra artística de Patricia Piccinini, quien en su exposición denominada “La llamada de lo salvaje” decidió imaginar el nacimiento de algunas de esas quimeras humanas-no humanas (128). Veamos dos ejemplos (129) (Figuras 1 y 2):

La posibilidad, así sea remota, de que esta clase de experimentación termine generando criaturas como las que Piccinini plasmó, con maestría, nos debería estimular a la prudencia. Aunque es cierto que el segundo argumento de la integridad de las especies asume la anacrónica teoría pre-evolutiva de las especies fijas e inmodificables y el argumento

de lo “antinatural” presupone, también, la persistencia de una percepción teleológica de la naturaleza que se remonta a la filosofía de Aristóteles. Por tanto, no son contraargumentaciones convincentes para la ciencia actual.

El último argumento, de que las quimeras denigran de la dignidad humana, es confrontado por Karpowicz al explicar que para que las quimeras transgredieran esa dignidad deberían adquirir capacidades cognitivas y afectivas humanas, pero mientras ello no suceda su posible existencia no sería humana. Entonces, él propone dos limitaciones para continuar estas investigaciones: 1) Implantar un número muy reducido de CTA neuronales a los embriones animales para evitar que esas neuronas replacen la estructura cerebral del huésped; y 2) No realizar los implantes en especies cercanas al *homo sapiens* como los antropoides.

Sin embargo, creo que la pregunta debe ser otra: ¿Está justificada, en este momento, la investigación del tejido neurológico mediante la creación de quimeras ante el riesgo potencial, así sea mínimo aunque con certeza nadie lo sabe, de producir criaturas que incorporen las cualidades del pensamiento humano? Las implicaciones de esta situación son tan peligrosas que podrían abrir la puerta a un futuro poshumano, donde las nuevas especies creadas en el laboratorio terminarían, incluso, imponiéndose.

¿No será qué, además del interés económico por patentar estos linajes celulares quiméricos, se encuentra subyacente a las indicaciones científicas ese lado inconsciente, oscuro y titánico de la *hybris* que ya analizamos en el mito prometeico? Vale la pena recordar aquí la novela de H.G Wells titulada *La isla del doctor Moreau* (1896). El científico Moreau se ha refugiado en una isla perdida para experimentar, mediante la vivisección, con la creación de quimeras de animales humanizados. Tiene éxito, luego de varios fracasos, y crea una legión de leopardos-hombres, simios-hombres, cerdos-hombres, etc., a los cuales les ha enseñado las “leyes de Moreau”, que deben repetir varias veces al día: “No andar en cuatro patas. Esa es la ley. ¿No somos hombres? No sorber el agua. Esa es la ley. ¿No somos hombres? No comer carne ni pescado. Esa es la ley. ¿No somos hombres? No comer a otros hombres. Esa es la ley. ¿No somos hombres?” (130).

Edward Prendick, que llega por casualidad a la isla, se da cuenta de lo que está haciendo Moreau y lo cuestiona por esos “monstruos manufacturados” que no tienen justificación científica ni ética. Entonces Moreau contesta: “Hasta hoy nunca me han preocupado los aspectos éticos del asunto. El estudio de la naturaleza hace que un hombre se vuelva, al menos, tan desprovisto de conciencia y de remordimientos como la naturaleza misma” (131). Al final, el experimento conductista fracasa y las quimeras, enloquecidas, terminan matando al doctor Moreau.

Creo que el fantasma de Moreau ronda de nuevo con estas investigaciones de células troncales y la creación de quimeras humanas-no humanas. Lo incierto de los resultados científicos esperados, unido al potencial peligro de crear quimeras con capacidad cerebral humana, ameritan una moratoria



Figura 1. Producto de las quimeras humanas-no humanas. Obra artística de Patricia Piccinini.

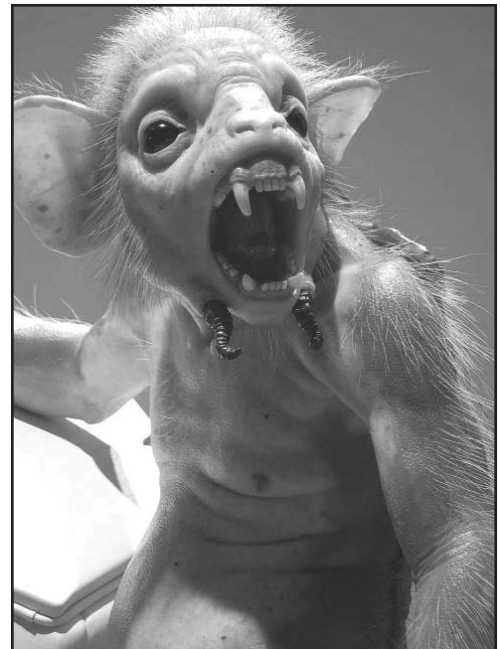


Figura 2. Producto de las quimeras humanas-no humanas. Obra artística de Patricia Piccinini.

que nazca de la propia comunidad científica y esta sería una decisión razonada que nada tiene que ver con ideologías anticientíficas o con creencias religiosas.

Dilemas éticos de la investigación con células troncales adultas

El tipo de problemas éticos que puede presentar la experimentación con CTA, es similar al de cualquier otra

investigación biomédica. Por tanto, lo fundamental consiste en que los protocolos clínicos con pacientes sean precedidos de amplias y favorables investigaciones *in vitro* y con modelos animales. Además, los grupos de investigación deben tener experiencia comprobada y someter todos sus proyectos a la aprobación de comités bioéticos y académicos independientes de las instituciones que patrocinan las investigaciones.

Los protocolos clínicos de fase I buscan comprobar la seguridad de las drogas, o los productos biológicos, y no deben crear falsas expectativas de curación inmediata a los enfermos que aceptan ser sujetos de la experimentación. De igual manera, las presiones económicas y de la sociedad no deben llevar a realizar investigaciones clínicas prematuras e inadecuadas, que la mayoría de las veces terminan causando un gran daño de credibilidad y confianza en la ciencia (132, 133). El ejemplo reciente de los implantes de células fetales a enfermos con Parkinson, con resultados inocuos para la mayoría y deletéreos para un porcentaje importante de los enfermos, es una lección que no debe olvidarse (134).

De acuerdo con el análisis de las perspectivas científicas que hice al principio, se justifica la continuación de protocolos clínicos con CTA en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, infarto del miocardio, accidentes cerebrovasculares, cierto tipo de enfermedades degenerativas neurológicas y alteraciones genéticas específicas. La polémica continúa con los protocolos de pacientes con daño medular parcial y completo. La tendencia de la comunidad científica es a suspender los ensayos clínicos con enfermos, hasta que los resultados en los modelos animales sean más convincentes y claros. Además, la potencial recuperación de la médula es muy compleja porque se requiere la restauración de los arcos reflejos locales, la reconexión de los axones regenerados más arriba, el estímulo del crecimiento axonal, el remplazo de los elementos celulares dañados y la regresión de la desmielinización (69).

La implantación de CTA por parte de equipos médicos que no poseen experiencia investigativa previa no tiene justificación ética ni científica. El peligro de los negociantes y charlatanes, abusando de las expectativas de los enfermos y sus familias, es un elemento que debe ser controlado por la misma comunidad académica y científica.

Conclusión

La investigación con células troncales es el descubrimiento científico más prometedor realizado por la ciencia moderna y anuncia también una transformación epistemológica del paradigma médico y el nacimiento de la medicina regenerativa. La humanidad está a las puertas de una revolución científica de tal magnitud, que los parámetros de salud, enfermedad, promedio de vida y calidad de vida pueden llegar a modificarse de una manera nunca pensada. Sin embargo, es fundamental que la comunidad científica defienda los criterios académicos que deben acompañar a una experimentación genuina y humanista, y no sucumbir a

las presiones económicas, ideológicas, políticas y a ningún tipo de fanatismo irracional.

El estado del arte, en el presente, nos permite enfatizar en que las CTA son la mejor opción para la terapia celular en humanos y que las CTE parecen orientarse, por lo menos a corto y mediano plazo, a la investigación básica. El estímulo económico de las patentes comerciales de los linajes celulares de CTE no pueden ser factores que condicionen la preferencia de hacer experimentación clínica con ellas, desconociendo las ventajas y los riesgos menores que parecen tener las CTA.

La prudencia, la reflexión ética y la búsqueda de consensos en la comunidad científica y en las sociedades deben ser elementos indispensables de la investigación con las células troncales. Además, los criterios de equidad social y de responsabilidad política deben garantizar la democratización global de los beneficios que se obtengan con la terapia celular.

Por último, es claro que esta nueva biología, que está revelando el inesperado comportamiento molecular de las células troncales adultas, conducirá a una nueva psicología y a una nueva ética que deberán ser construidas entre todos. El camino próximo de la especie humana vuelve a ser hoy un verdadero misterio imposible de predecir.

Referencias

1. Lovell-Badge R. The future for stem cell research. *Nature* 2001; **414**: 88-91.
2. Bianco P, Robey PG. Stem cell in tissue engineering. *Nature* 2001; **414**: 118-21.
3. Donovan PJ, Gearhart J. The end of the beginning for pluripotent stem cell. *Nature* 2001; **414**: 92-7.
4. Bongso A, Fong CY, Ratnam S. Isolation and culture of inner cell mass cells from human blastocysts. *Hum Reprod* 1994; **9**: 2110-7.
5. Langman S. Embriología médica. 9ª ed. Buenos Aires: Editorial médica Panamericana; 2006.p. 68-70.
6. Lewis R. A paradigm shift in stem cell research? *The Scientist* 2000; **14**: 1-4.
7. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature* 1981; **292**: 154-6.
8. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; **282**: 1145-7.
9. Thomson JA, Marshall VS. Primate embryonic stem cell. *Curr Top Dev Biol* 1998; **38**: 133-65.
10. Comité Asesor de Ética en la Investigación Científica y Tecnológica. La investigación sobre células troncales (Informe). Fundación Española para la ciencia y la tecnología (en línea) 2001 [Consultado el 14 de enero de 2007]; Disponible en página Web: www.fecyt.es
11. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem cells* 2001; **19**: 193-204.
12. Colman A, Kind A. Therapeutic cloning: concepts and practicalities. *Trends Biotechnol* 2000; **18**: 192-6.
13. Brüstle O, Jones KN, Learish RD, Karram K, Choudhary K, Wiestler OD, et al. Embryonic stem cell-derived glial precursors: a source of myelinating transplants. *Science* 1999; **285**: 754-6.
14. Reubinoff BE, Itsykson P, Turetsky S, Pera MF, Reinhart E, Itzik A, et al. Neural progenitors from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2001; **19**: 1134-40.
15. Schuldiner M, Eiges R, Eden A, Yanuka O, Itskovitz-Eldor J, Goldstein RS, et al. Induced neuronal differentiation of human embryonic stem cells. *Brain Res* 2001; **913**: 201-5.
16. Zhang SC, Wernig M, Duncan ID, Brüstle O, Thomson JA. In vitro differentiation of stem cell. *Nat Biotechnol* 2001; **12**: 1129-33.
17. Guan K, Chang H, Rolletschek A, Wobus AM. Embryonic stem cell-derived

- neurogenesis. Retinoic acid induction and lineage selection of neural cells. *Cell Tissue Res* 2001; **305**: 171-6.
18. Boheler KR, Czyz J, Tweedie D, Yang HT, Anisimov SV, Wobus AM. Differentiation of pluripotent embryonic stem cells into cardiomyocytes. *Circ Res* 2002; **91**: 189-201.
 19. Sachinidis A, Kolossov E, Fleischmann BK, Hescheler J. Generation of cardiomyocytes from embryonic stem cells experimental studies. *Herz* 2002; **27**: 589-97.
 20. Xu C, Police S, Rao N, Carpenter MK. Characterization and enrichment of cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells. *Circ Res*; **91**: 501-8.
 21. Baker RK, Lyons GE. Embryonic stem cells and in vitro muscle development. *Curr Top Dev Biol* 1996; **33**: 263-79.
 22. Dani C. Embryonic stem cell-derived adipogenesis. *Cells Tissues Organs* 1999; **165**: 173-80.
 23. Eto K, Murphy R, Kerrigan SW, Bertoni A, Stuhlmann H, Nakano T, et al. Megakaryocytes derived from embryonic stem cells implicate CalDAG-GEFI in integrin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; **99**: 12819-24.
 24. Hory Y, Rulifson IC, Tsai BC, Heit JJ, Cahoy JD, Kim SK. Growth inhibitors promote differentiation of insulin-producing tissue from embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; **99**: 16105-10.
 25. Jones EA, Tosh D, Wilson DI, Lindsay S, Forrester LM. Hepatic differentiation of murine embryonic stem cells. *Exp Cell Res* 2002; **272**: 15-22.
 26. 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* 2001; **292**: 1389-94.
 27. Yamane T, Hayashi S, Nizoguchi M, Yamazaki H, Kunisada T. Derivation of melanocytes from embryonic stem cells in culture. *Dev Dyn* 1999; **216**: 450-8.
 28. Yamashita J, Itoh H, Hirashima M, Ogawa M, Nishikawa S, Yurugi T, et al. Flk1-positive cells derived from embryonic stem cells serve as vascular progenitors. *Nature* 2000; **408**: 92-6.
 29. Stainier D. No stem cell is an islet (yet). *N Engl J Med* 2006; **354**: 521-3.
 30. Kim JH, Auerbach JM, Rodriguez-Gómez JA, Velasco I, Gavin D, Lumelsky N, et al. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature* 2002; **418**: 50-6.
 31. Pan G, Thomson JA. Nanog and transcriptional networks in embryonic stem cell pluripotency. *Cell Res* 2007; **17**: 42-9.
 32. Clarke MF, Becker MW. Stem cells: the real culprits in cancer?. *Sci Am* 2006; **295**: 52-9.
 33. Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer stem cells. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1253-61.
 34. Cookson C. Mother of all cells. Scientists hope for huge benefits from the surge of research on embryonic stem cells. *Sci Am* 2005; **293**: A6-11.
 35. Rojas M, Venegas F, Servey JL, Guillomot M. Clonación, producción de quimeras y células pluripotenciales. *Int J Morphol* 2004; **22**: 343-50.
 36. Lindsay RA. Slaves, embryos, and nohuman animals: moral status and the limitations of common morality theory. *Kennedy Inst Ethics J* 2005; **15**: 323-46.
 37. Streiffer R. At the edge of humanity: human stem cells, chimeras, and moral status. *Kennedy Inst Ethics J* 2005; **15**: 347-370.
 38. Tarne E, Do No Harm: The Coalition of Americans for Research Ethics. A review of the national institute of health's "Guidelines for Research Using Human pluripotent Stem Cell". *Issues Law Med* 2002; **17**: 293-307.
 39. Korbling M, Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair- a new therapeutic concept?. *N Engl J Med* 2003; **349**: 570-82.
 40. Lewis R. A paradigm shift in stem cell research?. *The Scientist* 2000; **14**: 1-4.
 41. Chaparro O. Las células stem: sueño y realidad. *Revista Latinoamericana de Bioética* 2005; **9**: 24-39.
 42. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; **7**: 211-28.
 43. Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001; **105**: 369-77.
 44. Theise ND, Gardner R, Illei PB, Morgan G, Teperman L, Henegariu O, et al. Liver from bone marrow in humans. *Hepatology* 2000; **32**: 11-6.
 45. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006; **354**: 1813-26.
 46. Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, Veress B, Nilsson E, Karlström H, et al. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 2000; **288**: 1660-3.
 47. Chen HL, Panchision DM. Concise Review: bone morphogenetic protein pleiotropism in neural stem cells and their derivatives- alternative pathways, convergent signals. *Stem cells* 2007; **25**: 63-8.
 48. Temple S. The development of neural stem cells. *Nature* 2001; **414**: 112-7.
 49. Goodell MA, Jackson KA, Majka SM, Mi T, Wang h, Pocius J, et al. Stem cell plasticity in muscle and bone marrow. *Ann N Y Acad Sci* 2001; **938**: 208-18.
 50. Verfaillie CM. Stem cell plasticity. *Graft* 2000; **3**: 296-8.
 51. Verfaillie CM, Schwartz R, Reyes M, Jiang Y. Unexpected potential of adult stem cells. *Ann N Y Acad Sci* 2003; **996**: 231-4.
 52. Erices A, Conget P, Minguell JJ. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol* 2000; **109**: 235-42.
 53. Schwartz RE, Reyes M, Koodie L, Jiang Y, Blackstad M, Lund T, et al. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J Clin Invest* 2002; **109**: 1291-302.
 54. He Q, Wan C, Li G. Multipotent mesenchymal stromal cells in blood. *Stem cells* 2007; **25**: 69-77.
 55. Jiang Y, Balkrishna N, Jahagirdar R, Lee R, Robert E, Xilma R, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002; **418**: 41-9.
 56. De Coppi P, Bartsch G, Xu T, Santos CC, Perin L, Serre AC, et al. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nat Biotechnol* 2007; **25**: 100-6.
 57. Pfendler KC, Kawase E. The potential of stem cells. *Obstet Gynecol Surv* 2003; **58**: 197-208.
 58. Perin EC, Silva GV. Stem cell therapy for cardiac diseases. *Curr Opin Hematol* 2004; **11**: 399-403.
 59. Ramiya VK, Maraist M, Arfors KE, Schatz DA, Peck AB, Cornelius JG. Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells. *Nature Med* 2000; **6**: 278-82.
 60. Bosch M. Terapia celular en modelos de la enfermedad de Huntington (tesis). Universitat de Barcelona Departamento de biología celular y anatomía patológica. Facultad de medicina (en línea) 2005 abril [Consultado el 4 de febrero de 2007]. Disponible en: www.trsisenxarxa.net.
 61. Barami K, Diaz FG. Cellular transplantation and spinal cord injury. *Neurosurgery* 2000; **47**: 691-700.
 62. Ramon-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, Avila J. Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. *Neuron* 2000; **25**: 425-35.
 63. Bruce JN, Parsa AT. Why neurosurgeons should care about stem cells. *Neurosurgery* 2001; **48**: 243-4.
 64. Choi CQ. A stroke for stem cells. *Sci Am* 2007; **296**: 8-9.
 65. Tse HF, Yiu KH, Lau CP. Bone marrow stem cell therapy for myocardial angiogenesis. *Curr Vasc Pharmacol* 2007; **5**: 103-12.
 66. Rosenzweig A. Cardiac cell therapy-mixed results from mixed cells. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1274-7.
 67. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; **410**: 701-5.
 68. Straver BE, Brehm M, Zevs T, et al. Intracoronary human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; **126**: 932-8.
 69. Rosenfeld JV, Gillett GR. Ethics, stem cells and spinal cord repair. *Med J Aust* 2004; **180**: 637-9.
 70. Cha J, Falanga V. Stem cells in cutaneous wound healing. *Clin Dermatol* 2007; **25**: 73-8.
 71. Parfitt T. Russian scientists voice concern over "stem-cell cosmetics". *Lancet* 2005; **365**: 1219-20.
 72. Anversa P, Kajstura J, Nadal-Ginard B, Leri A. Primitive cells and tissue regeneration. *Circ Res* 2003; **92**: 579-82.
 73. Watt FM, Hogan BL. Out of eden: stem cells and their niches. *Science* 2000; **287**: 1427-30.
 74. Kindler V. Postnatal stem cell survival: does the niche, a rare harbor where to resist the ebb tide of differentiation, also provide lineage-specific instructions?. *J Leukoc Biol* 2005; **78**: 836-44.
 75. Moore KA, Lemischka IR. Stem cells and their niches. *Science* 2006; **311**: 1880-5.
 76. Li L, Xie T. Stem cell niche: structure and function. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; **21**: 605-31.
 77. Morgan TH. Embriología y genética. Buenos Aires: Editorial Losada; 1952. P. 189.

78. Cameron HA, Mckay R. Stem cells and neurogenesis in the adult brain. *Curr Opin Neurobiol* 1998; **8**: 677-80.
79. Cameron HA, Mckay R. Restoring production of hippocampal neurons in old age. *Nat neurosci* 1999; **2**: 894-7.
80. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat med* 1998; **4**: 1313-7.
81. Nottebohm F. Neuronal replacement in adult brain. *Brain Res Bull* 2002; **57**: 737-49.
82. Richardson RM, Sun D, Bullock MR. Neurogenesis after traumatic brain injury. *Neurosurg Clin N Am* 2007; **18**: 169-81.
83. Rossi F, Cattaneo F. Opinion: neural stem cell therapy for neurological diseases: dreams and reality. *Nat Rev Neurosci* 2002; **3**: 401-9.
84. Anversa P, Leri A, Rota M, Hosoda T, Bearzi C, Urbanek k, et al. Stem cells, myocardial regeneration, and methodological artifacts. *Stem cells* 2007; **25**: 589-601.
85. Torella D, Rota M, Nurzynska D, Musso E, Monsen A, Zias E, et al. Cardiac stem cell and myocyte aging, heart failure, and insulin-like growth factor-1 overexpression. *Circ Res* 2004; **94**: 514-24.
86. Urbanek K, Torella D, Sheikh F, De Angelis A, Bussani R, Leri A, et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; **102**: 8692-7.
87. Khun TS. La estructura de las revoluciones científicas. México, FCE; 1991.
88. Fröhlich H. Can biology accommodate laws beyond physics?. En: Hille BJ, Peat D, eds. *Quantum Implications*. London: Routledge; 1991.p.312-4.
89. Pribam KH. Rethinking neural networks. Quantum fields and biological data. New Jersey: Laurence Erlbaum associates; 1993.
90. Mcfadden J. Quantum evolution: the new science of life. New York: Harper Collins; 2000.p. 241-58.
91. Zipori D. The nature of stem cells: state rather than entity. *Nat Rev Genet* 2004; **5**: 873-8.
92. Zipori D. The stem state: plasticity is essential, whereas self-renewal and hierarchy are optional. *Stem Cells* 2005; **23**: 719-26.
93. Davies PC. Does quantum mechanics play a non-trivial rol in life?. *Biosystems* 2004; **78**: 69-79.
94. Matsuno K, Paton RC. Is there a biology of quantum information?. *Biosystems* 2000; **55**: 39-46.
95. Mcfadden J. Quantum biology. New York, Norton: Harper Collins; 2001.
96. Laszlo E. La ciencia y el campo akásico. Una teoría integral del todo. Madrid: Editorial Nowtilus; 2004.p.108-27.
97. Zukav G. La danza de los maestros del Wu Li. Barcelona: Editorial Argos Vergara S.A.; 1991.p. 200.
98. Askenasy N. From the atom to the cell: Is the cat alive? Quantum mechanics and stem cell plasticity as déjà vu. *Stem cells Dev* 2006; **15**: 488-91.
99. Rosenthal N. Prometheus's vulture and the stem-cell promise. *N Engl J Med* 2003; **349**: 267-74.
100. Sulmasy DP. Promethean medicine: spirituality, stem cells, and cloning. *South Med J* 2006; **99**: 1419-23.
101. Horkheimer M, Adorno TW. Dialéctica del iluminismo. Buenos Aires: Editorial Sur; 1969.p.15-101.
102. Callahan D. Promises, promises. Is embryonic stem-cell research sound public policy? *Commonweal* 2005; **132**: 12-4.
103. Walters L. Human embryonic stem cell research: an intercultural perspective. *Kennedy Inst Ethics J* 2004; **14**: 3-38.
104. Cohen E. Science, democracy, and stem cells. *Philosophy Today* 2004; **48**: 23-9.
105. Hamdy RC. To condone or to condemn? On the ethics of stem cell research. *South Med J* 2006; **99**: 1414-5.
106. Oduncu F. Stem cell research in Germany: Ethics of healing Vs human dignity. *Medicine, Health care and Philosophy* 2003; **6**: 5-16.
107. Soto R. El derecho y la interpretación de los hechos biológicos: dos ejemplos de actualidad (células madre y clonación). *Revista de derecho (Valdivia)* 2002; **13**: 75-87.
108. Savulescu J. Biological enhancement: The moral imperative. *Aust Science* 2005; **26**: 32-6.
109. Sandel M. Embryo ethics- the moral logic of stem-cell research. *N Engl J Med* 2004; **351**: 207-9.
110. Weissman I. Stem cells: biology, transplantation, and political ethics. *Proceedings of American philosophical society* 2006; **150**: 121-47.
111. Singer P. Practical Ethics. Cambridge: Editorial Cambridge University Press; 1999.p.135-74.
112. Dick PK. The eye of sibyl and other classic stories. New York: Carol publishing group; 2000.p.275-96.
113. Fukuyama F. Human biomedicine and the problem of governance. *Perspect Biol Med* 2005; **48**: 195-200.
114. Warnock M. Guía ética para personas inteligentes. México: Editorial Turner-FCE; 2002.p.63-4.
115. Monod J. El azar y la necesidad: ensayo sobre la filosofía natural de la biología moderna. Barcelona: Editorial Orbis; 1986.
116. Oyama S. The ontogeny of information: Developmental systems and evolution. Cambridge: Editorial Cambridge University Press; 1981.p. 26.
117. Waldby C, Squier S. Ontogeny, ontology, and phylogeny: embryonic life and stem cell technologies. *Configurations* 2003; **11**: 27-46.
118. Gracia D. Ética de los confines de la vida. Bogotá: Editorial El Búho; 1998. p.151-79.
119. Ledger WL. Human embryonic stem cells: a justification for their use in medical therapeutics. *South Med J* 2006; **99**: 1436-7.
120. Kukla HJ. Embryonic stem cell research: an ethical justification. *Georgetown Law J* 2002; **90**: 503-43.
121. de Wert G, Mummery C. Human embryonic stem cells: research, ethics and policy. *Hum Reprod* 2003; **18**: 672-82.
122. Robertson C. Recent developments in the law and ethics of embryonic research: can science resolve the ethical problems it creates? *J Law Med Ethics* 2005; **33**: 384-8.
123. Landry DW, Zucker HA. Embryonic death and the creation of human embryonic stem cells. *J Clin Invest* 2004; **114**: 1184-6.
124. Hurlbut WB. Altered nuclear transfer as a morally acceptable means for the procurement of human embryonic stem cells. *Natl Cathol Bioeth Q* 2005; **5**: 145-51.
125. Solter D. Politically correct human embryonic stem cells? *N Engl J Med* 2005; **353**: 2321-3.
126. Steinbock B. Alternative sources of stem cells. *Hastings Cent Rep* 2005; **35**: 24-6.
127. Karpowicz P, Cohen C, van der Kooy D. Developing human-nonhuman chimeras in human stem cell research: ethical issues and boundaries. *Kennedy Inst Ethics J* 2005; **15**: 107-34.
128. Lauritzen P. Stem cells, biotechnology, and human rights: implications for posthuman future. *Hastings Cent Rep* 2005; **35**: 25-33.
129. Fotos de exposición. [Consultado el 20 de enero de 2007]. Disponible en: www.piccinini.net.
130. Wells HG. La isla del doctor Moreau, Obras completas. Barcelona: Plaza y Janés; 1968.p. 176.
131. Wells HG. *Ibid*; p.196.
132. Kimmelman J, Baylis F, Glass KC. Stem cell trials: lessons from gene transfer research. *Hastings Cent Rep* 2006; **36**: 23-6.
133. Schwartz RS. The politics and promise of stem-cell research. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1189-91.
134. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005; **20**: 523-39.
135. Murphy F, Sirohi B, Cunningham D. Stem cell transplantation in Hodking lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; **7**: 297-306.
136. Mejía O. La muerte y sus símbolos. 2ª ed. Medellín: Editorial Universidad de Antioquia; 2000.p. 48-9.