

Una propuesta sobre la estructura de  
teoría en biología. Aplicación a la  
inmunología

Tesis Doctoral

Alfonso Arroyo Santos

Magí Cadevall Soler y Simon MacKenzie,  
Directores.

Departamento de Filosofía, UAB.  
Diciembre 2004

|  |     |
|--|-----|
| Introducción.....  | 3   |
| Capítulo 1. Breve historia de las teorías en inmunología moderna.....  | 8   |
| 1. La Teoría de la Enfermedad por Gérmenes y la primera explicación del funcionamiento del sistema inmune..... | 10  |
| 2. ¿El mecanismo del sistema inmune es químico o celular?.....   | 16  |
| 2.1 La Teoría Celular.....   | 18  |
| 2.2 La Teoría Humoral.....   | 24  |
| 3. La Teoría de la Cadena Lateral y la reducción de la inmunología a la química.....                           | 28  |
| 3.1 Alergia y Anafilaxis: el aumento súbito y exponencial en el número de antígenos potenciales.....           | 37  |
| 3.2 Las Teorías de Instrucción.....  | 42  |
| 3.2.2 La Teoría Enzimática Adaptativa.....   | 48  |
| 3.3 Teoría de la Plantilla Indirecta.....  | 52  |
| 4. La inmunología vuelve al ámbito biológico.....  | 56  |
| 4.1 La Teoría de Formación de Anticuerpos por Selección Natural.....   | 57  |
| 4.2 La Teoría de la Selección Clonal (TSC).....  | 60  |
| a. La sub teoría del reconocimiento asociativo.....  | 67  |
| b. La sub teoría del reconocimiento a lo <i>proprio alterado</i> .....   | 69  |
| c. La sub teoría de la célula presentadora de antígeno.....  | 70  |
| Conclusión.....  | 72  |
| 4.3 La Red Anti idiotipo.....  | 74  |
| Conclusión.....  | 79  |
| 4.4 La Teoría del Peligro.....   | 81  |
| Capítulo 2. La Concepción Semántica.....   | 86  |
| 2. La Concepción Semántica.....  | 94  |
| 2.1 La Teoría de Modelos.....  | 95  |
| 2.2 Suppes.....  | 96  |
| 2.3 Suppe.....   | 99  |
| 2.4 Bas van Fraassen.....  | 100 |
| 2.5 Ronald Giere.....  | 102 |
| 3. La concepción semántica en biología.....  | 106 |
| 3.1 Kenneth Schaffner.....   | 107 |
| 3.2 La Teoría Evolutiva según John Beatty.....   | 112 |
| 3.3 La concepción semántica por Elisabeth Lloyd.....   | 115 |
| 3.4 La concepción semántica de Paul Thompson.....  | 116 |
| 3.5 El Estructuralismo.....  | 117 |
| 4. Críticas a la concepción semántica en biología.....   | 122 |
| 4.1 Las Prácticas Científicas.....   | 125 |
| 4.2 El Realismo.....   | 130 |
| 4.3 La matematización.....   | 134 |
| 4.4 Crítica General.....   | 139 |
| 5. Las Leyes de la Naturaleza.....   | 141 |
| 5.1 Las leyes naturales en Biología.....   | 147 |
| Conclusión.....  | 153 |
| Capítulo 3. La Propuesta.....  | 157 |
| 3.1 La Concepción Semántica en Biología.....   | 159 |
| 3.2 La Propuesta.....  | 165 |

|   |         |
|---|---------|
| 3.2.1 La Visión del mundo .....   | 168     |
| 3.2.2 La Historia. ....   | 171     |
| 3.2.3 El Vocabulario .....  | 175     |
| 3.3 Hacia una nueva estructura de la teoría en biología. ....                   | 178     |
| 3.3.1 Los Modelos. ....   | 178     |
| 3.3.2 La Teoría Científica en Biología. ....                                    | 184     |
| 3.3.3 La Aplicación. ....   | 185     |
| 3.3.3.3 Comparación con la concepción semántica.....                            | 196     |
| Reconstrucción de la Teoría de Mendel según Thompson.....                       | 196     |
| 3.4 Discusión .....   | 202     |
| <br>Conclusión.....   | <br>224 |
| <br>Bibliografía General.....   | <br>225 |
| <br>Bibliografía por Capítulos: .....   | <br>237 |
| Capítulo 1. Historia de las Teorías en inmunología. ....                        | 237     |
| Fuentes primarias: .....  | 237     |
| Fuentes Secundarias. ....   | 239     |
| Capítulo 2. La Concepción Semántica: La CS, La CS en Biología y Críticas. ...   | 241     |
| Leyes de la Naturaleza, Cláusulas <i>Ceteris Paribus</i> y Contrafactuales..... | 244     |
| OTROS. ....   | 246     |
| Capítulo 3. La Propuesta. ....  | 246     |

## **Introducción.**

El trabajo presente busca encontrar una nueva definición de teoría para el campo de la biología. Si bien en la literatura existe una gran cantidad de textos alrededor del tema general de la teoría científica, el interés particular por la teoría en biología es una cuestión reciente y que en general, no ha sido desarrollado de manera particular, sino acoplada a problemas que tienen que ver con el desarrollo de la práctica científica y la generación de conocimiento. Además de lo mencionado, muchos de *los avances* en el estudio de la teoría en biología han tenido su origen en análisis previos en el campo de la física por lo que sus alcances han sido bastante modestos y en muchos casos, del todo inaplicables.

Es por ello que este trabajo se centra exclusivamente en el área de la biología en general y centra su estudio en la inmunología. La inmunología contemporánea es un campo de estudio multidisciplinario en el que coinciden una gran variedad de áreas del conocimiento que van desde la fisiología o la citología a la bioquímica o la biología molecular. Por esta razón, resulta un área por demás apropiada para descubrir aquellos elementos que conforman, particularmente, a la teoría en biología. Aquí es importante señalar que, cuando nos hacemos la pregunta de qué es una teoría en biología, no buscamos únicamente conocer su definición, sino además, nos interesa descubrir su estructura y qué elementos le permiten generar conocimiento. Si bien conocer a fondo la estructura de un campo tan fértil requerirá de un esfuerzo extraordinario en que se den cita contribuciones provenientes no tan sólo de la filosofía, sino también de la sociología, la historia o las ciencias cognitivas (por nombrar tres ejemplos), en este

trabajo lo que se busca es destacar algunos elementos clave con el fin de utilizarlos como base y guía de un proyecto de investigación futuro.

Dado que el trabajo presente busca conocer la definición y algunos de los elementos que conforman la estructura de la teoría en biología, su punto de partida será la concepción semántica. Al presente existe una gran diversidad de propuestas en torno a la estructura de la ciencia que van desde esfuerzos formales como el estructuralismo, hasta propuestas que aprovechan el desarrollo de los avances neurosicológicos o computacionales como en los casos de Churchland o Thagard respectivamente. A pesar de ello, pocas propuestas han recibido respaldo mayoritario y quizá sea la concepción semántica la más aceptada al presente. Independientemente de sus virtudes o defectos, la concepción semántica presenta dos características que resultan clave para el desarrollo del presente trabajo: por una parte, se trata de una estrategia formal que surge para el estudio de las teorías propias de la física con lo que sus postulados originales satisfacen adecuadamente este campo pero no necesariamente a otras áreas del conocimiento científico, y por otra, ha servido de inspiración para el desarrollo de propuestas *para* la biología que, o bien se han mantenido bajo sus supuestos originales, o bien se han apartado de ella al dar mayor énfasis a aspectos no formales de la estructura teórica. Como en este último caso, el estudio presente arranca en la concepción semántica y se separa de ella por diferentes motivos que serán expuestos a lo largo del trabajo.

Esta propuesta se encuentra dividida en tres partes. El trabajo está construido con la pretensión de que, en su primera sección se estudien las teorías en inmunología con la pretensión de descubrir sus características básicas. Después, éstas se comparan contra la

teoría según la concepción semántica y de dicho análisis se proponen los cambios pertinentes en el último capítulo del trabajo.

La primera parte presenta un estudio breve sobre la historia de la inmunología contemporánea, desde Pasteur hasta el presente, y su pretensión, más que mostrar a los héroes y sus logros, es seguir el desarrollo de las teorías en inmunología y mostrar los elementos que las han conformado, así como aquellos que han perdurado y que dan forma a las teorías contemporáneas. Es por ello, que más de ser una *historia* de la inmunología, el capítulo habla sobre las teorías en inmunología. Al presente, si bien el campo se encuentra en una época de cambio, la tesis más aceptada es la llamada Teoría de la Selección Clonal propuesta por Frank Macfarlane Burnet y colaboradores a finales de la década de 1950. Si bien la propuesta de Burnet ha permanecido hasta el presente, la Teoría de la Selección Clonal ha sufrido cambios sustanciales donde ha primado la pretensión de que el sistema inmune discrimina entre aquellos elementos propios al individuo de los que no lo son. Esta es una idea muy poderosa que ha dado forma al campo pero que se encuentra cada día más en entredicho: la evidencia apunta a que, o bien no existe una distinción tan tajante, o bien, *propio* debe tomar un significado mucho más amplio si es que se ha de mantener dicha tesis. Es por ello, que cada día adquieren mayores adeptos otras teorías que, sin desmarcarse del todo de la Teoría de la Selección Clonal, buscan responder a sus carencias. Una de las más populares es la propuesta de Polly Matzinger conocida como Teoría del Peligro. Al igual que Burnet, Matzinger crea otra idea poderosa detrás de la inmunología y asume que el sistema inmune sólo reacciona cuando se *encuentra en peligro* según detecte cierto tipo de señales. Defensores y detractores de Matzinger han protagonizado un debate intenso en

el campo, en el que, independientemente de quién tenga la razón, se muestran algunos elementos clave en el desarrollo de la teoría en biología.

La segunda sección del trabajo revisa la concepción semántica. Dado que existe un gran número de trabajos donde se le critica, se hace un repaso breve de sus características generales y se pone un énfasis mayor a sus aportes a la biología. En esta segunda parte, lo más importante es mostrar que la concepción semántica no es una propuesta homogénea, sino que se trata de una familia de concepciones que giran en torno a la preocupación por la teoría científica en general, y a su estructura de manera particular. Tal es la riqueza de la concepción semántica, que bien podría decirse que se trata de una gran familia donde algunos de sus miembros no debiesen estar considerados dentro de ella: si bien las razones son variadas, una de las principales es el uso que se le da al término modelo y que va, desde su definición formal dentro de la Teoría de Modelos de Tarski, hasta una acepción más *coloquial* y que tendría que ver con sistemas simplificados, idealizados y/o cognitivos como herramientas en la investigación científica. Si bien los primeros son claramente miembros de la concepción semántica, los segundos se apartan de tal manera de sus supuestos originales que sería mejor incluirlos dentro de un grupo distinto al que se propone llamar *Teorías basadas en Modelos*. La propuesta presente se circunscribiría dentro de este grupo.

Por último, el tercer capítulo presenta la propuesta y la ilustra con las Teorías de la Selección Clonal y del Peligro. El capítulo gira en torno a tres características que destacan en todas las teorías estudiadas en el primer capítulo y que parecen ser clave en el desarrollo de las teorías en biología. Estas son: la concepción del Mundo, la historia y los conceptos. En la primera parte del capítulo se describe con detalle qué se entiende

por cada una de estas características y después se propone de qué manera podrían ser incorporadas a la estructura de la teoría. Por supuesto, aquí también se propone una nueva definición de teoría, que si bien podría tener un alcance más general, el trabajo lo acota al campo de la biología.

# Capítulo 1. Breve historia de las teorías en inmunología moderna.

## Introducción

El capítulo presente dará una visión general sobre la historia de la inmunología desde Jenner hasta la Teoría del Peligro y se centrará exclusivamente en algunas propuestas teóricas que han buscado explicar al sistema inmune en su conjunto, más que en dar cuenta de detalles puntuales. Con ello, más que ser una breve historia de la inmunología moderna, el presente capítulo sería una breve historia sobre la explicación moderna del sistema inmune.

El término inmunidad proviene del latín *immunitas* o *immunis*, que significa “libre de carga”. Durante el Imperio Romano, el término se aplicaba a aquellos individuos exentos del pago de impuesto o de la aplicación de alguna ley, y más tarde, durante la Edad Media, fue utilizado para describir la independencia de la iglesia del gobierno civil. A pesar de que no sería sino hasta el siglo xix en que adquiriría su connotación médica actual, ya desde la época del Imperio Romano se utilizaría para describir la situación de aquellos individuos que, al sobrevivir a una epidemia, quedaban *inmunes* de volver a contraer aquella enfermedad.

La mayoría de los autores data el nacimiento de la inmunología moderna o bien con los trabajos de Pasteur en el desarrollo de la Teoría de la Enfermedad por Gérmenes

en 1878<sup>1</sup>, o bien con el descubrimiento de la vacuna contra la viruela por parte de Edward Jenner en 1798. Si bien es cierto que éste trabajo popularizó el término inmunidad y fue fundamental para los avances teóricos posteriores, el método desarrollado por Jenner ya era conocido en oriente desde siglos atrás. Alrededor del siglo x, los chinos desarrollaron la viruelación como método profiláctico contra la viruela: el procedimiento consistía en hacer respirar al individuo polvo extraído de las pústulas de un enfermo de viruela. Con ello, el individuo desarrollaría una infección moderada de la que se repondría la mayoría de los pacientes<sup>2</sup>. Esta costumbre se extendería por todo oriente entre los siglos xiv y xvii, y posteriormente sería llevada a Inglaterra en el siglo xviii. La técnica importada a Inglaterra era la modificación hecha por el imperio otomano, que consistía en obtener fluido de las pústulas de un enfermo que después sería inoculado al receptor a través de una incisión en el brazo. Dicho procedimiento fue modificado por Robert y Daniel Sutton para que se tratase sólo de una punción con lo que se redujo el riesgo de infección secundaria. Para 1760 la viruelación se convertiría en una técnica bastante común en Europa, especialmente en Gran Bretaña y Francia, cuyo éxito dependía, en gran medida, de la habilidad y experiencia del médico que la aplicase<sup>3</sup>. Edward Jenner era un experto en la técnica y observó como las mujeres expuestas a la viruela bovina al ordeñar a las vacas, no desarrollaban la forma leve de la enfermedad que se presentaba tras la viruelación. (De

---

<sup>1</sup> Por ejemplo, “La década de los 1880 marcó un punto crucial [en el desarrollo de la inmunología] con el estímulo provisto por los estudios bacteriológicos, celulares y hereditarios y su relación a la patología.” (Weindling P. (1993): *The Immunological tradition*. En *Companion Encyclopedia of the History of Medicine*. Bynum W.F. y Porter R. (eds.). Routledge, p. 192-204.); La inmunología, que se originó a partir de la teoría de la enfermedad por gérmenes, se ha desarrollado para proveer una visión global del organismo que subordina todos los procesos fisiológicos a un mismo propósito: la defensa y representación de lo propio.” Moulin A.M. (2000): *The Defended Body*. En Cooter R. y Pickstone J. *Companion to Medicine in the Twentieth Century*. Routledge, pp.385-398., p.385.

Salvo se indique lo contrario, todas las traducciones de este trabajo son propias.

<sup>2</sup> Aparentemente, la técnica era mortal en el 1 y 2% de los casos, contra 30% en el caso de contraer la enfermedad.

<sup>3</sup> Crosby A.W., (1993) *The Cambridge world history of human disease*. Kiple K.F. (ed.) Cambridge U.P. 1008-1013; Silverstein A.M. (1989) *History of Immunology*. Academic Press, p. 24-37.

hecho, tal parece que era conocimiento popular entre los habitantes de los pueblos lecheros del oeste de Inglaterra, justamente donde trabaja Jenner, que aquellos que se contagiaban de *vacuna* se volvían inmunes a la viruela<sup>4</sup>.) Jenner reflexionó que quizá esto permitiría un tratamiento más seguro ya que la viruela bovina provocaba a lo más una serie de pústulas locales, y en 1798 publicó su *Inquiry into the Causes and Effects of Variolae Vaccinae, a Disease, Discovered in some of the Western Countries of England, particularly Gloucestershire, and known by the Name of Cow Pox*. En este trabajo se *demostraba* la eficacia y seguridad de la *vacunación* según los datos favorables de 7 pacientes de los que sólo 2 serían expuestos al virus posteriormente<sup>5</sup>. Sea como fuere, este trabajo popularizaría el término inmunidad, pero no sentaría las bases, ni significaría el auge, de lo que hoy se conoce como inmunología.

## **1. La Teoría de la Enfermedad por Gérmenes y la primera explicación del funcionamiento del sistema inmune.**

Casi un siglo más tarde, Pasteur publicaría la primera teoría “moderna” sobre la enfermedad. Evidentemente, ya antes se habían desarrollado teorías relacionadas con la enfermedad, pero una teoría “moderna” tendría que reunir al menos las siguientes condiciones: (1) dar cuenta del agente infeccioso, (2) cómo se transmite, (3) cómo interactúa con el hospedero y (4) ser capaz de explicar la especificidad y reproducibilidad de la enfermedad<sup>6</sup>. En su Teoría de la Enfermedad por Gérmenes, Pasteur da el salto evidente, dada su experiencia previa en el estudio de la fermentación, para decir que las enfermedades son producto de los microorganismos.

---

<sup>4</sup> Bynum W.F. (1994): *Science and the Practice of Medicine in the Nineteenth Century*. Cambridge University Press, p.84.

<sup>5</sup> Silverstein A.M. (1989) 34-35.

<sup>6</sup> Por *moderno* habría que entenderse aquello que se le pediría a una teoría *contemporánea*.

“Nuestras investigaciones del último año, han dejado la etiología de la enfermedad pútrida, o septicemia, en una condición mucho menos avanzada que la del ántrax. Hemos demostrado que la probabilidad de una septicemia depende de la presencia y el desarrollo de un cuerpo microscópico, pero la prueba absoluta para esta conclusión tan importante no ha sido alcanzada. Para demostrar experimentalmente que un organismo microscópico es la causa de la enfermedad y su agente de contagio, no conozco mejor manera, dado el desarrollo actual de la ciencia, que la de someter al microbio al método de cultivo fuera del organismo. Debe notarse que en doce cultivos sucesivos, cada uno de tan sólo diez centímetros cúbicos de volumen, la gota original sería diluida igual que si fuese puesta en un fluido de un volumen igual al del total del volumen de la Tierra. Es justamente a este tipo de prueba, que el Sr. Joubert y yo hemos sometido al bacilo del ántrax. Tras cultivarlo un gran número de veces en un fluido estéril, cada cultivo consecutivo hecho a partir de una pequeña gota del precedente, demostramos que el producto del último cultivo era capaz de continuar su desarrollo y de actuar sobre el tejido animal y producir ántrax con todos sus síntomas.

(...) Tal es –como creemos- la prueba irrefutable de que el ántrax es una enfermedad bacteriana”<sup>7</sup>.

Dichos microorganismos se encontraban en el agua, el aire o la tierra y de ahí, pasaban de alguna forma al individuo. Así pues, según esta teoría, la enfermedad sería:

---

<sup>7</sup> Pasteur L. *The Germ Theory and Its Applications to Medicine and Surgery*. Louis Pasteur (1822–95). *Scientific Papers*. Harvard Classics, Vol. 38, Part 7, p. 1909.

“el resultado del crecimiento de organismos comunes por cuya presencia infectan el pus formado naturalmente en las superficies lesionadas y que se diseminan, de una manera o de otra, por la sangre o la linfa, hacia una u otra parte del cuerpo, donde inducen cambios mórbidos que varían según la condición de las partes, la naturaleza del parásito y la constitución general del sujeto”<sup>8</sup>. En cuanto a su interacción con el hospedero, Pasteur asumió en un primer momento que los microorganismos necesitaban ciertos nutrientes en concentraciones específicas para su desarrollo. De tal manera, el cuerpo humano funcionaba como un gran caldo de cultivo y los microbios se desarrollaban hasta que se agotaran los nutrientes necesarios; o muriera el individuo<sup>9</sup>. Según esta explicación, la inoculación de patógenos atenuados permitía que se agotaran dichos nutrientes en una situación controlada. Ahora que, si bien la evidencia experimental obligó a Pasteur a descartar rápidamente esta idea, incluso sin explicación, los resultados fueron tan espectaculares que terminaron por avalar la teoría. (Según Bynum<sup>10</sup>, la notoriedad de Pasteur se debe en parte al desarrollo de la prensa popular: sus comienzos se encuentran alrededor de esta época lo que le otorgó a Pasteur notoriedad y prestigio mundial sobre todo a partir de los experimentos que realizó en Pouilly-le-Fort (1881) para probar la efectividad de la vacuna contra el ántrax: el procedimiento se llevó a cabo en presencia de público y prensa, y nada más impresionante para la audiencia debió haber sido ver como los animales inoculados paseaban impávidos frente a los últimos estertores de los animales control. Este éxito,

---

<sup>8</sup> Pasteur L. On the Extension of the Germ Theory to the Etiology of Certain Common Diseases. Louis Pasteur (1822–95). Scientific Papers. Harvard Classics, Vol. 38, Part 7, p.1914

<sup>9</sup> Clark W.R. (1991): The Experimental Foundations of Modern Immunology. John Wiley & Sons, Inc.; Bynum W.F. (1994); Collard P. (1976): The Development of Microbiology. Cambridge University Press; Gale (1971): The development of Microbiology. En The Chemistry of Life, Needham J. (ed) Cambridge University Press; Gabriel M.L. y Fogel S. (1955): Great Experiments in Biology. Prentice-Hall, Inc; Lechevalier H.A. y Solotorovsky M. (1974): Three centuries of microbiology. Dover Publications.

<sup>10</sup> (1994), p. 128

llevó a Pasteur a decir que él suyo, era *un progreso sensible sobre la vacuna de Jenner*<sup>11</sup>).

Si bien la Teoría de la Enfermedad por Gérmenes no difiere de intentos anteriores por explicar la enfermedad, Pasteur supo explotar sus éxitos clínicos para impulsar una teoría cuyos supuestos ya habían sido anteceditos por varios años. Antes de Pasteur, P.F. Bretonneau había escrito en 1828 su *Traité de la spécificité*, donde decía que: *una multitud de inflamaciones son determinadas por causas materiales extrínsecas, por seres verdaderos venidos de fuera o de medios ajenos al estado normal de la estructura orgánica.*<sup>12</sup> De hecho, la primera conexión entre enfermedad específica y microorganismo se atribuye a Agostino Bassi<sup>13</sup> quien, como haría Pasteur más adelante, asociaría una plaga de la seda (*muscardine*) con la infección de un hongo particular, e incluso demostraría su carácter infeccioso (*Del mal del segno, calcinaccio o moscardino*, 1834). Por la misma época, Jacob Henle había razonado que existían tres tipos de enfermedades infecciosas: miasmáticas (según la tradición de los “miasmas” medievales que eran algo que estaba ya fuese en el aire o en los bosques y que era responsable de las enfermedades); miasmático contagiosas, tal como la plaga o el cólera, y enfermedades contagiosas como la sífilis o la rabia (la diferencia con las anteriores era el origen de contagio evidente de las segundas, contra lo incierto de las primeras). Como evidentemente, el miasma era un inobservable y asimismo, dada la variedad de las enfermedades le parecía que deberían existir diferentes tipos de miasmas, predijo que, eventualmente, se demostraría como muchas enfermedades eran causadas por *contagium vivum*<sup>14</sup>.

---

<sup>11</sup> Citado en Bulloch (1938): *The History of Bacteriology*. Dover Publications, p.245.

<sup>12</sup> Citado en Bulloch W. (1938), p. 158

<sup>13</sup> Bulloch (1936), Bynum (1994), Gale (1971).

<sup>14</sup> Bynum, p. 128; Lechevalier y Solotorovsky, p.65

Finalmente, fue Robert Koch, un contemporáneo de Pasteur, quien lograría establecer definitivamente que los microorganismos eran la causa de (algunas) enfermedades: Koch desarrolló la técnica de aislar a los microorganismos tras transferir una muestra a unos platos (que hoy día llevan el nombre de Petri en honor a un estudiante suyo), recubiertos con medio de cultivo solidificado, de donde se toman diluciones hasta que se puede estar seguro (al microscopio) que se han logrado separar células individuales; Pasteur hacía sus cultivos en matraces y asumía que, tras cierto número de diluciones, obtenía el mismo resultado. Gracias a esta técnica, fue posible la aplicación de los llamados Principios de Koch (propuestos por el mismo Henle en 1840): *Si la difteria es una enfermedad provocada por un microorganismo, es esencial que se cumplan tres postulados. El cumplimiento de estos postulados es necesario para demostrar estrictamente, la naturaleza parasitaria de la enfermedad. 1. Debe demostrarse que el microorganismo está presente constantemente, de forma y disposición característica, en el tejido enfermo. 2. El organismo, de cuyo comportamiento se sospecha que pudiera ser responsable la enfermedad, debe ser aislado y crecido en cultivo. 3. Debe demostrarse que el cultivo es capaz de producir la enfermedad experimentalmente*<sup>15</sup>. A raíz de estos trabajos se desarrolló una gran rivalidad entre Pasteur y Koch y podría decirse que partir de este momento se inicia una “guerra científica” entre investigadores de, o vinculados a ambos investigadores, por explicar el mecanismo del sistema inmune.

## **Conclusión.**

---

<sup>15</sup> Bynum W.F. (1994); Collard P. (1976); Gale (1971); Gabriel y Fogel (1955); Lechevalier y Solotorovsky (1975).

Las vacunas de Pasteur contra la cólera del pollo o la rabia, no representaban mayor avance sobre Jenner: al igual que él, Pasteur basa el desarrollo de sus vacunas en la observación: Jenner aprovecha el conocimiento local que una enfermedad “atenuada” de la viruela sirve para conferir inmunidad, de la misma manera que Pasteur hace la observación (en el caso de la cólera del pollo), que la inyección de patógenos atenuados (el término es introducido precisamente por Pasteur quien lo utiliza para distinguir entre aquellos capaces de producir la enfermedad y los que no), provocaban inmunidad. En el caso de Pasteur, la Teoría de la Enfermedad por Gérmenes sí sería la primera en *popularizar* la existencia de un vínculo directo entre el agente causal hipotético y una patología específica: no se trataba de los “miasmas” medievales quien nadie vio nunca y que eran responsables de todo tipo de calamidades. Ahora se trataba de un agente que podía ser aislado y utilizado para provocar la enfermedad específica a voluntad, y más importante aún, era una teoría que conllevaba una aplicación terapéutica y profiláctica que lograría resultados espectaculares (casi) inmediatamente.

Si bien los avances teóricos de Koch y Pasteur abrieron la puerta a una serie de medidas terapéuticas y profilácticas exitosas, ninguna teoría podía explicar ni por qué, ni cómo se producían tales efectos. La Teoría de la enfermedad por gérmenes contenía dos supuestos centrales:

1. Las bacterias son las causantes de las enfermedades infecciosas.
2. La inoculación en el individuo de bacterias atenuadas, previene y combate dichas enfermedades.

Como se puede observar, tanto Koch como Pasteur se esforzaron por dar apoyo teórico y experimental al primer supuesto, relegando el segundo a una mera observación sin explicación: si bien Pasteur intentaría dársela con la idea de los requerimientos nutricionales de la bacteria, esta idea quedó descartada rápidamente. Tras esa primera propuesta, Pasteur se olvidaría del asunto y centraría su energía en la utilidad del método sin preocuparle (aparentemente) ni el cómo ni el porqué. Con ello, la llamada *Teoría de la Enfermedad por Gérmenes* es una teoría producto de la observación y compuesta de dos supuestos centrales que en realidad son la observación misma. Esto última resulta una afirmación sorprendente dada la importancia asociada a estos trabajos en el establecimiento de la inmunología y en la comprensión no tan solo de las enfermedades, sino en la relación misma entre las especies, pero en realidad, con su trabajo, Pasteur y Koch dieron un gran impulso a la investigación aplicada y alentaron su separación de la ciencia básica (lo que hoy día se ha traducido en el encumbramiento de la primera -basta con recordar que los logros científicos más importantes en la actualidad son el proyecto del genoma humano y la clonación, y el menosprecio por la segunda<sup>16</sup>).

## 2. ¿El mecanismo del sistema inmune es químico o celular?

De cualquier manera, y a pesar de las teorías de Pasteur y Koch, no todos los microorganismos conocidos podían ser atenuados de manera que resultara segura su utilización como vacuna. En 1886, D.E. Salmon y Theobald Smith desarrollaron la

---

<sup>16</sup> Como efecto colateral, también se puede mencionar la distinción entre ciencia y técnica, ya que para muchos científicos, el proyecto genoma humano, por ejemplo, no sería *ciencia*.

primera vacuna con patógenos muertos<sup>17</sup>: este avance tuvo varias consecuencias importantes: (1) volvió más seguro el procedimiento, (2) permitió desarrollar una gran cantidad de vacunas al facilitar su fabricación y permitir su almacenamiento por períodos largos de tiempo (con lo que se pudo comenzar la aplicación de vacunas para poblaciones enteras), (3) por lo mismo, marcó el comienzo de la industria farmacéutica, y (4) permitió a los laboratorios tener muestras suficientes para abordar las interrogantes sobre el funcionamiento del sistema inmune. En este aspecto, la aportación más significativa de este avance, fueron las conclusiones a las que llegaron al publicar su trabajo *On a New Method of Producing immunity from Contagious Diseases* (1886)<sup>18</sup>:

1. *La inmunidad es el resultado de la exposición del bioplasma del animal a los productos químicos producidos por el crecimiento de microbios específicos que constituyen el virus de las fiebres contagiosas..*
2. *Estos productos químicos son producidos por el crecimiento de los microbios en un medio de cultivo adecuado, ya sea en el laboratorio o en los tejidos del cuerpo.*
3. *La inmunidad puede ser producida al introducir en el cuerpo del animal los productos químicos que hayan sido producidos en el laboratorio.*

La mención de unos productos químicos determinados ya sugiere la idea que quizá no sea el patógeno *per se* el responsable de la enfermedad, sino *algo* producido por él. Si bien ni Salmon ni Smith se interesaron por esta cuestión, las investigaciones posteriores pondrían cada vez mayor énfasis en identificar los elementos involucrados en la respuesta inmune.

---

<sup>17</sup> Lechevalier y Solotorovsky (1974), pp. 210-211; Collard (1965), p. 117; Bulloch (1938), p.256.

<sup>18</sup> En Lechevalier y Solotorovsky (1974), p.210. Nótese el uso para entonces del término inmunidad.

A partir de este momento, y como siempre por las diferencias teóricas entre Koch y Pasteur, se crearon dos escuelas de pensamiento que buscaron descubrir ese algo detrás del sistema inmune. Así pues, la escuela asociada a Koch decía que ese *algo* en el suero era un agente químico con acción antibactericida (la Teoría Humoral), en tanto la segunda, asociada a Pasteur, creía que las responsables de la destrucción del patógeno eran células particulares (La Teoría Celular).

## 2.1 La Teoría Celular.

El máximo representante del segundo grupo era Ilya (Elie) Metchnikoff quien propuso la Teoría de la Fagocitosis en 1883. Según esta teoría, un conjunto de células, que llamó fagocitos, era el encargado de, entre otras cosas, detectar y eliminar a los microbios. Metchnikoff comenzó su carrera científica en embriología donde se interesó por descubrir las características del organismo multicelular primigenio según la teoría de la recapitulación de Ernst Haeckel e influenciado por el trabajo de Darwin (primero de forma crítica, pero después siendo un gran defensor suyo). Brevemente, el descubrimiento de restos fósiles que mostraban el *origen* de algunas especies animales, despertó un gran interés entre los seguidores de Darwin quienes esperaban encontrar evidencia similar para descubrir el origen mismo de todo el reino animal. Dado que la antigüedad postulada de dicho animal primigenio volvía imposible encontrar restos fósiles, la búsqueda se hizo a través de la anatomía comparada y la embriología. La teoría de la Recapitulación pretendía encontrar la evidencia morfológica del progreso animal, desde el animal primigenio hasta el ser humano, o en otras palabras, demostrar

el vínculo entre filogenia y ontogenia (ambos términos acuñados por Haeckel)<sup>19</sup>. Dentro de este programa, Metchnikoff se centró en la controversia principal de la época, el origen de la cavidad digestiva: tanto Haeckel como su rival von Baer (aunque por razones distintas), pensaban que ésta se formaba por una invaginación del ectodermo. Metchnikoff creía que esta visión se debía a que ambos estudiaban la filogenia incorrectamente, de los vertebrados hacia abajo (con lo que según él, Haeckel traicionaba su propia teoría) y pensaba que la cavidad digestiva debía originarse en el mesodermo, la capa del tejido embrionario menos estudiada por entonces<sup>20</sup>. Así pues, él se especializó en investigar el mesodermo en invertebrados centrándose de manera general en la digestión celular. Dadas sus influencias, Metchnikoff consideraba que las funciones primitivas debían conservarse de alguna manera en los organismos más evolucionados filogenéticamente, por lo que, en algún momento de su investigación, se preguntó por el papel de la digestión celular en organismos superiores. Según la leyenda que él mismo se encargó de popularizar, un día tuvo la idea súbita de que quizá, las células con capacidad digestiva (incluso llamadas mesodérmicas) podrían servir como defensa del organismo al digerir a los patógenos. Así, caminó hasta el jardín de su casa, tomó las espinas de una rosa de su jardín, y las clavó en una larva de estrella mar, que es convenientemente translúcida. Durante los días siguientes pudo observar como las células rodeaban (pero no digerían) las espinas.

Sea como fuere, la teoría apareció publicada en 1884, en el estudio de la respuesta inmune de la mosca *Daphnia* a una micosis:

---

<sup>19</sup> Bowler P.J. (1992) *The Non- Darwinian Revolution: Reinterpreting a Historical Myth*. Johns Hopkins University Press, pp. 76-90.

<sup>20</sup> En embriología, las 3 *capas* celulares de donde se originarán todos los tejidos se denominan, ecto, endo y mesodermo.

*“De este estudio podemos ver que la infección y la enfermedad de la Daphnia, constituye una batalla entre dos tipos de seres vivos, el hongo y el fagocito. El primero, representa un tipo de planta unicelular organizada primitivamente, en tanto que el segundo, es el elemento tisular más primitivo, sorprendentemente similar a los animales más simples (ameba, rizopoda, etc.). El fagocito ha preservado su función original de alimentación intracelular y, por este medio, es el destructor del parásito. El fagocito representa el poder de sanar de la naturaleza, que, como primero sugirió Virchow, reside en los elementos tisulares.*

*(...) cuando uno acepta el concepto de que los fagocitos luchan directamente contra los patógenos, se vuelve comprensible que la inflamación sea un mecanismo de defensa contra la invasión bacteriana. (...) Esta hipótesis se vuelve más probable, si uno acepta que la movilización de los fagocitos es la fase más importante de la inflamación y que después los fagocitos ingieren al agente irritante”<sup>21</sup>.*

En vertebrados, Metchnikoff piensa que la inflamación es el medio por el cual el organismo permite la acción de los fagocitos al concentrarlos y dirigirlos hacia el sitio de la infección, y por ende, contrariamente a lo que se pensaba en la época, la define como inflamación terapéutica. Además, Metchnikoff no sólo le atribuye a los fagocitos actividades de defensa sino, y siguiendo su experiencia embriológica, de control y eliminación de células viejas, enfermas (cáncer) o atrofiadas: *“Es posible señalar como principio general, que los fagocitos mesodérmicos, que originalmente (como en las esponjas de nuestros días) actuaron como células digestivas, retuvieron su función para*

---

<sup>21</sup> Metchnikoff E. (1884) A Yeast Disease of *Daphnia*. Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie, 96: 178-193. En Lechevalier (1978), pp. 188-195.

*absorber las partes del organismo muertas o debilitadas, al igual que los diversos intrusos extraño*<sup>22,23</sup>.

## **Conclusión**

Los postulados centrales de la Teoría de la Fagocitosis son:

1. Las células mesodérmicas han desarrollado a lo largo de la evolución, la función de digestión celular.
2. En vertebrados, se ha desarrollado un sistema inmune donde células equivalentes, los fagocitos, utilizan dicha función para eliminar células senescentes o atrofiadas, e invasores patógenos.
3. La reacción inflamatoria es la manifestación fisiológica de la respuesta del hospedero contra la infección.

La Teoría de la Fagocitosis sería atacada por diferentes motivos desde su publicación. Los ataques se centrarían en los tres frentes principales: el concepto de inflamación, el rol de los fagocitos, y el concepto mismo de sistema inmune.

En la época de Metchnikoff, la inflamación era vista como un aspecto negativo: su presencia siempre había estado asociada a la enfermedad, e incluso su presencia podría tratarse de un asunto muy desfavorable de venir acompañada por una secreción

---

<sup>22</sup> En Tauber A.I. y Chernyak L. (1989) Metchnikoff and his critics. *Cellular Immunology* 121(2): 447-473; p. 450.

<sup>23</sup> Chernyak L and Tauber A.I. (1988) The birth of immunology: Metchnikoff, the Embriologist. *Cellular Immunology* 117 (1): 218-233; Tauber A.I. y Chernyak L. (1989); Tauber A.I. (1992) The fate of the phagocytosis theory. *Cellular Immunology* 139: 505-530.

purulenta. Asimismo, ya se había hecho la observación de que dicha secreción estaba por formada por células en cuyo interior había microorganismos, los fagocitos de Metchnikoff, y ello llevó a creer que la inflamación era una especie de caballo de Troya que permitía la entrada del patógeno al organismo y su transporte a lo largo del cuerpo. Con su propuesta, Metchnikoff le daba un carácter *positivo* a la inflamación, justamente como el mecanismo principal de defensa del individuo. Además, el proceso inflamatorio se presentaba como un juego dinámico donde las células llevaban el papel principal, otra idea que contravenía el pensamiento de toda la patología de la época que aún se resistía en hacer a un lado la idea de que la salud humana dependía del equilibrio de los llamados cuatro humores vitales (la sangre, la flema, la bilis negra y la bilis amarilla según la tradición que databa de Hipócrates)<sup>24</sup>, y que persistía incluso en contra de los avances de Rudolf Virchow quien ya había demostrado que la enfermedad era un problema celular y no, un desbalance de los humores; tanto era así, que el mismo Virchow asignaría a las células un carácter de vigilancia pasiva, como el de un guardián que solo responde ante la llamada de auxilio.

De la misma manera, la noción entera del sistema inmune rompe con la tradición de Pasteur: para él, como para Koch, el organismo es una entidad pasiva a merced del desarrollo de los patógenos. Por su parte, y en parte debido a la influencia de Darwin, Metchnikoff ve en el mecanismo del sistema inmune, no un mecanismo pasivo de defensa contra las agresiones del medio, sino una entidad activa que vigila continuamente sus componentes para identificar, tanto aquello que le resulta extraño (ya

---

<sup>24</sup> *El cuerpo del hombre tiene en sí mismo sangre, pituita, bilis amarilla y bilis negra; estos elementos constituyen la naturaleza del cuerpo, y por causa de ellos se está enfermo o sano. Se goza de una salud perfecta cuando están mutuamente proporcionadas sus propiedades y cantidades, así como cuando la mezcla es completa. Por el contrario, se enferma cuando alguno de los elementos se separa en mayor o menor cantidad en el cuerpo y no se mezcla con todos los demás.* Hipócrates (2003). *Sobre la Naturaleza del Hombre* 4. *Tratados Hipocráticos* vol. viii, De la Villa Polo, J., et.al. (trads.). Gredos, pp.36-37.

sea un organismo o un componente propio que haya perdido sus características), como también aquello que ya no le resulta útil. Esta idea la resume Tauber de la siguiente manera:

“Pasteur, en 1880, mientras desarrollaba las vacunas, creía que la inmunidad era conferida por el agotamiento de nutrientes esenciales. A Koch ni tan sólo le interesaba la respuesta del hospedero, y se limitaba a establecer la etiología bacteriana. La inflamación era un proceso dañino, cuyos varios componentes eran vistos como reactivos, no defensivos. Las células blancas, ya reconocidas como fagocitos ameboides, con movimiento propio y que contenían bacterias, eran considerados como vehículos de transporte para los patógenos, y más fundamentalmente, la relación entre hospedero y patógeno desde un punto de vista fisiológico (del organismo) o evolutivo (de la especie), permaneció en silencio”<sup>25</sup>.

Esta última idea es, según Chernyak y Tauber, el verdadero inicio de la inmunología: *Metchnikoff se preguntó, “¿Cuál es el mecanismo de defensa del organismo, o, qué tipo de respuesta activa toma el organismo para protegerse de la infección?” Nada de este tipo se puede encontrar en ninguna teoría previa de la inmunidad; no existe el menor indicio de siquiera, la idea en gestación por estudiar un mecanismo o algún sistema responsable de la defensa del hospedero*<sup>26</sup>. Además de los elementos mencionados anteriormente como requisitos de una teoría moderna de inmunología (dar cuenta del agente infeccioso, cómo se transmite, cómo interactúa con el hospedero y ser capaz de explicar la especificidad y reproducibilidad de la

---

<sup>25</sup> Tauber A.I. (ed.) (1991) *The origins of self*. Kluwer Academic Pub., 4

<sup>26</sup> Chernyak L and Tauber A.I. (1990) *The idea of Immunity. Metchnikoff's Metaphysics and Science*. *Journal of the History of Biology* 23 (2): 187-249, p. 189.

enfermedad), Chernyak y Tauber requieren también que la teoría introduzca la participación activa del organismo en su defensa.

Como conclusión evidente de lo anterior, Metchnikoff también es el padre del concepto del reconocimiento a lo propio: ese primer organismo multicelular, *Phagocytella*, como lo llamó él mismo, debía poder distinguir entre propio y ajeno, entre aquellos elementos que servían para su nutrición y aquellos que resultaban peligrosos, entre aquellos componentes propios que debían ser descartados y aquellos que no. Así, según Metchnikoff, *propio* tampoco se trataría de una entidad definida sino en proceso de cambio, un ente que se debe redefinir constantemente, preguntándose qué lo identifica y qué elementos le son necesarios. Evidentemente, esta cosmovisión rompe por completo con la tradición científica de la época, ni siquiera la defensa que hace de Darwin permite a sus contemporáneos comprenderla cabalmente. Por ello, tras los ataques, las críticas, muchas de ellas de carácter extracientífico, y los avances de la Teoría Humoral, la Teoría de la Fagocitosis caería en el olvido y con ella, la participación celular en el sistema inmune durante medio siglo.

## 2.2 La Teoría Humoral

El primer apoyo importante para la Teoría Humoral fue el trabajo de George Nutall en 1888<sup>27</sup>: Ya desde hacía tiempo, se había hecho la observación que la sangre era bastante resistente a la putrefacción. Los primeros en investigar el por qué, utilizaban una concentración determinada de suero a la que añadían dosis crecientes de algún microorganismo. Al igual que sus predecesores, Nutall investigaba las

---

<sup>27</sup> Lechevalier y Solotorovsky (214-216); Bulloch (pp. 256- 259).

propiedades antibactericidas de la sangre, solo que, para evitar las críticas que decían que en realidad la sangre no tenía propiedad alguna y que las bacterias dejaban de detectarse por efecto de la coagulación, llevó a cabo una serie de experimentos con sangre defibrinada (para retrasar la coagulación) y con suero libre de células (cell-free serum):

*“Estas investigaciones han demostrado que los fluidos tisulares son capaces de producir la degeneración morfológica del bacilo independientemente de los leucocitos, la sangre u otros [elementos]. Los experimentos en cultivo han eliminado con certidumbre que la acción fagocítica sea responsable de la caída en el número de organismos viables. La postura de Metchnikoff, de que la destrucción de los bacilos en el organismo vivo es debida únicamente a la fagocitosis, no pudo ser confirmada”<sup>28</sup>.*

Casi al mismo tiempo, dos estudiantes de Pasteur, Emile Roux y Alexandre Yersin, demostrarían que el cultivo libre de células de la difteria también era infeccioso. Con estos resultados se demostraba que, como ya habían especulado Salmon y Smith, ni las bacterias *per se* eran necesarias para la infección, como tampoco parecía que las células lo fuesen para conferir inmunidad. A ese algo responsable de la enfermedad se le comenzó a llamar *toxina*, y por añadidura, a ese algo que se encontraba en la sangre, se le conoció como *antitoxina*.

Tras la demostración con la difteria, Shibusaburo Kitasato demostraría un efecto similar del tétanos y junto con Emil von Behring, desarrollaría el concepto de

---

<sup>28</sup> Nuttall G. (1888) Z. Hyg. Infektionskrankh 4: 354-394. En Lechevalier y Solotorovsky p. 215.

*antitoxina*. Según von Behring, el estudio que dio referencia a la antitoxina nació de su interés por resolver la controversia entre la teoría humoral y celular (él trabajaba con Koch por lo que tenía especial interés en probar la primera: *La importancia relativa de las teorías celular y humoral no puede ser resuelta con teorización. Uno debe tomar y llevar a efecto el viejo dicho de "por sus frutos se conocerá". En vista de mi interés por el concepto humoral de la inmunidad adquirida, repasaré experimentalmente los descubrimientos que apoyan dicho concepto.*<sup>29</sup>). De las observaciones anteriores, amén de la experiencia previa de von Behring<sup>30</sup>, Kitasato y él llevaron a cabo una serie de experimentos en que se observaba que el suero obtenido de animales previamente inmunizados con la forma atenuada de la difteria, provocaba inmunidad pero no era bactericida: hasta ese momento se pensaba que ese algo que había en la sangre atacaba directamente a las bacterias. La interpretación de dichos resultados fue que la sangre había desarrollado capacidad antitóxica y dado que, al parecer esta capacidad se conservaba durante bastante tiempo, von Behring y Kitasato se preguntaron si podría ser transferida a animales no inmunizados. Los resultados de éste experimento fueron espectaculares: los animales a quienes se inyectó el suero antitóxico, y que no habían sido inmunizados previamente, se volvían inmunes a la inyección de dosis letales de difteria o tétanos. De la misma manera, también se demostró que dicho suero tenía capacidad terapéutica y que ambos efectos eran una propiedad del suero, no de la sangre, por lo que no podía tratarse de la acción celular. Este descubrimiento parecía ser la prueba definitiva contra la Teoría Celular, y según las creencias científicas de la época, von Behring y Kitasato habrían obtenido el experimento *crucial* que descartaba a la teoría celular a favor de la humoral. Por la misma época, otro experimento *crucial* resolvería la polémica alrededor de la naturaleza física de la luz. Lo interesante de estos

---

<sup>29</sup> Von Behring E. (1892) Serum Therapy in Diphtheria and Tetanus. En Lechevalier y Solotorovsky p. 218-220.

<sup>30</sup> Trabajaba con yodoformo, un agente químico utilizado en el tratamiento de la difteria.

experimentos *cruciales*, es que tan sólo lograron apoyar brevemente una opción sobre la otra, apoyados más en cuestiones extracientíficas que en la fuerza de la demostración experimental. Al final, en ambos casos, resultaría que *las dos* teorías eran correctas, la luz que se comporta como onda o como partícula, y el sistema inmune que es un sistema donde interactúan células y proteínas.

Sea como fuese, a partir de ahora los conceptos de toxina antitoxina pasarán a ser actores centrales en la historia de la inmunología. Con los avances de Metchnikoff, y la ayuda involuntaria de Koch y Pasteur, la noción de propio y ajeno también comenzarían a tomar forma: las enfermedades son producto de la invasión de microbios, entidades extrañas al individuo contra las que el cuerpo ha desarrollado una serie de defensas. Por supuesto que la influencia de Darwin también se dejaría sentir. Darwin destruye la noción de una naturaleza estable que ha permanecido invariable desde su creación. A partir de ahora, los seres vivos están sometidos a retos constantes que los obligan a adaptarse o desaparecer (lo que bien puede ser la preocupación principal de la inmunología). En este mismo sentido, se crea una nueva noción de individuo: si bien es la especie la que se beneficia a lo largo del proceso evolutivo, es el individuo quien debe enfrentarse a los retos impuestos por la competencia contra miembros de su misma u otra especie, es el individuo el que debe adaptarse a nuevas condiciones medioambientales y dentro del cual residen las herramientas que permitirán o no su supervivencia.

### 3. La Teoría de la Cadena Lateral y la reducción de la inmunología a la química.

En 1887, Paul Ehrlich desarrolló la primera teoría que pretendía dar cuenta de la relación toxina- antitoxina. La teoría llevó el nombre de Teoría de la Cadena Lateral, y con ella, Ehrlich conseguiría el primer método experimental para cuantificar la concentración del complejo toxina- antitoxina<sup>31</sup>. Antes de incursionar en la inmunología, Ehrlich había hecho aportaciones importantes en histología, hematología y fisiología celular, siempre desde el punto de vista de la química cuantitativa. Ehrlich, químico de formación, desarrolló los conceptos de *receptor* y *ligando* para explicar la relación entre la estructura química de los pigmentos y su capacidad para teñir. Este avance lo aplicaría en otros campos como por ejemplo en histoquímica, donde demostraría que las tinciones utilizadas para marcar los tejidos tenían diferente afinidad por la muestra según su grado de alcalinidad o acidez. Su trabajo sería de gran importancia en la identificación de tejidos, grupos celulares, la identificación del contenido celular o incluso la identificación microorganismos<sup>32</sup>.

Con esto en mente, Ehrlich reflexionó que las células deberían presentar receptores membranales de diferentes afinidades que les permitiera identificar y asimilar los *productos naturales*; naturales, según su concepción, serían aquellos elementos utilizados por la célula para su nutrición. Estos productos se unirían entre ellos mediante

---

<sup>31</sup> Mazumdar P.H. (1995): Species and Specificity. An Interpretation of the History of Immunology. Cambridge University Press, pp. 202-205; Tauber A.I. (1991) Organism and the Origins of Self. Kluwer Academic Publishers, pp.29-30; Silverstein A.M. (1989), pp. 65-70.

<sup>32</sup> Silverstein A.M. (1999) Paul Ehrlich's Passion: The Origins of his Receptor Immunology. Cellular Immunology 194: 213-221.

un enlace químico producto de la afinidad entre los átomos del receptor y del sitio de unión del producto natural.

*“Aquellos grupos químicos presentes en la célula y que anclan los productos nutricionales, les llamo cadenas laterales o receptores, y a sus moléculas nutricionales específicas, les llamó grupos haptóforos. Luego entonces, asumo que el protoplasma viviente posee un gran número de tales cadenas laterales y que estas, por virtud de su constitución química, son capaces de anclar una gran variedad de productos nutricionales”<sup>33</sup>.*

De la misma manera, los productos no naturales (venenos, tinciones y demás productos químicos sintéticos), también serían capaces de interactuar con estos receptores a diferentes grados de afinidad, solo que, al ser artificiales y por ende no contar con la misma clase de receptor, formarían otro tipo de enlace químico<sup>34</sup>.

En el caso particular de las toxinas, éstas también entrarían dentro de la clase de productos naturales y formarían enlaces químicos con los receptores apropiados. Para dar cuenta de este fenómeno, Ehrlich postuló que de la membrana celular saldría una serie de cadenas laterales con afinidad para los nutrientes requeridos por la célula y que por entrecruzamiento, también serían específicos para *todas* las toxinas existentes. Dichas cadenas laterales recibieron en un principio el nombre de *amboceptor* (doble receptor), ya que presentaba dos sitios de unión, uno de anclaje, llamado *haptóforo*, y otro contra la proteína responsable de la toxicidad (*toxóforo*), pero más tarde se le

---

<sup>33</sup> Ehrlich P. (1898) Beziehungen von chemische Constitution, Vertheilung und pharmakologischer Wirkung, p.613. En Mazumdar (1995), p.203.

<sup>34</sup> Según Ehrlich, las sustancias artificiales se unían reversiblemente y formaban enlaces del tipo “del agua salada” o formando una “solución sólida” como se ve en la tinción de una tela. Mazumdar (1995) pp.109-112, 202-205.

conoció como *anticuerpo* para describir aquella entidad o *cuerpo* que reaccionaba contra las toxinas. Para responder a la pregunta de cómo era posible que dichas cadenas laterales fuesen específicas contra *todas* las toxinas existentes de manera innata, Ehrlich dijo lo siguiente:

*“Ahora llegamos a la importante pregunta sobre el significado del grupo toxófilo en los órganos. No se puede dudar ni por un momento, que por su función están diseñados específicamente para atrapar las toxinas. Sería insensato suponer que existiesen en el organismo varios cientos de grupos atómicos diseñados para unirse a las toxinas, pero cuya función no tuviese relación alguna con los procesos normales de la vida, y sólo estuviesen relacionados arbitrariamente por voluntad del investigador. Sería altamente superfluo, por ejemplo, que todos nuestros animales endógenos tuviesen en sus tejidos grupos atómicos adaptados deliberadamente para unirse con la abrina, el ricino y el crotino, sustancias provenientes de trópicos distantes.*

*(...) Es por ello, que uno puede asumir correctamente que estos grupos toxófilos protoplasmáticos, en realidad llevan a cabo funciones normales en el organismo animal, y que sólo incidentalmente y por simple azar, poseen la capacidad de anclarse con tal o cual toxina<sup>35</sup>.*

Como se creía que existía un número más bien reducido de toxinas potenciales (principalmente de origen microbiano), la cantidad de anticuerpos presente en la célula no parecía importante. Tras la unión química mediante el receptor *haptóforo*, se anularía el efecto del receptor toxóforo, tanto la toxina como la cadena serían digeridos y ésta

---

<sup>35</sup> Ehrlich P. (1900) On immunity with special reference to cell life. Proceedings of the Royal Society (London) 66: 424-448, p. 434.

sería destruida en el interior de la célula. Finalmente, el receptor sería liberado y sustituido en la membrana celular. En el caso de haber una gran concentración de toxinas o de la presencia repetida de las mismas, como en el caso de una infección, la célula sobre compensaría la pérdida de receptores para regenerar la membrana, y liberaría el resto al torrente sanguíneo donde fungiría como anticuerpo libre<sup>36</sup>.

Así pues, los postulados centrales de la Teoría de la Cadena Lateral son:

1. Los anticuerpos son productos celulares que fungen como receptores en la membrana celular.

<sup>36</sup> Habría que añadir que, además de su trabajo histoquímico, Ehrlich toma elementos del trabajo de Emil Fischer en cuyo laboratorio permanecería algún tiempo: entre sus muchos logros, Fischer consiguió determinar la estructura estereoquímica de los carbohidratos (particularmente de las hexosas) y lo que hoy se conoce como la estructura primaria de las proteínas. En el primer caso, las hexosas son un grupo de carbohidratos formados por 6 carbonos donde el primero y el sexto son un aldehído y un alcohol respectivamente. Cada uno de los carbonos 2 al 5, está unido a un átomo de hidrógeno y a un grupo hidroxilo (alcohol) sólo que difieren en cuanto a su posición en el espacio: esto es, según el esquema de la figura 1, si el grupo hidroxilo ocupa la valencia de la derecha o de la izquierda. Luego entonces, existen 16 tipos diferentes de hexosas ( $2^4$ = permutaciones posibles en la configuración de los carbonos 2 al 5) y el problema para Fischer era desarrollar el método que le permitiera distinguir entre cada tipo (isómero). Para fines de este comentario, entre las distintas herramientas que utilizó, Fischer desarrolló un esquema que le facilitara la representación de los distintos carbohidratos: se trataba de una cruz en la que se asumía que la molécula se mostraba tridimensionalmente (el papel formaba un plano, en tanto las líneas horizontales y verticales, los otros dos respectivamente). (fig.2). Fischer aprovechó esta experiencia para el segundo caso, y planteó que los aminoácidos, los componentes básicos de las proteínas, estaban formados por un grupo amino, un grupo carboxilo, y un grupo R o cadena lateral, cuya composición distinguía a los distintos amino ácidos. Además de los modelos, Fischer logró sintetizar cadenas proteicas y romperlas con enzimas lo que le llevo a decir que las enzimas y su sustrato se unían específicamente por la afinidad entre sus átomos, tal “como una llave y su cerradura”. Como se puede observar, el concepto de llave-cerradura y cadena lateral son elementos primordiales de la Teoría de Ehrlich.

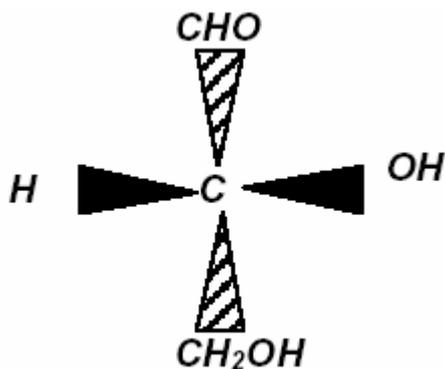


fig. 1

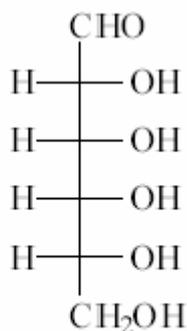


fig. 2

2. La diversidad de los receptores, permite por azar, el entrecruzamiento contra cualquier antígeno potencial.
3. Cada receptor es específico para una toxina particular.
4. La especificidad es el resultado de la afinidad entre los átomos que forman el sitio de unión de las moléculas involucradas.
5. Durante la infección, la célula induce la sobre- producción de anticuerpos para regenerar la membrana celular, siendo el exceso, liberado al torrente sanguíneo.

El éxito de esta teoría fue, literalmente, inmediato: Ehrlich la presentó para explicar el procedimiento con que logró la cuantificación del complejo toxina- anticuerpo. Hay que recordar que, anteriormente, von Behring y Kitasato habían demostrado la capacidad antitóxica del suero de animales inmunizados contra la toxina de la difteria. Pronto el suero antitóxico contra la difteria lograría resultados espectaculares que serían explotados de la misma manera que antes había hecho Pasteur: niños a un paso de la tumba que eran rescatados por este nuevo avance de la ciencia. A partir de entonces, se generalizó el uso del antisuero como cura con resultados muy dispares. Uno de los problemas principales consistía en el desconocimiento sobre qué cantidad de antisuero utilizar. Para encontrar la solución práctica a dicho problema, en 1896 se fundó un instituto encargado de investigar sobre el suero con Ehrlich como director. Al cabo de un año, Ehrlich desarrolló el procedimiento de estandarización y pronto fue posible utilizar el antisuero como un tratamiento eficiente y relativamente seguro. Dicho logro abriría las puertas para la investigación en otras enfermedades, y según Mazumdar<sup>37</sup>, al menos durante esta etapa, la inmunología sería la ciencia del experimento con vida propia: *La teoría fue detrás de la práctica: el pensamiento inmunológico durante la*

---

<sup>37</sup> Mazumdar P. (1995) p.115.

*primera mitad del siglo veinte encontró su fuente en los problemas prácticos de la producción y la estandarización de los antisueños, y en la naturaleza de la reacción entre antígeno y anticuerpo. Todo ello, gracias al camino señalado por las investigaciones prácticas de Pasteur y Koch.*

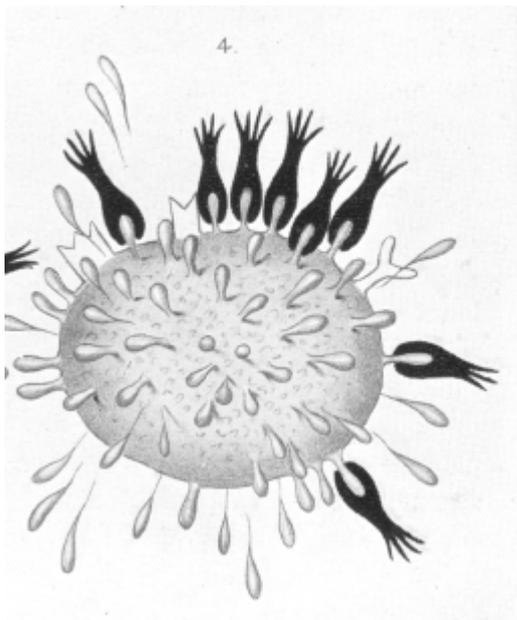
## **Conclusión**

Evidentemente, la titración del antisuero fue un logro muy relevante que dio apoyo inmediato a su sustento teórico. De la misma manera, la Teoría de la Cadena Lateral era capaz de explicar satisfactoriamente las observaciones experimentales de la época: daba cuenta de qué elementos participaban en la respuesta inmune, podía aislarlos en el laboratorio, podía explicar por qué funcionaba un antisuero, además de ser capaz de extender este conocimiento a la aplicación de otras terapias médicas. Igualmente importante, quizá, fue el hecho de que según el gusto de la época, la Teoría de la Cadena Lateral evocaba a la Teoría de la Selección de Darwin: los anticuerpos eran productos naturales de la célula cuya función era la de seleccionar a la toxina; el hecho que la célula produjese anticuerpos capaces de interaccionar contra todo el repertorio de toxinas potenciales, hablaba de la selección que se había venido dando a través del tiempo en que el organismo fue moldeando la respuesta inmune según la presión del medio ambiente y la interacción con otros organismos; no era de extrañar pues, que los organismos presentes fuesen capaces responder al desafío de cualquier patógeno. Por último, un hecho que vale la pena comentar es que, según Silverstein<sup>38</sup>, parte de la popularidad de esta teoría se debió a los diagramas que utilizaba Ehrlich para ilustrarla (fig3). Si bien, el mismo Ehrlich dijo que: *No hace falta decir, que estos diagramas*

---

<sup>38</sup> Silverstein A.M. (1989), pp. 95-96.

deben ser vistos como algo lejano a cualquier consideración morfológica<sup>39</sup>, al parecer fueron tomados más que como “similes”, como representaciones de un hecho biológico que ocurría tal cual se mostraba. Bordet, uno de los rivales científicos de Ehrlich, también lo pensaba así y declaró que: *Debido al abuso que se ha hecho de unas representaciones gráficas ciertamente pueriles, que no hacen más que traducir el aspecto exterior del fenómeno sin penetrar de ninguna manera en su significado más profundo, se ha extendido el uso engañoso de explicaciones que son fáciles pero ilusorias*<sup>40</sup>. Independientemente de ello, esa *explicación fácil pero ilusoria* tendría mucho mayor peso en la definición del anticuerpo que la descripción no pictórica hecha por Ehrlich.



(Fig.3) Esquematación de una célula que presenta cadenas laterales, tanto como receptores membranales, como receptores libres, unidas a toxinas específicas. De esta representación, Ehrlich comentó: *He considerado recomendable representar mis opiniones sobre la relación de la célula en las circunstancias que he descrito, por medio de algunos diagramas completamente arbitrarios. No hace falta decir, que estos diagramas deben ser vistos como algo lejano a cualquier consideración morfológica y ser, simplemente, un método pictórico con el que se*

<sup>39</sup> Ehrlich P.(1900), p. 440

<sup>40</sup> Bordet J. (1920) *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses*, p. 504. En Silverstein (1989) p. 96.

*representan mis opiniones sobre el metabolismo celular, y los métodos de acción de la toxina y de la formación de anticuerpo durante el proceso de inmunización.*<sup>41</sup>

Conforme aumentaron las observaciones, la Teoría de Ehrlich comenzó a flaquear principalmente en la dinámica de la reacción entre receptor y ligando, razón por la cual se le añadieron toda una serie de postulados *ad hoc* que convirtieron el mecanismo de acción, de la sencillez expuesta anteriormente, en una tarea bastante compleja con receptores de varios niveles que actuaban en distintas etapas de la respuesta inmune<sup>42</sup>. Aún así, el talón de Aquiles de la Teoría de la Cadena Lateral no estaba en la cantidad o el tipo de receptores necesarios, sino en la presunción que la célula producía normalmente receptores contra todas las toxinas posibles y que esta relación era específica (1 receptor: 1 toxina). Como ya se mencionó, en aquel tiempo se creía que ésta cantidad era más bien menor y se consideraban principalmente elementos de origen microbiano. Sin embargo, pronto se encontraría que el sistema inmune era capaz de reaccionar contra una gama (aparentemente) infinita de productos. El primer desafío fue la presencia de auto anticuerpos: para la época en que Ehrlich propuso su teoría, ya se sabía que el organismo era capaz de producir anticuerpos contra sus propios eritrocitos, y poco tiempo después se comprobó en el laboratorio que se podía generar anticuerpos contra otros tipos celulares: esto en sí no parecía sorprender ni a Ehrlich ni a sus seguidores, e incluso propusieron que dichos anticuerpos podrían tener una función fisiológica tal como eliminar células viejas. Aún así, como nadie pudo demostrar una respuesta inmune con experimentos *in vivo* (tras inyectar su propia sangre a los animales de investigación), Ehrlich postuló que, o bien no existían los receptores autoinmunes, o de existir, que incluso le parecía lo más probable, se evitaba

---

<sup>41</sup> Ehrlich P. (1900), p. 440.

<sup>42</sup> Mazumdar (1995), pp.107-136; Silverstein (1999).

su acción de alguna manera: a esta situación Ehrlich la llamó *Horror Autotoxicus*, y parece la conclusión evidente de que el cuerpo no podría permitir la acción de anticuerpos contra sus propios constituyentes ya que esto acarrearía graves problemas. Según algunos autores<sup>43</sup>, este es el primer antecedente del “reconocimiento a lo propio”, aunque como se mencionó en el apartado de la Teoría Celular, el autor original parece ser Metchnikoff. Como hace notar Silverstein<sup>44</sup>, Ehrlich en realidad no pensaba en estos términos, sino que quería aclarar la diferencia entre *tolerancia*, presentar anticuerpos no reactivos contra células propias del organismo, y *enfermedad autoinmune*, presentar anticuerpos que ataquen a las células. Ehrlich no descartaba que existieran los autoanticuerpos y que incluso circularan por el organismo, sino que, en condiciones normales, no podrían actuar. Claro que hablar de un *Horror Autotoxicus*, insinúa fuertemente que el organismo evitaría la producción de autoanticuerpos más que regularlos, y a pesar del énfasis de Ehrlich, éste parece ser el camino que tomó la mayor parte de las investigaciones inmunológicas durante el siglo xx según se puede constatar de las palabras de Burnet: *En términos del más simple sentido común, también era obvio que debía existir algún mecanismo innato que previniese la reacción del organismo contra sus propios constituyentes. Ehrlich habló del “horror autotoxicus” como un principio general que cubría esta distinción inmunológica entre propio y no propio.*<sup>45</sup>

---

<sup>43</sup> Por ejemplo, Matzinger P. (2002). “The danger model: a renewed sense of self”. *Science* (296):, pp. 301- 305.

<sup>44</sup> Silverstein A.M. y Rose N.R. (1997): On the mystique of the immunological self. *Immunological Reviews*, 159: 197-206; Silverstein A.M. (1989), pp. 160- 189.

<sup>45</sup> Burnet M.F. (1972) *Auto-Immunity and Auto- Immune Disease*. Medical and Technical Publishing Co., p. 59.

### 3.1 Alergia y Anafilaxis: el aumento súbito y exponencial en el número de antígenos potenciales.

En 1902, al tratar de inmunizar animales de investigación contra una sustancia marina, Paul Portier y Charles Richet observaron que algunos animales morían inesperadamente, de forma rápida y violenta, tras aplicárseles una segunda dosis de la toxina. Esta observación no estaba relacionada directamente con la toxicidad de la sustancia ya que se producía incluso a dosis muy bajas (no letales), además que la muerte por envenenamiento ocurría lentamente. Ya que, de alguna manera este fenómeno estaba asociado a la respuesta inmune, Richet acuñó el término *anafilaxis* para distinguirlo del accionar normal (de profilaxis) que se le atribuía al sistema inmune<sup>46</sup>. Investigaciones posteriores demostraron que este fenómeno podía deberse incluso a sustancias inocuas de origen animal y vegetal, como la comida, el polen, o el pelo de los animales, tras lo que dicha respuesta pasó a ser conocida con el término de *alergia*; Pirquet designó al fenómeno alergia (del griego *allos ergos*, reactividad alterada), para clarificar, según él, que tanto la respuesta inmune como la alergia, son parte de una misma respuesta aunque de reacciones contrarias. Aunque en ese primer momento, designar un mismo fenómeno bajo dos términos diferentes parecía una necesidad, hoy día la diferencia radica en que el primero describe la hecho de ser inmunológicamente sensible a la presencia de ciertas sustancias, en tanto el segundo, a la reacción rápida y violenta que se desencadena a raíz del contacto con la sustancia<sup>47</sup>.

---

<sup>46</sup> Löwy I. (2003): On guinea pigs, dogs and men: anaphylaxis and the study of biological individuality, 1902-1939. En Jackson M (Ed.) (2003), pp. 399-423. Kroker K. (1999) Immunity and its others: The anaphylactic selves of Charles Richet. Studies in the History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences.

<sup>47</sup> Jackson M (2003) en Jackson M. (Ed.) (2003), The Clinical and Laboratory Origins of Allergy. Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences. 34C(3): 383-531, p.386.

Tras este descubrimiento, llegó la reacción de Arthus (inflamación local producida por la inyección intradermal de antígeno) y la enfermedad del suero, paradójicamente, un subproducto del éxito de Ehrlich: se trataba de la reacción alérgica que experimentaban ciertos pacientes tras administrárseles antisuero contra la difteria o el tétanos (reaccionaban contra las proteínas de origen animal ya que los sueros se producían tras inyectar el antígeno a caballos, que son inmunes a la difteria; de nueva cuenta, nadie pareció interesado en preguntarse porqué estos animales no eran atacados por el patógeno). Curiosamente, en un primer momento estas observaciones servirían de sustento a Ehrlich, ya que, si bien no se comprendía cabalmente el fenómeno, parecía indudable que se trataba de un tipo de respuesta inmune en la que intervenían las cadenas laterales. Claro que poco se pudo hacer en cuanto el número de alérgenos aumentó de tal manera que se volvía improbable creer que el organismo contara de manera innata con tal número de proteínas específicas. Aún así, el tiro de gracia lo daría Karl Landsteiner al atacar, primero, el supuesto número 3, *Cada receptor es específico para una toxina particular*, y por último, al presentar la prueba *definitiva* contra de la existencia de todos los anticuerpos posibles en la membrana celular.

Al igual que con la enfermedad del suero, un éxito de la Cadena Lateral se volvería en su contra: en 1906, Friedrich Obermayer y Ernst Peter Pick obtuvieron anticuerpos contra proteínas modificadas químicamente lo que provocaría que se violara la especificidad entre especies –que los anticuerpos de un organismo fuesen capaces de actuar en el suero obtenido de un animal de distinta especie<sup>48</sup>. Los autores interpretaron estos resultados dentro del marco de la Teoría de la Cadena Lateral y concluyeron que la modificación química había creado nuevas cadenas laterales y que éstas, eran las

---

<sup>48</sup> La proteína exógena debería ser un antígeno.

responsables de la especificidad. Con ello, la base química de la teoría de Ehrlich parecía justificada ya que se comprobaba experimentalmente que, en efecto, las cadenas laterales existían (no eran una mera explicación fácil pero ilusoria), y eran responsables de la afinidad y la especificidad de la reacción antígeno- anticuerpo. Claro que este resultado podía ser explicado de muchas maneras y los rivales de Ehrlich, si bien se mostraron receptivos con los resultados, los interpretaron según su punto de vista. Jules Bordet y Max von Gruber eran dos de sus antagonistas principales. Ambos dudaban que la célula sintetizara el universo de anticuerpos necesarios en la respuesta inmune y creían que, en lugar de ello, el organismo producía cierta cantidad y que varios de éstos podrían detectar un mismo antígeno con diferentes grados de afinidad. Landsteiner (quien apoyaba las tesis de Bordet), utilizó la misma técnica experimental de Obermayer y Pick y demostró que se podían crear anticuerpos de diferentes afinidades contra un mismo antígeno y posteriormente, que también se podían obtener anticuerpos contra compuestos químicos artificiales; esto es: los primeros experimentos se hacían modificando proteínas naturales (principalmente albúmina) las que, según la concepción de Obermayer y Pick, modificaban su especificidad de una cadena lateral a otra. En el segundo caso, se utilizaron directamente productos artificiales con lo que era imposible que la reacción se pudiese deber a que el anticuerpo reconocía un producto que ya conocía: ¿cómo podía presentar una cadena lateral innata contra el dinitrofenol? Brevemente, la técnica consistía en hacer reaccionar a las proteínas con grupos altamente reactivos, en este caso *grupos diazo* ( $R-N_2-X$ , donde R = una cadena de hidrocarburo, N = nitrógeno, y X = un radical ácido o un grupo hidroxilo) a los que se acoplaban ésteres o aminas. Landsteiner utilizó esta técnica para acoplar proteínas pequeñas que sirvieran de antígeno (llamadas haptenos) a otras proteínas de mayor

tamaño (proteína transportadora). En el segundo caso, los haptenos eran productos tales como el dinitrofenol que no existen en la naturaleza.

Con dichos resultados, no solo había crecido de manera exponencial el número de anticuerpos necesario (los resultados insinuaban que bien podría ser infinito), sino que tampoco era probable que el organismo pudiese sintetizar receptores específicos contra antígenos a los que nunca habría podido estar expuesto. Si bien esta última serie de experimentos desbancaría definitivamente la teoría de Ehrlich, hay que recordar que en su planteamiento original, no se menciona que la célula posea receptores *específicos* contra el universo de antígenos potenciales. Lo que dice es que la célula presenta una serie finita de receptores que por azar entrecruza contra todos los antígenos posibles. Podría ser que para darle a la teoría un cariz más evolutivo, esta idea se olvida en algún momento y se mezcla con la idea de que existen receptores específicos para ello. Al hacer reaccionar el sistema inmune con sustancias artificiales, Landsteiner y sus colaboradores desbancan la noción *popular* de la teoría, pero también ponen en entredicho todo el sustento teórico: las sustancias artificiales no deberían reaccionar con los receptores naturales, la relación no era uno a uno,... pero lo más importante fue que la probabilidad de que la célula presentase tal número de receptores *diferentes* era muy baja (para Landsteiner, era más bien imposible).

## **Conclusión**

Antes de continuar, hay que tomar nota de tres aspectos importantes. Primero que nada, en la descripción de los experimentos de Landsteiner, el término *toxina* ha sido sustituido por el de *antígeno*. Esto, porque el primero perdió referencia al

demostrarse que la célula no sólo reconocía elementos de origen microbiano. El término *toxina* llevaba implícita la idea del desencadenante de una enfermedad infecciosa, en tanto que ahora, antígeno describe a una sustancia cualquiera, capaz de provocar una respuesta inmune.

En segundo lugar, es interesante notar que, si bien la Teoría de Ehrlich sería descartada, varios de sus elementos se mantendrían vigentes. Uno de los más importantes es el concepto de *Horror Autotoxicus*. Como ya se mencionó, Ehrlich consideraba muy probable la presencia de autoanticuerpos en el organismo y postuló que podrían ejercer un rol regulador. Aún así, la mayor parte de las investigaciones posteriores se decantó por la otra connotación y basó sus esfuerzos en el daño que ocasionaría su presencia y en la manera de prevenir su aparición. A este período, Silverstein le llama “el oscurantismo de la investigación autoinmune”:

*“He notado como justamente los 15 años que preceden a la Primera Guerra Mundial, atestiguaron una expansión del joven campo de la inmunología hacia muchas áreas de investigación interesantes y fructíferas. (...) Pero el interés por los auto anticuerpos y las enfermedades auto inmunes, descendió rápidamente y desapareció de la inmunología popular para no volver por al menos 40 años.<sup>49</sup>. (...) Se ha asumido con frecuencia, que la autoridad del dictum de Paul Ehrlich, “horror autotoxicus”, evitó que los científicos médicos imaginaran, y por ende que identificaran, los fenómenos auto inmunes y alérgicos por lo menos hasta que no hubieron demostraciones claras sobre el papel de la inmunidad tanto en el ámbito clínico como experimental en la década de 1950”<sup>50</sup>.*

---

<sup>49</sup> Silverstein A.M. (1989) pp. 172-175; p. 172.

<sup>50</sup> Jackson M (2003) p.394

Finalmente, la contribución más importante de Ehrlich fue sentar definitivamente el concepto de anticuerpo en la inmunología. Las cadenas laterales pudieron haber perdido toda referencia tras los avances de Landsteiner pero el *anticuerpo* se convertiría años más tarde en la estrella de la investigación inmunológica; la pregunta clave sería en qué medida contribuyeron a ello esos *esquemas fáciles pero ilusorios*, que si bien incorrectos, de cualquier manera dejaron una idea bastante clara de qué cosa (debía de) ser un anticuerpo.

### 3.2 Las Teorías de Instrucción

Tras el éxito de Lansteiner, la Teoría de la Cadena Lateral fue descartada a favor de aquellas teorías que tomaban al antígeno mismo como precursor del anticuerpo: ya que parecía insensato suponer que la gran variedad de anticuerpos observados fuese producida por el individuo antes de haber estado en contacto con él, se asumió que la información para su síntesis tenía que venir de fuera, asociada de alguna manera, con el antígeno mismo. Así pues, se desarrollaría una serie de teorías conocidas como de instrucción, por el supuesto que la especificidad inmunológica debiera ser instrumentada al nivel de la síntesis del anticuerpo.

La primera teoría en defender este supuesto surgió, curiosamente, antes de los avances de Landsteiner. En 1893, Hans Buchner propuso que la antitoxina provenía directamente de la toxina, y que, debido a una modificación (no especificó en qué consistiría), una era el veneno y la otra el remedio<sup>51</sup>. Con esto, Buchner pretendía resolver el problema de la especificidad del anticuerpo y su origen. Ya que se desconocía por completo el proceso para la síntesis de proteínas, la propuesta de Buchner tuvo buena acogida durante algún tiempo hasta que fue incapaz de explicar porqué, tras una segunda inyección del antígeno, la concentración de anticuerpo crecía exponencialmente<sup>52</sup>. Para Ehrlich, la explicación era la sobre producción de receptores producto del daño a la membrana celular, pero según Buchner, la relación antígeno anticuerpo debía ser 1 a 1 ya que el primero era el precursor directo del segundo. Esta evidencia desbancaría la Teoría de Buchner que sería reemplazada rápidamente por la de Ehrlich, que, paradójicamente, sería a su vez reemplazada por un grupo de teorías muy similares a la de Buchner: estas *nuevas* teorías postularían que el anticuerpo tenía su origen en el antígeno mismo y desarrollarían una serie de reacciones enzimáticas para justificarse. Claro que, al igual que con Buchner, dichas teorías eran incapaces de explicar el porqué de la *respuesta secundaria* e incluso, ya con el desarrollo de mejores técnicas en el análisis de proteínas, por qué los anticuerpos no estaban estructuralmente emparentados al antígeno, o incluso, por qué no contenían rastros del mismo si es que se trataba de una modificación suya; al parecer, o bien este grupo de investigadores desconocía la teoría de Buchner, o fue incapaz de comprender porqué se había preferido la teoría de la Cadena Lateral.

---

<sup>51</sup> Silverstein, A.M. (1989), p. 61-64.

<sup>52</sup> A este fenómeno se le llamó “respuesta secundaria”

La mejora en el conocimiento de la estructura de los anticuerpos y en la síntesis de proteínas permitió el desarrollo de teorías de instrucción capaces de hacer mejor frente a las críticas mencionadas. De entrada, y si bien la genética era una ciencia en ciernes, las nuevas teorías trataban de explicar cómo era posible que el antígeno, una partícula ajena al organismo del hospedero, pusiese dirigir la síntesis de sus proteínas: se especulaba que, una vez detectado por el organismo, el antígeno sería llevado al sitio de síntesis de proteínas donde serviría de modelo para la producción de la cadena de amino ácidos específica del anticuerpo. Con ello, se daba cuenta del origen y la especificidad del anticuerpo, aunque no quedaba claro por qué del mayor número de anticuerpos por antígeno que se observaba durante la respuesta secundaria.

El grupo de teorías de instrucción pasó a conocerse como teorías de *plantilla directa* (direct template theories), en alusión a la función del antígeno como patrón para la formación del anticuerpo. La más popular de ellas fue la propuesta de Haurowitz y Breinl desarrollada entre 1930 y 1932, y que, esencialmente, trata lo expuesto en el párrafo anterior.

### **3.2.1 La Teoría Pauling- Haurowitz**

En 1940, Linus Pauling se basó en ésta teoría para presentar una versión más sofisticada que sería la competidora directa de la Teoría de la Selección Clonal. Se conocería por el nombre genérico de Direct Template Theory o Teoría de Pauling-Haurowitz. En la versión de Pauling, el antígeno deja de participar en la síntesis de la cadena de amino ácidos para controlar el doblamiento de la proteína, con lo que el anticuerpo adquiriría una configuración tridimensional específica para el sitio de unión

del antígeno. Pauling, quien ganaría el premio Nobel por su trabajo en las fuerzas interatómicas, que sería la base del desarrollo de las llamadas estructuras secundaria y terciaria de la proteína<sup>53</sup>, utilizó este conocimiento para, por llamarlo de algún modo, dotar de contenido científico a la teoría de Haurowitz y Breinl: si bien era una teoría aceptada y popular, se trataba más bien de una *especulación* en el sentido que se limitaba a enumerar una serie de eventos, según creía que se daban, sin profundizar en el cómo o por qué se producían. Pauling resuelve dicha limitación y utiliza su bagaje fisicoquímico para dotar a la teoría de explicación formal: ya no es simplemente la enzima que actúa con el antígeno de algún modo y se produce un anticuerpo, sino la enzima que reconoce tal sitio de unión en el antígeno por medio de tales y cuales fuerzas iónicas, electromagnéticas o hidrofóbicas, y provoca el doblamiento tridimensional del anticuerpo de esta manera. Pauling da cuenta de la interacción con la explicación precisa de cómo interactuarían los distintos elementos atómicos, y con ello explica cabalmente tanto la especificidad, como el repertorio aparentemente ilimitado del anticuerpo: *“El número de configuraciones posibles para la cadena polipeptídica es tan grande, que se provee de una explicación para la habilidad del animal de producir anticuerpos de una especificidad considerable para un número aparentemente ilimitado de antígenos diferentes.”*<sup>54,55</sup>

Pauling postula el mecanismo siguiente:

---

<sup>53</sup> Brevemente, la estructura primaria de la proteína es, como se mencionó anteriormente, su secuencia de amino ácidos. La estructura secundaria es la configuración tridimensional que toma dicha secuencia, y la estructura terciaria es la forma que adquiere un conjunto de estructuras secundarias.

<sup>54</sup> Pauling L. en Mazumdar P. (1995), p.71.

<sup>55</sup> Es interesante observar que Pauling se esforzó a lo largo de su carrera por reducir conceptos biológicos al campo de la física: lo intentó en este caso con la reacción antígeno – anticuerpo, y lo intentaría de la misma manera con la estructura del ADN.

1. Sea  $k$  una cadena lineal de amino ácidos específica para un anticuerpo  $x$  cualquiera.
2. Durante el proceso de síntesis del anticuerpo,  $k$  será dividida en 3 cadenas de amino ácidos  $A$ ,  $B$  y  $C$ , donde  $A$  y  $C$  representan los extremos y  $B$  la cadena central.
3.  $A$  y  $C$  interactuarán con un antígeno y cualquiera y se acoplarán a su estructura hasta conseguir una configuración estable.
4. Una vez estabilizada la estructura,  $A$  y  $C$  se disociarán del antígeno y se asociarán de nueva cuenta con  $B$  (que también habrá adquirido ya su configuración más estable) para formar el anticuerpo.
5. La configuración más estable se logra mediante la formación de enlaces de hidrógeno y otras fuerzas electrostáticas entre los amino ácidos involucrados en la asociación con el antígeno o en el plegamiento de la proteína. Los enlaces de hidrógeno se pueden formar con los grupos carboxilo e amino de una cadena polipeptídica. De la misma manera, también podría formarse con otros grupos que contengan radicales con nitrógeno u oxígeno. La configuración más estable será aquella que pueda formar el mayor número de enlaces de hidrógeno.

Aún así, y a pesar de sus virtudes, esta versión no representaba mayor mejora sobre las teorías anteriores. Al igual que ellas, tampoco podía explicar cabalmente la respuesta secundaria: si bien el número y la diversidad de los anticuerpos ya no era el problema, no quedaba claro porqué ésta segunda reacción era mucho más rápida y con mayor producción de anticuerpos que la primera, o como era posible que se detectaran anticuerpos en ausencia de antígeno. Aparentemente, esto en sí no era una preocupación

para Pauling quien estaba mucho más interesado en las implicaciones físico-químicas de la reacción que en su manifestación biológica.

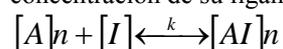
Específicamente, las teorías direct template no podían dar cuenta de las siguientes observaciones experimentales relacionadas a la respuesta secundaria:

1. La *maduración de la afinidad*<sup>56</sup>: el aumento en la afinidad promedio del antisuero (sus anticuerpos) por el antígeno. Si bien Pauling explica cómo afecta al antígeno la síntesis del anticuerpo, no dice nada sobre la dinámica de la relación.
2. El aumento en la reactividad cruzada: el antisuero se vuelve más propenso a reaccionar contra antígenos distintos a los que lo generó, ¿Cómo podría ser esto si los anticuerpos se construyen tomando al antígeno como modelo?
3. La memoria inmunológica. La presencia de anticuerpos contra un antígeno determinado tiempo después de haber sido eliminado éste. Aquí se podría argüir que, una vez aprendido el patrón, no es necesario el estímulo antigénico; claro que esto no explica porqué se pueden encontrar anticuerpos sin un estímulo previo.

Por último, el avance en el conocimiento de las proteínas había permitido dilucidar que los anticuerpos eran proteínas globulares, llamadas inmunoglobulinas, y

---

<sup>56</sup> La *avidez* entre antígeno y anticuerpo se describe mediante el concepto de afinidad ( $k$ ) que se define como: Sea  $[A]$  la concentración de una macromolécula (anticuerpo) con  $n$  sitios de unión, e  $[I]$  la concentración de su ligando (antígeno), en el equilibrio se forma:



donde  $k = k_a/k_d$ , o la relación entre la constante de asociación ( $k_a$ ) y la constante de disociación ( $k_d$ ). Así pues,

$$k = \frac{[AI]_n}{[A]_n[I]}$$

Arroyo Santos A. (1998). Análisis Teórico y Experimental de la constante de afinidad. Tesis de licenciatura. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM., p. 2.

experimentos de aglutinación con el anticuerpo sugerían que bien podrían ser multivalentes, esto es, que presentaran más de un sitio de unión para los antígenos. Si bien Pauling especulaba que los distintos sitios de unión se formaban tomando diferentes partes del antígeno como patrón, la evidencia apuntaba que más bien, todos los sitios de unión de una molécula reconocían la misma área (v.Fig.4).

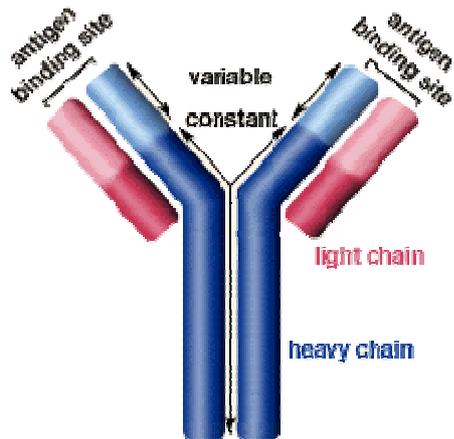


Fig. 4. Representación de un anticuerpo, en este caso de una inmunoglobulina tipo G (IgG), con dos sitios de unión.

### 3.2.2 La Teoría Enzimática Adaptativa

En 1941, Burnet presenta su primera teoría sobre la respuesta inmune. Según dijo, su motivación principal fue el aparente desinterés por el fenómeno biológico detrás de las teorías de instrucción:

*“Para muchos autores, esta propuesta parecerá fuera de tono con las tendencias modernas por llevar los conceptos bioquímicos al límite en la interpretación de los fenómenos biológicos. Para otros, puede resultar atractivo hacer a un lado la especulación en temas actualmente inaccesibles, para favorecer aquellos conceptos relativamente simples de la morfología y la*

*genética, que en gran medida son, por lo menos, susceptibles a comprobación experimental”<sup>57</sup>.*

En estos años se piensa que las proteínas son las responsables de conservar y transmitir la información celular, y que las enzimas son parte fundamental de dicho proceso. Con esto en mente, Burnet especula que la función del antígeno es estimular una modificación *adaptativa* de aquellas enzimas necesarias para la síntesis de globulinas. Como resultado de dicha modificación, se formaría una proteína con la especificidad necesaria para interactuar con el antígeno; dicha proteína sería única, en el sentido que sólo aquel “clon” de globulinas producida sería específico para el antígeno que estimuló su producción. Si bien en este primer intento Burnet se alía con los instructivistas y acepta que de algún modo el antígeno es el responsable de la diversidad inmunológica, la aportación teórica más importante de esta teoría es la noción de que las células estimuladas para producir cierto anticuerpo, heredan esta capacidad a sus sucesoras: hasta ahora, tal parece que nadie se había preguntado por el rol de las células productoras de anticuerpo, lo que no es de sorprender si se piensa que las preguntas más importantes en inmunología eran de índole físico químico. Con este avance, se crea una familia de células que heredan la capacidad de producir cierto anticuerpo, los clones, con lo que se resuelve el problema de la presencia de anticuerpo sin antígeno, y se postula un mecanismo razonable que responda a las carencias de la teoría Pauling-Haurowitz.

Así pues, los postulados centrales de la Teoría Enzimática Adaptativa son:

---

<sup>57</sup> Burnet F.M. (1959), *The Clonal Selection of Acquired Immunity*. Cambridge University Press, p. ix.

1. El antígeno es conducido al sistema reticuloendotelial y ahí, las enzimas responsables de degradarlo, sufren una transformación (adaptación).
2. Las enzimas modificadas sintetizan la globulina (el anticuerpo) específica contra el antígeno.
3. La adaptación es transmitida a las células hija.
4. Las enzimas adaptadas son alterables, por lo que, tras un estímulo prolongado, sufren cambios que pueden aumentar su afinidad por el antígeno.

Además, hay que incluir dos supuestos muy importantes:

1. Todas las proteínas son degradadas y sintetizadas por enzimas.
2. Existen enzimas especiales que se pueden adaptar a las necesidades particulares del organismo.

### **Conclusión.**

Burnet unió el problema de la síntesis de anticuerpos con dos preguntas biológicas clave: las condiciones que gobernaban la síntesis de proteínas de la célula viva, y la capacidad de los sistemas biológicos para modificar su respuesta en virtud de una experiencia previa. Fue por ello que la discusión se centró en el análisis de las características propias en la cinética de la aparición de anticuerpo durante las reacciones primaria y secundaria: *La teoría de 1941 [la teoría enzimática adaptativa] fue un intento, el primero realmente serio desde que Ehrlich publicara su teoría de la cadena lateral, por unir lo último que se conocía sobre la química de los anticuerpos y*

*antígenos, con una comprensión fisiológica del problema de la producción de anticuerpos.*<sup>58</sup>

Se podría decir que Burnet rompe con la tradición científica vigente hasta el momento: la fuerza de la victoria humoral a principios del siglo xx mantiene en vilo la importancia de las células en el contexto del sistema inmune, amén de la influencia de la física y la química en el campo que mantiene a la interacción atómica de los sitios de unión y a la diversidad de los anticuerpos, como los problemas centrales de la inmunología. Se podría decir que la explicación radica en que hasta este momento, el sistema inmune no había sido concebido como una entidad capaz de actuar activamente: el sistema inmune es un caldo de cultivo en que si las condiciones son propicias, los microbios florecerán o morirán. Todos los avances de la época llevan detrás este concepto y las vacunas funcionan porque previamente se ha afectado al patógeno y no porque ello haya permitido de algún modo, la participación activa del organismo. Ehrlich es sucesor de esta visión incluso cuando sus células engullen y destruyen al agente infeccioso. Gracias en gran parte a su trabajo, la Teoría Humoral pasará a ser la teoría vigente y desplazará a las células como garantes del sistema inmunológico. Solo que el anticuerpo se convierte, de igual manera, en un sistema de defensa pasivo: tras el estímulo que provoca su síntesis, un estímulo exógeno, los anticuerpos son liberados en grandes cantidades para facilitar su encuentro y unión con él. Finalmente, las teorías instructivistas representarían el triunfo de la fisicoquímica en el campo, su preocupación por la riqueza del sistema inmune relegaría la explicación biológica a un juego entre cargas electromagnéticas. Burnet, por decirlo de algún modo, se rebela contra la

---

<sup>58</sup> Löwy I. (1991): *The Immunological Construction of the Self*, p.60. En Tauber A.I. ed. (1991), pp. 43-75.

reducción de la biología y al hacerlo, no tan solo ofrece una teoría más adecuada sino además, permite el desarrollo del campo hasta el grado que conocemos hoy día.

### **3.3 Teoría de la Plantilla Indirecta**

En 1945, Ray Owen publicó “Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins”<sup>59</sup>. En él, Owen demuestra como aquellos animales que comparten el sistema circulatorio durante la etapa embrionaria (gemelos dicigóticos), son incapaces de montar una respuesta inmune contra los determinantes antigénicos del otro en la vida adulta: esto es, existe tolerancia inmunológica entre ellos.

Para darse cuenta de la importancia que tendrá este artículo, hay que comentar que para esta época, las enzimas han dejado de tener un papel fundamental para el almacenamiento y transmisión de la información del individuo y ahora este papel se le ha atribuido a una entelequia llamada “genoma”. Si bien el concepto de gene como portador de la información data de principios del siglo xx, la naturaleza del mismo no quedaría establecida sino hasta mediados de siglo con el experimento de Hershey y Chase en 1952<sup>60</sup> y la elucidación de la estructura del ADN por Francis Crick y James Watson, un año más tarde. Antes de ello, y tal como sucedió en la inmunología, las preguntas aparentemente esenciales, tanto la estructura, como el mecanismo de acción del gen, quedaron en segundo término y se prefirió estudiar al detalle la posición de los genes en el cromosoma (Morgan) o qué genes permitían la síntesis de tal o cual proteína

---

<sup>59</sup>Owen R.D.(1945) Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. Science 102:400-401.

<sup>60</sup> O la segunda demostración de que el gen estaba formado por ADN (la primera fue hecha por Oswald Avery en 1944).

(Beadle y Tatum) sin saber bien a bien cómo era posible<sup>61</sup>. En plena efervescencia de la genética, Owen demuestra que la tolerancia, un concepto que será popularizado justamente por Burnet, no viene dado por ese genoma sino por *algo* que parece ocurrir durante la etapa embrionaria.

Burnet presentó en 1949, junto con Edward Fenner, una nueva teoría que tomara en consideración los avances comentados. Dice Burnet:

*“La teoría fue un intento por incluir en una propuesta general, aquellas características para las que la teoría de la plantilla directa carecía de evidencia. Mantuvimos, por ejemplo, que los dos rasgos más importantes del sistema inmune eran (a) que los componentes del organismo son inertes inmunológicamente, y que se podía conseguir una tolerancia equivalente hacia los antígenos extraños si estos eran introducidos durante la etapa apropiada del desarrollo embrionario, (b) que la producción de anticuerpo puede continuar mucho tiempo después de que el antígeno efector hubiese desaparecido del organismo”*<sup>62</sup>.

A esta nueva teoría, Burnet y Fenner la llamaron de la plantilla indirecta (Indirect template theory), en alusión a que el antígeno no actúa directamente sobre la síntesis del anticuerpo sino indirectamente, al pasar su información al genoma y ser éste el responsable de la síntesis de la proteína. Esta teoría no dista mucho de su predecesora y más bien se trata de una actualización o revisión de la anterior: recordemos que según la Teoría de la Adaptación Enzimática, el anticuerpo sería producto de la acción de

---

<sup>61</sup> Morange M (2000) A History of Molecular Biology. Harvard University Press.

<sup>62</sup> Burnet F.M. (1959), p.51.

enzimas modificadas por la presencia del antígeno. Ahora, con los avances pertinentes, el anticuerpo es producto de la interacción del antígeno sobre el “genoma”, un algo misterioso responsable de la información genética y que además, es susceptible de sufrir mutaciones que alteren su contenido. Asimismo, se añade un postulado que de cuenta de los experimentos de Owen y de las observaciones del propio Burnet; dada su experiencia anterior, Burnet estaba familiarizado con la observación de que los embriones de pollo toleran el trasplante de tejidos exógenos. Para Burnet, estas observaciones querían decir que *“de alguna manera, la célula embrionaria parece ser incapaz de reconocer y de ser afectada por el contacto con material ajeno, de la manera que lo hacen las células adultas.”*<sup>63</sup> Luego entonces, estas observaciones insinuaban que la tolerancia inmunológica no era una cuestión genética, sino aprendida, y que dicho aprendizaje se debía dar en algún punto del desarrollo embrionario.

Así pues, los postulados centrales de esta teoría son:

- a. Cada antígeno es capaz de imprimir la información de su determinante antigénico en el genoma del receptor.
- b. Esta nueva información es heredable.
- c. Las células producidas pueden sufrir mutaciones.
- d. En algún momento del desarrollo del organismo, éste adquiere “automarcadores” que distinguen sus elementos de las proteínas antigénicas y lo protegen de la respuesta inmune.

---

<sup>63</sup> Citado en Löwy (1991), p. 61.

Si se compara contra la Teoría de la Adaptación Enzimática, se verá que los postulados 1 y 2<sup>64</sup> han sido resumidos en **a**, donde se obvia que el genoma es el responsable de la síntesis de la inmunoglobulina necesaria. Los supuestos **a** y **c**, son la actualización de la Teoría de la Adaptación Enzimática, esto es, la teoría es prácticamente igual (**a**, **b**, y **c** son equivalentes a **1**, **2**, **3** y **4**), pero se cambia al actor enzima por el actor gen para adecuarse a los avances de la época. Evidentemente esto no es un problema en sí, y más bien muestra cómo tomará forma la teoría final. Ahora bien, la verdadera aportación de la Teoría de la Plantilla Indirecta, es el postulado **d**, donde empieza a tomar forma la noción de propio y ajeno como guía de la inmunología.

*“El hecho de que no haya producción de anticuerpos contra células autólogas exige postular una habilidad activa de las células reticuloendoteliales para reconocer patrones de "propio" contra "no propios" en el material orgánico que se les presenta. El primer requisito para una teoría adecuada sobre la producción de anticuerpos, es dar cuenta de la diferencia en funciones por medio de la cual la entrada natural de microorganismos ajenos, o la inyección artificial de glóbulos rojos extraños, provoca una reacción inmunológica mientras que el material autólogo todo y ser físicamente similar, es inerte”<sup>65</sup>.*

Según los autores<sup>66</sup>, con esta teoría hacían tres aportaciones fundamentales: 1) Gracias al concepto de “automarcadores” podían explicar porqué el organismo no ataca a sus propios componentes. 2) Al postular que la información sobre el antígeno podía incorporarse al genoma de la célula precursora, podían dar cuenta de la producción

---

<sup>64</sup> (1) El antígeno es conducido al sistema reticuloendotelial y ahí, las enzimas responsables de degradarlo, sufren una transformación (adaptación). (2) Las enzimas modificadas sintetizan la globulina (el anticuerpo) específica contra el antígeno)

<sup>65</sup> Burnet F.M y Fenner E.(1949) Production of antibodies. Macmillan, p.318

<sup>66</sup> Burnet F.M. (1959) p. 51

indefinida de anticuerpos. Y 3) ya que las células podían sufrir mutaciones, se explicaba las diferencias observadas entre la respuesta primaria y secundaria.

Si bien Burnet y Fenner explicaban algunos fenómenos, abrían la puerta a una nueva serie de preguntas: ¿Cómo podía el antígeno transmitir su información al genoma de la célula productora de anticuerpos? ¿Qué son los automarcadores? Este concepto es sumamente vago: ¿Qué significa adquirir auto marcadores? ¿Se trata de una proteína que identifica los tejidos propios del cuerpo, es una configuración espacial particular, es una secuencia de aminoácidos, es...? ¿En qué momento del desarrollo aparecen? ¿Cómo se producen? Aquí resulta interesante preguntarse si una teoría debiese ser capaz de proponer respuestas a las preguntas que genera o si, como en este caso, basta con que presente una propuesta que ofrezca una manera nueva de interpretar un fenómeno, aunque no pueda dar cuenta de él.

#### **4. La inmunología vuelve al ámbito biológico.**

Durante la primera mitad de la década de 1950, la inmunología da un giro en sus preocupaciones y comienza a preguntarse más por asuntos biológicos que por los químicos. Durante esta época, se darán avances importantes en la comprensión de la autoinmunidad y la tolerancia, principalmente por el impulso dado con el desarrollo de técnicas para el trasplante de tejidos<sup>67</sup> y el renacimiento en el estudio de las enfermedades autoinmunes.

---

<sup>67</sup> Cortesía de la Segunda Guerra Mundial

## 4.1 La Teoría de Formación de Anticuerpos por Selección

### Natural.

En 1955, Niels Jerne presenta la primera teoría en romper con la tradición instrumental de la inmunología, la Teoría de la Formación de Anticuerpo por Selección Natural<sup>68</sup>. La preocupación de Jerne era explicar la presencia de los llamados anticuerpos naturales en el suero no inmunizado: desde los avances de Ehrlich, se sabía que era posible encontrar anticuerpos contra ciertas sustancias incluso *antes* de que el animal fuese expuesto a ellas. A este tipo de anticuerpos se les llamó *naturales* por la presunción que, de alguna manera, eran parte normal del individuo. En palabras de Ehrlich: “*Las investigaciones me han demostrado que se debe aceptar la presencia de cuerpos normales en la sangre, análogos al "Antikörper", en animales que no han sido sujetos a ningún tratamiento previo, que tienen su origen en los tejidos más diversos y que representan, nada más que cadenas laterales que en el curso de los procesos normales de nutrición han sido generadas en exceso y arrojadas al torrente sanguíneo*”<sup>69</sup>.

Tras la caída en desuso de la Teoría de la Cadena Lateral, y sobretodo, con las restricciones atribuidas al dictum *Horror Autotoxicus*, los anticuerpos naturales se convirtieron en una mera curiosidad científica. Sesenta años más tarde, Jerne volvió a observar que los anticuerpos naturales eran parte normal del suero y no un caso excepcional. Mientras estudiaba la dinámica del complejo antígeno- anticuerpo, Jerne comprobó que era capaz de obtener repetidamente anticuerpos contra un mismo

---

<sup>68</sup> Jerne J.K. (1955) The Natural- Selection Theory of Antibody Formation. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA. 41, 849- 857.

<sup>69</sup> Ehrlich P. (1900), p. 440.

antígeno en los supuestos sueros control, esto es, sin inmunizar y por ende, teóricamente *incapaces* de producir el anticuerpo determinado. Este re- descubrimiento llevó a Jerne a considerar que en realidad, y tal como había dicho Ehrlich anteriormente, el individuo sintetizaba el universo de anticuerpos necesarios para cualquier antígeno antes de ser expuesto a él: si bien en tiempos de Ehrlich la cantidad prácticamente infinita de antígenos volvía esta posibilidad harto improbable, Jerne no consideraba que esta relación fuese uno a uno, sino que un mismo anticuerpo podría interactuar contra varios antígenos a distintos grados de afinidad. Además, Jerne estaba en desacuerdo con la posición de Landsteiner de que el número de antígenos era *infinito*, indudablemente se trataba de un número grande pero contabilizable. Con ello, y si bien los números eran espectaculares, Jerne creía que dicha cantidad estaba dentro de la capacidad de síntesis de proteínas del organismo. Para completar su teoría, propuso un mecanismo estocástico para la producción de los distintos sitios de unión del anticuerpo, y describió la manera en que dichos anticuerpos eran *seleccionados* por el antígeno y juntos, llevados por los fagocitos hasta el sitio de síntesis del anticuerpo.

Así pues, los postulados centrales de la Teoría de Formación de Anticuerpo por Selección Natural son los siguientes:

1. Existen de manera natural en el organismo, anticuerpos capaces de reaccionar contra toda la gama de antígenos posible, a distinto grado de afinidad.
2. Una vez acoplado, el complejo antígeno- anticuerpo es llevado al sitio de síntesis de proteínas donde se produce el anticuerpo específico contra el antígeno.

3. Aquellos anticuerpos que identifican determinantes del organismo, serán absorbidos por los tejidos por lo que no podrán reproducirse.

Con esta teoría, Jerne explica satisfactoriamente las limitaciones de la teoría Pauling- Haurowitz y da cuenta de porqué es posible encontrar anticuerpos sin un estímulo previo. Explica satisfactoriamente la respuesta secundaria (la presencia continua de antígeno, permite la selección progresiva de anticuerpos con mayor grado de afinidad), y pretende dar cuenta también, aunque de manera menos satisfactoria, el fenómeno de la tolerancia.

Si bien Jerne haría una aportación muy importante, su teoría sería descartada prácticamente desde su nacimiento. Recientemente, Francis Crick había expuesto el “Dogma central” la biología, según el cual, la información genética seguía la ruta ADN-ARN- proteína y no podía volver de proteína a ARN. Con ello, era imposible que el complejo antígeno- anticuerpo dictase la síntesis de la inmunoglobulina como se presume en el postulado número 2 (por lo mismo, las teorías de Burnet de 1941 y 1949 habían perdido validez). Aún así, el mayor mérito de Jerne fue proponer un mecanismo razonable que permitiera la producción de anticuerpos independientemente de la acción del antígeno. Esta visión, en apariencia nueva para la época, representaría el regreso de las tesis de Ehrlich pero a pesar de que incluso se mencionaría que Jerne simplemente repetía las tesis de la Cadena Lateral, nadie pareció recordar las causas por las que ésta había sido descartada; al igual que su antecesor, el número de anticuerpos necesarios volvía impracticable la teoría a pesar de las creencias de Jerne. Sea como fuere, la opción de Jerne abría la puerta para que se desarrollaran nuevas teorías lejos de las

opciones instructivistas y su regusto a lamarckismo, tan impopular para un gran grupo de inmunólogos, entre ellos el mismo Jerne<sup>70</sup> y Macfarlane Burnet.

## **4.2 La Teoría de la Selección Clonal (TSC).**

Cuatro años más tarde, Burnet presenta la Teoría de la Selección Clonal, la culminación de su búsqueda por una teoría que primase la explicación biológica sobre la química. Para su versión final, Burnet puso énfasis especial en explicar los siguientes puntos:

1. La naturaleza física de las proteínas presentes en el antisuero e involucradas en la respuesta inmune.
2. Las diferencias, tanto cualitativas como cuantitativas, entre las respuestas primaria y secundaria.

Y muy importante

3. La falta de reactividad inmunológica hacia los distintos componentes del organismo y el fenómeno de la tolerancia.

---

<sup>70</sup> Söderqvist T. (1994), Darwinian overtones: Niels K. Jerne and the Origin of the Selection Theory of Antibody Formation.(1994) *Journal of the History of Biology* 27(3): 481-529, p. 486

Burnet continuaría la línea de investigación que había comenzado en 1941 y en este tercer intento, modificaría el mecanismo de producción de los anticuerpos inspirándose en Jerne. Según sus propias palabras:

*“En 1955 Jerne publicó una concepción nueva y sorprendente sobre la producción de anticuerpos donde, por primera vez desde Ehrlich, los anticuerpos naturales eran considerados seriamente en su calidad de "anticuerpos verdaderos". Jerne descartó del todo que la producción de anticuerpos fuese el resultado de la entrada del antígeno a las células del organismo. Mantuvo que las moléculas de gamaglobulina plasmáticas, representan una población que consiste en transportadores de todos los sitios de unión necesarios para unir cualquier determinante antigénico con excepción de aquellos que ya existiesen en los componentes accesibles del cuerpo. La función del antígeno que entra al organismo, es la de servir como un "transportador selectivo de aquel anticuerpo que circula espontáneamente por el organismo, y llevarlo al sistema de células que puedan reproducirlo". Se asume que una vez que el anticuerpo es llevado a las células del sistema reproductor de anticuerpo, se producirán copias de este anticuerpo natural. Con la liberación de esta nueva cosecha de anticuerpos, una segunda inyección hará que el antígeno encuentre más células productoras de anticuerpo lo que provocará un estímulo secundario más potente”<sup>71</sup>.*

A pesar del entusiasmo que le provocaría, Burnet encontraba tres defectos serios en esta teoría:

---

<sup>71</sup> Burnet F.M. (1959), pp. 52-53.

1. La síntesis del anticuerpo: Siguiendo las tesis expuestas en sus teorías de 1941 y 1949, Burnet creía que las células debían estar más involucradas en el proceso de producción de anticuerpos. Jerne postulaba que una sola célula era responsable de ello, mientras que Burnet creía que debían ser clones de ellas.
2. La forma de encuentro entre antígeno y anticuerpo: Jerne pensaba que el antígeno se encontraría por azar con el anticuerpo mientras este vagaba por el organismo. Burnet, en cambio, creía más sensato pensar que el anticuerpo se encontraba en la superficie celular (como Ehrlich) ya que así, la interacción entre ambos permitiría iniciar inmediatamente la respuesta inmune al darse una señal de diferenciación (producción de anticuerpos) y una de proliferación (clones con receptores específicos para dicho antígeno). En el caso de Jerne, el complejo antígeno- anticuerpo tenía que ser llevado hasta un sitio determinado para que se iniciara la síntesis de inmunoglobulinas, lo que requería la no-degradación del antígeno por un período muy largo de tiempo; la evidencia experimental estaba en contra de esta presunción.
3. La producción de anticuerpos. Como ya se mencionó, las tesis de Jerne violaban el Dogma Central de Crick.

Así pues, como respuesta a las críticas a la teoría de Jerne, la Teoría de la Selección Clonal se construiría, de su reinterpretación (*Nuestra idea es que cualquier forma satisfactoria de la teoría de Jerne debe involucrar la existencia de múltiples clones de células productoras de globulinas, cada una responsable de [producir] un sólo tipo de anticuerpo determinado genéticamente. Esto plantea inmediatamente la pregunta de cómo puede el complejo antígeno - anticuerpo localizar a la célula determinada*

genéticamente para producir el anticuerpo correspondiente. Claramente, la situación se simplificaría enormemente si el antígeno estuviese en la posición de reaccionar con el anticuerpo natural, o con un patrón equivalente a este, en la superficie de la célula que lo produjese<sup>72</sup>), así como por los avances en la comprensión de la tolerancia por parte de Peter Medawar<sup>73</sup>, y las aportaciones teóricas de David Talmage y Joshua Lederberg. Brevemente, Talmage calcularía el número de anticuerpos diferentes que tendrían que existir para dar cuenta de todo el repertorio inmunológico; al igual que Jerne, se basó en la presunción de que una cantidad reducida de anticuerpos que pudiesen interactuar entre ellos para identificar un antígeno específico reduciría el cómputo de miles de millones de proteínas a solo miles: según su cálculo, la combinatoria le permitía contar con unos 5000 tipos diferentes de anticuerpos lo que no era una cantidad desorbitada para estar presente en el genoma<sup>74</sup>.

Lederberg por su parte, podría decirse que dotaría de *explicación* la teoría celular de Burnet al plantear un mecanismo plausible de cómo se producirían los clones de células necesarios<sup>75</sup>: mientras que Burnet seguía pensando que el reconocimiento a lo propio se producía por la producción de “auto marcadores” en algún momento del desarrollo embrionario (postulado (d) teoría *Indirect Template*), Lederberg se dio cuenta que en el nuevo contexto, con los clones de células siendo modificados continuamente por modificaciones al azar (la implementación celular del mecanismo de Jerne), la producción de anticuerpos podría generar espontáneamente clones autoreactivos. Para evitarlo, Lederberg postuló que durante la ontogenia, las células inmaduras necesitarían de una señal negativa para sobrevivir; esto es, que habría un mecanismo mediante el

---

<sup>72</sup> Burnet F.M. (1959), p. 54.

<sup>73</sup> Billingham, R. E., Brent L., y Medawar P.E. (1953) Actively acquired tolerance of foreign cells. Nature 172:603-606.

<sup>74</sup> Talmage D. (1959) Immunological Specificity. Science. 129, 1643-1648.

<sup>75</sup> Lederberg J. (1959) Genes and Antibodies. Science 129, 1649-1653.

cual las células portadoras de anticuerpo serían expuestas a antígenos de tal manera que todas aquellas que reaccionaran positivamente, identificando determinantes *proprios*, fuesen eliminadas. De tal manera, Lederberg diseñó una teoría sobre la producción de anticuerpo que se convertiría en un subconjunto de la Teoría de Selección Clonal:

1. La especificidad del antígeno es producto de una única secuencia de amino ácidos presente en la inmunoglobulina.
2. La célula productora de anticuerpo, tiene a su vez, una secuencia única de nucleótidos que la codifican en el ADN.
3. La zona de ADN que codifica las inmunoglobulinas, es una región de alta mutabilidad que permite la reconfiguración al azar de los distintos sitios de unión del anticuerpo.

Así pues, los postulados centrales de la Teoría de la Selección Clonal son:

1. El organismo tiene la capacidad de producir el universo de anticuerpos necesarios para reconocer cualquier antígeno potencial. Esta información está codificada en el ADN del individuo.
2. Durante el proceso embrionario, las células productoras de anticuerpo inmaduras, necesitan de una señal negativa (no reconocer determinantes propios) para continuar su desarrollo.
3. El anticuerpo es presentado como un receptor en la superficie de las células linfáticas.

4. Durante la edad adulta, la unión con el antígeno provoca la proliferación y diferenciación de aquellas células con que haya entrecruzado, a diferentes grados de afinidad.
5. Las células estimuladas producirán clones de células específicas para su antígeno determinado, algunas de las cuales se diferenciarán para convertirse en células de memoria.

*“Un resumen general sería que, durante la vida embrionaria, un proceso de interacción mutua entre los componentes del organismo provoca que, durante la vida postnatal, no se produzcan anticuerpos capaces de reaccionar con los componentes [propios] a su alcance. Las reacciones inmunes que incluyen producción de anticuerpo se originan (a) si entran al cuerpo antígenos que presenten determinantes extraños, (b) si por cualquier razón, componentes del organismo inaccesibles normalmente, se volviesen "accesibles", o (c) si las células productoras de anticuerpo se desvían de las restricciones impuestas durante la vida embrionaria. (...) La antigenicidad, por supuesto, siempre será relativa al hospedero - el animal utilizado para la producción de anticuerpos- y la superficie de cualquier antígeno proteico contendrá cientos de determinantes antigénicos potenciales inertes, dado que serán iguales a determinantes presentes en los componentes del hospedero. La calidad antigénica de la molécula, dependerá de la presencia de un pequeño número de determinantes antigénicos A, B, etc. que será diferente a cualquiera que esté presente en el hospedero”<sup>76</sup>.*

---

<sup>76</sup> Burnet F.M. (1959), p. 34.

Tras una breve polémica con los seguidores de las tesis de Pauling- Haurowitz, los resultados experimentales y las ventajas teóricas popularizaron las tesis de la Teoría de la Selección Clonal. Tras 18 años de especulación teórica (desde la Teoría Enzimática Adaptativa), Burnet lograba describir el sistema inmune desde los valores que consideraba más adecuados: la interpretación biológica simple (*Mi visión particular sobre la situación de las células inmunes está basada francamente, en el deseo de obtener la representación más simple de la base celular de la producción de anticuerpo*<sup>77</sup>) y darwiniana (*Por el momento, sin embargo, no parece haber razón alguna para implementar una caracterización tan abiertamente lamarckiana, a lo que puede ser descrito como un proceso estrictamente darwiniano a nivel celular.*<sup>78</sup>)

Este optimismo por la biología celular no duraría mucho tiempo. La Teoría de la Selección Clonal era una respuesta a la pretensión de reducir la explicación biológica al campo de la físico-química en boga durante la primera mitad del siglo xx. Desgraciadamente para Burnet, la segunda parte del siglo se convertiría en el reino de la genética molecular. Debido a su impulso, la Teoría de la Selección Clonal debió hacer a un lado el mecanismo celular y centrarse cada vez más en los aspectos genéticos y explicar convenientemente cómo se producía la diversidad inmunológica (más bien limitada según esta teoría). Paradójicamente, Burnet volvía a tropezar en los mismos problemas que Ehrlich un siglo antes con una teoría parecida: al igual que en aquel caso, la evidencia experimental apuntaba a una mayor diversidad inmunológica que la presumida por Talmage por lo que, otra vez, primaría la explicación de la diversidad sobre los mecanismos celulares del sistema inmune.

---

<sup>77</sup> Burnet F.M. (1959), p. 46.

<sup>78</sup> Burnet F.M. (1959), p. 63. Queda para la historia que sus dos teorías anteriores hayan sido “abiertamente lamarckianas”.

Burnet mismo comenzaría la actualización de su teoría a partir de 1962<sup>79</sup>. La versión original de la Teoría de la Selección Clonal asumía que *todos* los anticuerpos posibles estaban presentes en el organismo adulto codificados en una región del genoma (muy) susceptible a sufrir mutaciones. Esto está explícito en el postulado *I*, que además, contiene un supuesto auxiliar *Ia*, que aclara que *todos* estos anticuerpos representan una variedad más bien limitada: 5000 según Talmage, un millón según Jerne. Ahora, y al igual que Ehrlich, con la presión de números crecientes de anticuerpos, Burnet especula que las células linfáticas podrían sufrir mutaciones somáticas espontáneas durante su proliferación tras el estímulo antigénico. De resultar por azar un anticuerpo con mayor afinidad, éste sería el seleccionado. Con ello mantiene los números dentro de un rango razonable para sus posturas teóricas, pero da un cambio sustancial al contenido teórico del primer postulado ya que no *todos* los anticuerpos posibles estarían predeterminados. Aún así, dado que la preocupación principal es justificar el número de anticuerpos posible, digamos que Burnet “salva” el sentido de la teoría<sup>80</sup>.

#### **a. La sub teoría del reconocimiento asociativo.**

El primer cambio sustancial que sufrió la teoría, vendría con la introducción de una segunda señal de selección por parte de Melvin Cohn y Peter Bretscher. Tal como había previsto Lederberg en 1959, las mutaciones al azar por parte de la célula podrían generar anticuerpos potencialmente reactivos contra determinantes propios. Lederberg

---

<sup>79</sup> Podolsky S.H. y Tauber A.I. (1997) *The Generation of Diversity: Clonal Selection Theory and the Rise of Molecular Immunology*. Harvard University Press.

<sup>80</sup> Si bien Burnet descartaría eventualmente esta opción, la hipótesis sería retomada y ahora es parte de la versión aceptada de la teoría.

asumió que dichas mutaciones ocurrirían durante la etapa embrionaria por lo que de cualquier manera, las células deberían someterse a la selección negativa. Ahora, y con el reconocimiento que si bien la mayoría de las mutaciones ocurrirían entonces, se mantenían durante toda la vida del individuo, se abría la posibilidad de que hubiesen células que escapasen a la selección negativa y provocasen una respuesta autoinmune. A fin de contrarrestar el problema, Cohn y Bretscher introdujeron una segunda señal de selección durante la vida adulta. Así pues, ahora el destino del linfocito dependía de la *interacción asociativa* del antígeno y de la presentación de éste por una segunda célula. De acuerdo a esto, la interacción con el antígeno en ausencia de la segunda célula provocaría tolerancia. Los postulados principales de esta nueva subteoría de la TSC son:

- 1) La inducción de la formación de anticuerpo involucra el reconocimiento obligatorio de dos determinantes en el antígeno, uno por el receptor de la célula sensible al antígeno y otro por la célula portadora de antígeno (interacción asociativa).
- 2) Si sólo se presenta el reconocimiento por parte de la célula sensible al antígeno, se detiene la formación de ese tipo de anticuerpo (parálisis).
- 3) Existe competencia a nivel celular entre parálisis y inducción. Los mecanismos de parálisis e inducción de las células portadoras de antígeno son iguales a los de las células sensibles al antígeno.
- 4) La formación de las células transportadoras depende del timo, en tanto que la formación de las células humorales sensibles al antígeno se presenta en la médula ósea.

- 5) La tolerancia a antígenos propios involucra la eliminación tanto de las células sensibles como de las portadoras.<sup>81</sup>

Si bien esta nueva señal eliminaba el problema, generaba a su vez la pregunta obvia de quién estimulaba al segundo linfocito (llamado posteriormente, *de ayuda*): al igual que la primera célula, el linfocito *de ayuda* identifica al antígeno por lo que, sin contar a su vez con un mecanismo de discriminación, no se explica satisfactoriamente la regulación. Además, y dado que en condiciones normales la concentración de ambas células sería baja, ¿cómo era posible que la respuesta primaria fuese el resultado de un evento con tan baja probabilidad como el encuentro de dos células diferentes específicas para un mismo antígeno?

### **b. La sub teoría del reconocimiento a lo *propio alterado***

La teoría sería revisada drásticamente en 1975 con la incorporación de una señal de activación para las células de ayuda, y el descubrimiento de la importancia del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) en el reconocimiento de antígeno. Brevemente, el MHC es un conjunto de genes que codifica para receptores de membrana especializados en acoplar secuencias proteicas del antígeno. Desde la década de 1930, George Snell había hecho la observación que estas proteínas estaban asociadas al rechazo de tejidos, observación que sería re-descubierta por Peter Medawar y su equipo durante los años 50 (Medawar compartiría el Premio Nobel con Burnet por el desarrollo del concepto de *tolerancia inmunológica*). En 1974, Rolf Zinkernagel y Peter

---

<sup>81</sup> Bretscher P. y Cohn M. (1970) A Theory of Self- Nonself Discrimination. Science 169, pp. 1042-1049, p. 1047.

Doherty descubrieron que el reconocimiento del antígeno por parte de la célula T<sup>82</sup> sólo se puede hacer cuando éste se encuentra acoplado a un receptor del MHC<sup>83</sup>. Zinkernagel y Doherty estudiaban la relación entre las células T y la infección por un virus en ratones, cuando observaron que si bien las células T eran reactivas contra el virus, eran incapaces de atacar células infectadas de animales de distinta cepa (al animal del que provenían las células T). La explicación era que la célula necesitaba del estímulo no sólo del antígeno, sino además, de la proteína MHC *propia*. Con esto, la respuesta inmune sufría un cambio sustancial: su accionar dependía tanto del reconocimiento de lo ajeno (el antígeno) como de lo propio, el MHC. Aún así, los autores presentaron su descubrimiento dentro de la Teoría de la Selección Clonal de Burnet: “*Las células T son sensibles al "propio alterado", ya sea a antígenos H-2 modificados, o a estructuras codificadas por el complejo genético H-2 que normalmente no están presentes en la célula, o bien a una mezcla de antígenos virales con H-2.*”<sup>84</sup>(...) *El concepto de lo propio alterado está en concordancia con la teoría de vigilancia inmunológica de Burnet, ampliada un tanto para incluir como una parte esencial, la respuesta a agentes infecciosos*”<sup>85</sup>.

### c. La sub teoría de la célula presentadora de antígeno

---

<sup>82</sup> Para entonces, los linfocitos habían sido divididos en dos grandes grupos según el lugar donde se desarrollaban: en el timo (célula T) o en la médula ósea (célula B por *bone marrow*). Las primeras contaban con el subconjunto de células *de ayuda* (célula T<sub>h</sub>), y las segundas serían las productoras de anticuerpo.

<sup>83</sup> Zinkernagel R.M. y Doherty P.C. (1974) Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngenic and semiallogeneic system. *Nature* 248, 701- 702.

<sup>84</sup> Zinkernagel y Doherty (1975), H-2 compatibility requirement for T- cell- mediated lysis of target cells infected with lymphocytic choriomeningitis virus. *The Journal of Experimental Medicine* 141, 1427-1436, p. 1427.

<sup>85</sup> *Ibidem.* p. 1434.

Por último, en 1975 Lafferty y Cunningham propusieron una tercera señal y añadieron una célula más al juego estimulador<sup>86</sup>: en esta ocasión, la célula T *de ayuda*, sería activada a su vez, por una célula *coestimuladora*, necesaria tanto para su supervivencia como para su función de ayuda. Este modelo en si no rompía con Bretscher y Cohn, de hecho, Lafferty y Cunningham aplicaron la *interacción asociativa* para el caso de las células T: al igual que con el mecanismo de activación de la célula B, la T<sub>h</sub><sup>87</sup> necesitaría de dos señales para ser activada, la primera vendría de su unión con la célula B, y la segunda de la célula *coestimuladora* (posteriormente llamada APC, por *antigen presenting cell*). La interacción de la primera sin la segunda, provocaría tolerancia. Obsérvese que la adición de esta nueva señal no resuelve el problema principal de Bretscher y Cohn, *¿quién ayuda a la célula de ayuda?* Responder que son las APC, simplemente pasa la pregunta a una nueva entidad. Para intentar resolver el problema, se postuló que las APC son constitutivas, esto es, siempre están activadas, y en cuanto a la autoinmunidad, si ya la probabilidad de que se encontraran dos linfocitos contra un determinante propio era tan baja que el problema era menor, ahora con tres células...<sup>88</sup>

Sea como fuere, Lafferty y su equipo revisaron la propuesta para dar cuenta de la llamada “Paradoja del Transplante”: la paradoja radica en que los antígenos provenientes de un alotransplante son pobremente inmunógenos cuando se inyectan como proteína purificada: teóricamente, deberían provocar una respuesta inmune violenta e inmediata tal como sucede en el rechazo del transplante mismo. Para dar cuenta de ello, asumieron que las células T únicamente reconocerían antígenos

---

<sup>86</sup> Lafferty KJ, Cunningham AJ. (1975) A new analysis of allogeneic interactions. Australian Journal of Experimental Biology and Medical Sciences 53(1):27-42.

<sup>87</sup> Célula T *de ayuda*

<sup>88</sup> Para dar congruencia al relato, hay que decir que, una vez acopladas al antígeno, las células inmunes son llevadas a sitios particulares para \*\*\*\*\*.

acoplados al receptor de MHC presente en las APC<sup>89</sup>. Con ello se rompía la *interacción asociativa* de Bretscher y Cohn, ya que la activación celular no dependía del reconocimiento simultáneo del antígeno por parte de las células T y APC (señal 2), sino por el reconocimiento del antígeno acoplado al receptor MHC: *Este éxito, sin embargo, llega con un precio teórico muy elevado. El modelo de dos señales para la activación de las células T, basado en la presentación del péptido por parte del MHC, ha abandonado el "requisito obligatorio" de interacción asociativa de Bretscher y Cohn, lo que provoca problemas muy serios cuando tratamos de comprender la tolerancia a lo propio y el desarrollo de la autoinmunidad.*<sup>90</sup>

## **Conclusión.**

A pesar de las modificaciones, las premisas principales de la Teoría de la Selección Clonal se han mantenido: (1) El sistema inmune ha evolucionado para distinguir entre propio y no- propio; y (2) Cada clon de células produce un anticuerpo específico contra un antígeno particular. La mayoría de las modificaciones se han centrado en el postulado número 2 (Durante el proceso embrionario, las células productoras de anticuerpo inmaduras, necesitan de una señal negativa (no reconocer determinantes propios) para continuar su desarrollo), y lo han expandido de manera que explique la tolerancia en adultos (cosa no prevista originalmente), y el sistema de generación de la diversidad inmunológica (uno más de los grandes logros de la biología molecular)<sup>91</sup>. Si bien

---

<sup>89</sup> Lafferty KJ. y Gazda L.S. (1997) A case of self/not-self discrimination maintained by clonal deletion? *Human Immunology* 52: 119-126.

<sup>90</sup> *Ibidem.* p. 121.

<sup>91</sup> Tonegawa S. (1983) Somatic Generation of Antibody Diversity. *Nature* 302, 575-581.

propio se mantiene como uno de los pilares de la inmunología, su definición ha tenido que variar en respuesta a la evidencia empírica:

*Las últimas dos décadas de investigación han demostrado concluyentemente, que el sistema inmune puede montar respuestas contra constituyentes propios sin provocar enfermedad auto inmune. Podría decirse, que algunas de estas respuestas contra lo propio estarían mejor clasificadas como de ser "a favor" de lo propio, en el sentido que cumplen funciones homeostáticas esenciales.<sup>92</sup>*

A pesar de las modificaciones hechas al reconocimiento asociativo de Bretshcer y Cohn para mantenerlo dentro del contexto del reconocimiento a lo propio, su falta de apoyo empírico se convertiría en el punto de entrada de las nuevas teorías en inmunología.

---

<sup>92</sup> Paul S (Ed.) (1999): Autoimmune diseases. Humana Press, p.1.

### 4.3 La Red Anti idiotipo

En 1974, casi 20 años después de la Teoría de Formación de Anticuerpos por Selección Natural, Niels Jerne haría otra contribución clave en el desarrollo de la inmunología. Para ahora, ya se ha caracterizado a la inmunoglobulina (el anticuerpo) y se sabe que es una molécula formada por varias cadenas proteicas que determinan una zona llamada “variable” (V), y que representa el sitio específico de unión con el antígeno de cada inmunoglobulina, y otra llamada “constante” (C), que es común a todas las proteínas (v. Fig. 4). De la misma manera, se ha calculado el número de anticuerpos potenciales en  $10^7$ , número que bien podía dar cuenta del reconocimiento de *cualquier* antígeno. Ahora bien, si el sistema inmune es capaz de reconocer *cualquier* antígeno, entonces también debería ser capaz de reconocer al anticuerpo mismo. Esta especulación fue demostrada experimentalmente por Oudin y sus colaboradores a principios de los 1960 y sobre la base de ello, Jerne desarrolló su Teoría de la Red Anti-idiotipo. En sus propias palabras:

*La región variable de una molécula de anticuerpo no consta únicamente de su sitio de unión, sino que también presenta un perfil antigénico (llamado idiotipo) contra el que se pueden inducir anticuerpos anti idiotipo en otros animales. Además, se ha descubierto que este perfil idiotípico presente en la región variable del anticuerpo, no consiste en un sitio único, sino que se trata de varias regiones contra las que se pueden generar diferentes anticuerpos anti idiotipo. Ha estos sitios, ahora se les conoce individualmente como idiotopos, lo*

*que quiere decir que el idiotipo de una molécula de anticuerpo puede describirse como el conjunto de idiotopos inmunogénicos diferentes<sup>93</sup>.*

*Esta visión representa un compromiso histórico: mantenemos la tradición basada en el antígeno, al mantener la noción de un "sitio de unión" que permite a la molécula de anticuerpo reconocer al antígeno que indujo su producción, y añadimos simplemente, un número de idiotopos presentes en la misma región variable, capaces de inducir la producción de otras moléculas de anticuerpo con "sitios de unión" competentes para reconocer estos idiotopos.<sup>94</sup>*

Según Jerne, los anti- anticuerpos reconocerían diferentes determinantes antigénicos a lo largo de la inmunoglobulina. Dicho reconocimiento, crearía una red anti- idiotípica con anticuerpos reconociéndose entre ellos con fines de regulación, ya fuese para activar o para suprimir a las células linfáticas. Como los anticuerpos representan la mayor parte de las proteínas del organismo, resultaría que los anticuerpos estarían encargados, principalmente, de reconocer a otros anticuerpos y no, como se pensaba (y se piensa) especializados en reconocer antígenos exógenos.

*Por lo tanto, me gustaría concluir que en su estado dinámico, nuestro sistema inmune está enfocado principalmente en si mismo, con la producción de anticuerpos anti idiotipo contra sus propios anticuerpos dado que constituyen la abrumadora mayoría de los antígenos presentes en el organismo. De alguna manera, el sistema también mantiene un equilibrio precario con los otros constituyentes propios del cuerpo, al tiempo que reacciona vigorosamente*

---

<sup>93</sup> Jerne J.K. (1985) The Generative Grammar of the Immune System. EMBO Journal 4(4): 847- 852; p. 848.

<sup>94</sup> Ibidem. p. 849.

*contra la invasión de partículas y proteínas ajenas al organismo, virus o bacterias, que incidentalmente rompan la armonía dinámica del sistema.*<sup>95</sup>

Y si la diversidad de los anticuerpos es tan grande, entonces es posible que existan anticuerpos que sean “la imagen especular” de los antígenos exógenos: esto es, anti- anticuerpos que fuesen el complemento de un determinante antigénico patógeno y que en condiciones normales, sin la presencia del patógeno, entrecruzara con los anticuerpos específicos contra él. Así pues, la Teoría de la Red Idiotípica plantea que los anticuerpos (Ab1) y los anti- anticuerpos (Ab2), se encuentran en equilibrio. Los Ab2 regulan la producción y activación de los Ab1. Cuando se presenta un antígeno exógeno específico para un anticuerpo Ab1, se rompe el equilibrio lo que produce la supresión de los Ab2 específicos para ese Ab1, y se activa la producción de anticuerpos contra el patógeno. Una vez que se elimina al antígeno invasor, se renueva el equilibrio (por la competencia entre el antígeno y el Ab2 por el sitio de unión). Originalmente, Jerne pensaba que habría anti- anticuerpos dirigidos tanto contra determinantes de la zona constante, como contra el sitio de unión (al que llamo paratopo). Dichos anti- anticuerpos tendrían diferentes funciones de regulación al estar dirigidos, ya fuese contra zonas involucradas en la comunicación celular (C), o con la identificación antigénica (V).

La Teoría de la Red Anti- Idiotipo rompe por completo con la tradición de Burnet, y de hecho con toda la inmunología que se ha comentado en el presente capítulo. Hasta ahora, de una manera o de otra, la función del sistema inmune estaba centrada en la discriminación entre propio y ajeno, ya fuese pasiva o activamente. El

---

<sup>95</sup> Jerne J.K. (1985) p. 851.

sistema inmune había desarrollado mecanismos a lo largo de su evolución, que permitían al individuo competir y sobrevivir contra la presencia de otros organismos. Con Jerne, el sistema inmune es completamente ignorante del mundo que le rodea. Su función es, por decirlo de alguna manera, abstraerse en si mismo y mantener sus componentes en equilibrio. Con esto, *propio* o *ajeno* carecen de sentido ya que, si no se perturba el equilibrio, cualquier proteína es tolerada sea cual sea su origen. De esta manera, el hecho de que Burnet creyera que el reconocimiento a lo propio se daba en la etapa embrionaria, no sería porque en ese momento el sistema inmune identifica lo que le pertenece, sino porque en ese momento estaría creándose el equilibrio del sistema por lo que esas proteínas *exógenas* pasan a formar parte del juego. Si bien Jerne asumía que el sistema inmune en realidad solo se conocía a si mismo, ello no quería decir que distinguiera entre propio y ajeno.

Romper con la tradición entre propio y ajeno fue una de las críticas principales contra Jerne: Según Melvin Cohn, quien agregó la señal *de ayuda*, esta teoría no es aplicable como un sistema de protección al organismo ya que, entre otros problemas, no contempla: 1) un mecanismo que discrimine entre idiotipos propios y ajenos; 2) un mecanismo que dé cuenta de la participación de las células T y su integración a la red idiotípica; y 3) no es capaz de discernir entre distintos inmunógenos y el tipo de respuesta (individual) que se debería montar<sup>96</sup>. Evidentemente, Cohn lleva agua a su molino y su preocupación principal esta en el menoscabo de la distinción entre propio y ajeno. Estas críticas carecen de sentido dentro de la Teoría de la Red Idiotípica ya que no existen las entidades *propio* y *ajeno* por lo que no sorprende que no dé cuenta de ellas. De la teoría se desprende que los anticuerpos también reconocerían a los

---

<sup>96</sup> Cohn M. (1981) Conversations with Niels Kaj Jerne on immune regulation: Associative versus Network recognition. Cellular Immunology 61: 425- 436.

receptores de las células T y por ende estarían asociadas al mantenimiento del equilibrio, pero es verdad que Jerne no las destaca al describir como funcionaría la red. Por último, discernir el tipo de inmunógeno tampoco es una preocupación de la red, pero es verdad que no quedan claro fenómenos inmunológicos como porqué el sistema inmune sólo reacciona contra haptenos asociados a proteínas (como en los experimentos de Landsteiner); de cualquier manera, se podría discutir que el hapteno es una molécula demasiado pequeña para ser identificada y por ende no podría romper el equilibrio Ab1-Ab2, lo que también podría explicar porqué se puede inducir tolerancia a proteínas “no propias” según la dosis y el tiempo de exposición al individuo.

Jerne, de cierta manera, también rompe con el mecanismo de acción asociado a los anticuerpos desde Ehrlich: si los anticuerpos y anti- anticuerpos se regulan mutuamente, ¿quién identifica a quién? Para Jerne tampoco tiene sentido hablar del *reconocimiento* de una proteína sobre otra: *¿Podemos, a este nivel molecular, distinguir entre "reconocer" y "ser reconocido"? Si no podemos, entonces carece de sentido distinguir entre idiotopos y sitios de unión, y podríamos decir simplemente que la región variable de una molécula de anticuerpo dispone de varios sitios de unión equivalentes, un conjunto de idiotopos, y que cada molécula de anticuerpo es multi-específica*<sup>97</sup>. Así pues, Jerne rompe con las dos tradiciones inmunológicas hasta el presente: la discriminación de lo propio, y la protección inmune como un mecanismo de reconocimiento de proteínas. Pero con ello, resuelve el problema principal que enfrentaron Burnet y Ehrlich: explicar la diversidad antigénica; no las cuestiones mecánicas que finalmente serán resueltas en 1982, sino el problema conceptual.

---

<sup>97</sup> Jerne J.K. (1985). p. 850.

## Conclusión.

Al igual que pasaría con Metchnikoff, la teoría de la red idiotípica resultaba tan sorprendentemente original que no tan solo encontró pocos adeptos, sino que incluso poca gente comprendió su significado. Además, su demostración experimental resultaba sumamente difícil, tanto por la baja concentración de los anti- anticuerpos que impedían su identificación, como por el diseño de un modelo experimental que permitiese probar sus supuestos. Quizá por ello, esta teoría pasó a ser simplemente una posibilidad teórica “interesante pero de poca aplicación práctica.”<sup>98</sup> Esta afirmación, contenida en dos textos populares de inmunología, demuestra hasta que punto la llamada *ciencia normal* se vuelve parte del *sentido común* de una comunidad científica particular. Por una parte, la Teoría de la red Anti- idiotipo es una teoría “interesante” pero intrascendente, mientras que por otra, a nadie parece preocuparle que la Teoría de la Selección Clonal haya perdido tal parte de su contenido original, que de hecho pueda decirse que ha pasado a ser la nueva teoría del Reconocimiento a lo Propio. La diferencia entre ambas teorías es que, mientras por un lado queda bastante claro qué es una red anti- idiotipos, en la segunda, *propio* no tiene una definición precisa: *Propio puede ser aprehendido como (1) cualquier cosa codificada por el genoma, o quizá cualquier cosa excepto aquello en los sitios de privilegio inmune; o (2) únicamente las moléculas solubles o presentes en la superficie celular; o (3) el conjunto de proteínas orgánicas presentes por arriba de cierta concentración; o (4) una red anti idiotipo; o (5) el conjunto de péptidos acoplados al MHC, o quizá baste considerar a aquellos antígenos que "ganan" un sitio en el MHC; o (6) únicamente las APC y el tejido epitelial.*<sup>99</sup> Evidentemente, si

<sup>98</sup> Abbas A.K., Lichtman AH. y Pober JS (2003) Cellular and Molecular Immunology. WB Saunders. ; Klein J. (1998) Immunology: The Science of Self-Nonself Discrimination. John Wiley & Sons.

<sup>99</sup> Avrameas S. (1993) Natural Auto antibodies: Their physiological role and regulatory significance. En Shoenfeld Y y Gershwin M.E. (eds) (2000) Cancer and Autoimmunity. Elsevier, p. 334.

la interpretación de los experimentos es difícil, parecería que un concepto vago permitiría *salvar el fenómeno* más exitosamente que si estuviera claramente definido. Siendo que *propio* adquiere tantas connotaciones, existirá un sin fin de experimentos que puedan corroborar la teoría. A fin de cuentas, las dos primeras teorías de Burnet (1941 y 1949) son esencialmente la misma: a los postulados que las conforman, simplemente se les intercambié un término por otro para dar cuenta de los avances científicos, pero el armazón de la teoría permaneció invariable. Estas teorías fueron descartadas no porque los términos hayan adquirido un significado contradictorio con lo que enunciaba la teoría, sino por que incluso con la mutación de enzima a genoma, el mecanismo que proponían quedó completamente desfasado tras el Dogma Central enunciado por Crick. En este caso, *propio* sigue siendo válido para un gran número de observaciones, aunque el resto de los supuestos de la Teoría de la Selección Clonal se encuentren en entredicho. (De la misma manera, mientras que la explicación darwinista de Burnet enfrenta problemas serios, los avances técnicos han permitido demostrar experimentalmente las implicaciones más polémicas de Jerne: la noción de la “imagen especular” y la regulación de la autoinmunidad y la tolerancia vía redes anti- idiotipo<sup>100</sup>. De cualquier manera, la red Antidiotipo ha sido modificada sustancialmente y algunos autores (ver por ejemplo, Coutinho<sup>101</sup>) la han modificado para generar teorías a medio camino entre Jerne y la teoría del Peligro.

Si bien la teoría de Jerne no tuvo mayor repercusión dentro del *establishment* inmunológico, si tendría un gran impacto para un grupo de investigadores que encontró

---

<sup>100</sup> Guillet JG (1984) Production and detection of monoclonal anti- idiotypic antibodies directed against a monoclonal anti- beta- adrenergic ligand antibody. *Journal of Immunological Methods* 74: 163- 171; Guillet J.G. (1985) *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA.* 82: 1781- 1784.

<sup>101</sup> Coutinho I (1995) The Network Theory: 21 years later. *Scandinavian Journal of Immunology*, 42(1): 3- 8; Stewart, J. y Coutinho, A. (2004). The affirmation of self: a new perspective on the immune system. *Artificial Life* 10: 261-276.

en esta teoría los elementos para presentar un desafío más riguroso (o al menos más popular) contra la Teoría de la Selección Clonal.

#### 4.4 La Teoría del Peligro.

En 1994, Polly Matzinger y Ephraim Fuchs presentaron la Teoría del Peligro con la que pretendían resolver los problemas que enfrentaba la Teoría de la Selección Clonal para dar cuenta de la tolerancia inmunológica. Hay que recordar que para dar cuenta del fenómeno, a la Teoría de la Selección Clonal se le había añadido los supuestos que existían dos señales que regulaban la acción de las células B y T. La primera era una selección negativa que eliminaba todas aquellas células linfáticas capaces de reconocer determinantes propios, en tanto la segunda, era la señal *de ayuda* que regulaba a la célula B (y en cierta medida a la célula T). Después, ésta última también pasaría por un proceso similar ya que, entre otras cosas, no quedaba claro cómo se activaba la señal *de ayuda*. Así pues, la célula Th, quedaría regulada por la acción de una APC constitutiva lo que en realidad no resolvía el problema inicial. En su teoría, Matzinger y Fuchs plantean una tercera señal que regulará a las APC. A ésta se le llamará *peligro* y será presentada por *todas* las células del organismo. Dice Matzinger:

*En efecto, Ephraim Fuchs y yo continuamos la tradición y añadimos otra célula y otra señal. Trajimos a la conversación cada tejido del cuerpo, y sugerimos que éstas son las células responsables en última instancia del control inmune (y con ello llevamos la línea tradicional de pensamiento a sus últimas consecuencias dado que ya no quedan células que sumar). Propusimos que cuando las células de los tejidos normales son perturbadas, emiten señales que llamamos "peligro"*

*o "alarma" o "señal cero" que activan a las APC locales. Así (...) la Teoría del Peligro asume que las APC no pueden enviar señales coestimuladoras de manera constitutiva y que primero deben ser activadas.*<sup>102</sup>

Así pues, la Teoría del Peligro mantiene gran parte de los (nuevos) supuestos de la Teoría de la Selección Clonal, y coincide con ella en que:

- Durante la vida adulta, existe una selección negativa de células T en el timo.
- Tanto las células B como las T requieren de una segunda señal para sobrevivir, provista por las células Th.
- Las células Th tienen una vida corta; se requiere de estimulación continua para mantener una respuesta inmune.
- Las células Th a su vez, necesitan de dos señales para su activación.
- La segunda señal viene dada por una APC.

A pesar de sus similitudes, la Teoría del Peligro interpreta de manera diferente el primero y el último punto. Mientras que para Burnet y sus seguidores, la selección de las células T en el timo responde a la necesidad de identificar aquellos clones de células dirigidas contra lo propio, para Matzinger y los suyos, la necesidad es identificar únicamente a las APCs: dado que las células T son eliminadas si no son coestimuladas, en condiciones normales el contacto con cualquier antígeno (propio) presentado por las células de organismo en general, induce la supresión de las células T. Ello provoca la tolerancia a los tejidos del organismo. En el caso de las APC, el contacto con ellas sí

---

<sup>102</sup> Matzinger P. (2001) The Danger theory in its historical context. *Scandinavian Journal of Immunology*. 54: 4- 9.

estimula a las células T por lo que nunca podrían ser toleradas: de ahí la necesidad de volverse toleradas en el timo antes de salir a circular por el organismo.

En el último punto, las APC son activadas por señales *de peligro* emitidas por cualquier célula del organismo. *Peligro*, según esta teoría, son “*señales de alarma endógenas provenientes de tejidos dañados o perturbados*”<sup>103</sup>. Aquí es interesante comentar que el artículo donde se presenta formalmente la Teoría del Peligro, *Tolerance, Danger and the Extended Family*<sup>104</sup>, si bien hace una crítica a lo amplio del concepto *propio*, en ningún momento se esfuerza por definir el término *peligro*. Este artículo, dividido en 6 partes, revisa exhaustivamente la evidencia en contra del supuesto que el sistema inmune trabaje discriminando propio de ajeno, presenta datos experimentales hechos por su grupo de investigación que insinúan que lo importante es *otro tipo de señales*, y sólo al final (Págs. 1036- 1038) se pregunta ¿Qué es peligroso? En estas páginas, lo peligroso serían los restos celulares producto de una muerte celular *no natural*: brevemente, la muerte *natural* de una célula ocurre por el proceso conocido como muerte celular programada o apoptosis: tras recibir el estímulo apropiado, la célula comienza una cascada de señales que provocarán la degradación de los componentes nucleares, estructurales y membranales de la célula. Como consecuencia, la célula se atrofiará y reducirá su tamaño lo que permitirá sea digerida por los macrófagos. En el caso de muerte celular *no natural*, como por ejemplo, por infección viral, la célula muere por necrosis, lo que provoca lisis y que el contenido celular sea vertido a la circulación. Dado que normalmente el contenido celular no puede ser detectado por el sistema inmune, al ser procesados dichos componentes se activarían a

---

<sup>103</sup> Anderson C.C. y Matzinger P. (2000) Danger: the view from the bottom of the cliff. *Seminars in immunology*, 12: 231–238, p. 233.

<sup>104</sup> Matzinger P. (1994) Tolerance, Danger and the Extended Family. *Annual Review of Immunology* 12: 991- 1045.

las APC que a su vez activarían a las células Th que desencadenarían la respuesta inmunológica.

De la misma manera, aquellas células que perciben un cambio en las condiciones fisiológicas normales (aumento de temperatura, pH, o infección), elaboran una serie de proteínas cuya presencia también estimularía a las APC. Nótese que existe una diferencia entre *peligroso* y *señal de peligro*. Los ejemplos dados por Matzinger, son señales de peligro según lo entiende ella, pero no son peligrosas *per se*. Las proteínas a que se refiere Matzinger, son las llamadas *heat- shock proteins* involucradas en una serie de actividades normales de la célula como por ejemplo el desenrollamiento del ADN; si bien están asociadas a eventos *de stress*, no lo son siempre. Independientemente de ello, a lo largo de los años el término *peligro*, se ha ido acotando en los términos expuestos anteriormente<sup>105</sup>.

La Teoría del Peligro, más que ofrecer un mecanismo distinto de acción del sistema inmune (como en el caso de la Red Idiotípica), ofrece una interpretación diferente de las observaciones experimentales. Dicha interpretación está basada exclusivamente, en la creencia que la motivación principal del sistema inmune radica en proteger(se) del peligro, contra distinguirse de lo no- propio. Como se puede ver al enumerar los postulados centrales de la teoría,

1. La tolerancia inmunológica es independiente del tiempo (no se encuentra restringida a la etapa prenatal).
2. La tolerancia inmunológica depende de la presentación del antígeno.

---

<sup>105</sup> Gallucci S y Matzinger P. (2001) Danger signals: SOS to the immune system. *Current Opinion in Immunology* 13:114–119.

3. La activación de las células inmunes requiere de la presencia de dos señales: la segunda viene dada por interacción celular.
4. Las células Th son estimuladas por las APC; a falta de la señal de coestimulación, las células se vuelven tolerantes o mueren.
5. Las APC no son constitutivas y presentan receptores contra señales de peligro emitidas por cualquier célula del organismo que se encuentre en estrés o haya muerto por muerte celular no programada.

La diferencia con el reconocimiento a lo propio se limita a la coestimulación celular, punto donde se ha centrado la identificación del peligro. A pesar de parecer una diferencia insignificante, las consecuencias son notables: con ello, pretenden dotar a su teoría de un mayor poder explicativo dado que pueden dar cuenta satisfactoriamente cómo se produce la tolerancia hacia determinantes propios del organismo a pesar de que éstos cambien durante la vida del organismo (en el crecimiento, o en los procesos de metamorfosis de algunos animales), la tolerancia de la madre sobre el feto, la autoinmunidad, el rechazo a transplantes, la presencia de anticuerpos naturales, o la necesidad de algunas vacunas de un adyuvante para surtir efecto (sin el adyuvante, una mezcla de proteínas de origen animal o bacteriano, no se produce respuesta inmune y por tanto no hay protección). Con ello, peligro no puede ser un mero juego semántico: pero podría ser que peligro fuese un término arbitrario, utilizado con el fin de agrupar una serie de observaciones dentro de un marco que diera sentido a los datos experimentales. Si ello es así, entonces propio y ajeno bien podrían también cumplir dicha función y las diferencias teóricas no se desprendan de entidades reales o ficticias (tipo flogisto contra oxidación), sino sean fruto de creer que el sistema inmune se generó con un fin: detectar el peligro o reconocerse.

## Capítulo 2. La Concepción Semántica

Como se recordará, la TSC surge a raíz del interés por parte de Frank Macfarlane Burnet por explicar el funcionamiento del sistema inmune desde un punto de vista biológico, simple y de cierta manera, darwinista. En general, esta teoría dice que las células del sistema inmune presentan un rango de especificidades tal que les permite reconocer cualquier elemento del universo de antígenos posibles. Una vez hecho el reconocimiento, la célula específica se diferenciará y reproducirá de manera que se creará un clon de células de alta afinidad contra el antígeno correspondiente. A fin de evitar que dicha diversidad produzca anticuerpos contra elementos propios del organismo, la teoría ha desarrollado una serie de mecanismos que han pasado, desde evitar su presencia en el organismo adulto, hasta regularlos de tal manera que no sean reactivos. De esta manera, los postulados teóricos centrales de la TSC son:

TSC1. El organismo tiene la capacidad innata de producir el universo de anticuerpos necesarios para reconocer cualquier antígeno potencial. Esta información está codificada en el ADN del individuo.

TSC2. Las células inmunes (linfocitos) son seleccionadas en diferentes etapas de su desarrollo de manera que sean incapaces de reaccionar contra determinantes propios del organismo.<sup>106</sup>

---

<sup>106</sup> Se debe aclarar que esta versión cambia el contenido del enunciado TSC2 de Burnet: “Durante el proceso embrionario, las células productoras de anticuerpo inmaduras, necesitan de una señal negativa

TSC3. El anticuerpo es presentado como un receptor en la superficie de las células linfáticas.

TSC4. Durante la edad adulta, la unión con el antígeno provoca la proliferación y diferenciación de aquellas células con que haya entrecruzado, a diferentes grados de afinidad.

TSC5. Las células estimuladas producirán clones de células específicas para su antígeno determinado, algunas de los cuales se diferenciarán para convertirse en células de memoria.

El postulado *TSC2* ha sido el blanco de la mayoría de los ataques contra esta teoría y actualmente la regulación inmunológica involucra una mayor serie de pasos y de elementos participantes que los previstos originalmente por Burnet. Es aquí también, donde se diferencian la mayoría, sino es que todas las nuevas teorías en inmunología. Por esta razón, la Teoría del Peligro en general, coincidiría con Burnet en los enunciados *TSC1*, *TSC3*, *TSC4* y *TSC5*, y postularía que:

TP1. La tolerancia inmunológica es independiente del tiempo.

TP2. La tolerancia inmunológica depende de la presentación de antígeno por parte de las células inmunes.

---

(no reconocer determinantes propios) para continuar su desarrollo” para adecuarlo a las modificaciones hechas por Bretscher y Cohn, Zinkernagel y Doherty, y Lafferty y Cunningham (v.cap. anterior).

TP3. La activación de las células inmunes requiere de la presencia de dos señales: la segunda viene dada por interacción celular.

TP4. Las células  $T_h$  tienen una vida corta; se requiere de estimulación continua para mantener una respuesta inmune.

TP5. Las APC no son constitutivas y presentan receptores contra señales de peligro emitidas por cualquier célula del organismo que se encuentre en estrés o haya muerto por muerte celular no programada.

De cierta manera, podría discutirse si la TP no representa simplemente un anexo a la TSC y que los postulados expuestos anteriormente sean únicamente elementos auxiliares de TSC2. El problema, como ya se expuso en el capítulo anterior, es que ambas teorías plantean mecanismos de acción similares pero por motivos diferentes. Mientras que los procesos de selección y activación de la TSC pretenden evitar el reconocimiento a los determinantes propios del organismo, la TP busca de hecho, el reconocimiento de elementos que le pertenecen, ya sean las proteínas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) o las APC. Asimismo, el sistema inmune reacciona por motivos muy diferentes: fieles a la tradición heredada por Burnet, la TSC actual reacciona contra la presencia de elementos extraños, en tanto la TP lo hace si detecta señales de peligro. Así pues, la diferencia básica entre las Teorías de la Selección Clonal y del Peligro, estriba en no tanto en sus postulados teóricos, sino en el concepto del sistema inmune implícito en las teorías. Según presume la misma Matzinger, la Teoría del Peligro representa “un nuevo paradigma” dentro de la inmunología y el tiempo demostrará como esta visión es la correcta. Si bien pudiera

tener razón, la verdadera diferencia entre ambas teorías es la “causa” que cada grupo le otorga al accionar del sistema inmune. En el caso de Burnet, éste pretende explicarlo dentro de un marco evolutivo. Esta visión lo lleva a rechazar las teorías vigentes en su época por considerar inadecuada la visión de que una proteína exógena al organismo fuese capaz de dirigir su síntesis de proteínas. Así pues, resucita la tesis de Ehrlich donde el sistema inmune cuenta con un mecanismo que le permite producir el universo de anticuerpos necesario para su supervivencia independientemente del agresor. En su visión, el sistema inmune se forja a través del tiempo por la presión del individuo en reconocerse, separarse y protegerse de los demás. Con ello, y en sintonía con la visión de Metchnikoff que las funciones primitivas debían conservarse en aquellos organismos derivados de ellos, el sistema inmune pasa a ser la unidad básica de la individualidad, el sistema cognitivo que permite el reconocimiento propio y que hereda y perfecciona, los mecanismos de defensa necesarios para salvaguardar su integridad. (Claro que Burnet tiene un problema: siendo (muy) rigurosos con este planteamiento, ¿cómo es posible que se hayan desarrollado organismos mediante la incorporación de unos a otros, como por ejemplo en el caso de la mitocondria?) Por otra parte, para Matzinger la preocupación del sistema inmune por identificar al individuo es secundaria, su reto principal es la supervivencia del organismo razón por la cual ha desarrollado una serie de mecanismos que permitan reconocer cuando está en peligro su integridad independientemente del origen del problema. Según cuentan los promotores de esta teoría, su motivación principal era dar cuenta de las contradicciones y los sin sentidos que provoca que el sistema inmune sólo esté preocupado por distinguir entre propio y ajeno cuando la evidencia muestra que ambos elementos le son indispensables para su buen funcionamiento.

De lo anterior se desprende que la TSC conservará o perderá el favor de la comunidad científica por un elemento ajeno a sus supuestos teóricos centrales: en ninguno de ellos se hace explícito que la teoría trate del reconocimiento a lo propio. El enunciado *TSC2* plantea cómo el organismo evitaría atacarse pero no dice que la discriminación entre propio y ajeno sea el eje de la explicación. Algunos defensores de la TSC<sup>107</sup> se han esforzado en aclarar este punto y si bien admiten que el planteamiento original de Burnet ha sufrido modificaciones significativas, dicen que sus dos proposiciones más importantes se han mantenido: 1) El sistema inmune es capaz de producir el universo de anticuerpos necesario para identificar cualquier antígeno potencial; y 2) Cada célula inmune produce anticuerpos específicos para un antígeno determinado

*“Este es el punto central de la hipótesis de selección clonal. Asume que en el animal existen clones de células mesenquimales, cada uno de ellos dotado de sitios inmunológicamente reactivos que corresponden, de la manera complementaria apropiada, a uno (o posiblemente a un número reducido de) determinantes antigénicos potenciales.”*<sup>108</sup>

La noción de *propio* contenida en *TSC2* es secundaria y responde a la necesidad evidente de aclarar como un sistema tan diverso como el planteado es capaz de protegerse de si mismo. Con ello, *propio* y *ajeno* deben tomarse más bien como una metáfora que utilizó Burnet para enfatizar este punto. Sólo que, de nueva cuenta, la evidencia contradice esta aseveración: *Propio* ha pasado a convertirse en un término común del *lenguaje inmunológico*. Como dice Anne Marie Moulin, “La inmunología,

---

<sup>107</sup> V. Por ejemplo, Silverstein A.M. (2002) The Clonal Selection Theory. What it really is and why modern challenges are misplaced. *Nature Immunology* 3(9): 793- 796.

<sup>108</sup> Burnet F.M. (1959), p.54

que surgió a partir la teoría de la enfermedad por gérmenes, ha evolucionado para proveer una visión global del organismo que subordina todos los procesos fisiológicos a un propósito común: la defensa y la representación de la identidad”<sup>109</sup>. Burnet mismo puso especial énfasis en la distinción propio y ajeno a lo largo de su exposición sobre la TSC y la lectura de su libro en ningún momento hace pensar que hable metafóricamente. Por ello, independientemente de si lo deja explícito, la TSC es más que nada, una teoría que propone que el sistema inmune discrimina entre elementos propios y ajenos, según las pautas propuestas en los postulados *TSC1* a *TSC5*. Así pues, se abren dos posibilidades:

1. Los defensores de la TSC tienen razón en que la definición de propio y ajeno no se encuentra entre las premisas centrales de la TSC. Sobre la base de ello, se podría argumentar que el debate actual se centra en una concepción equivocada de lo que dice la teoría. Sin embargo, y si bien no existe un enunciado explícito, ya se dijo como esta diferencia es central en la concepción que hace Burnet del sistema inmune: sin propio y ajeno, la TSC no explica nada, habla simplemente del desarrollo de las células (inmunes) y bien podría reducirse a una teoría más general sobre la selección y diferenciación celular. Es por ello que se equivocan los que pretenden defender a Burnet diciendo que propio no era un término sino más bien una metáfora, una manera fácil de explicar el fenómeno. Así pues, se tendría que decir que en realidad, la TSC toda ella, descansa sobre un súper supuesto, llamémosle *TSC0*, que hace explícita la importancia entre los elementos *propio* y *ajeno* y que es, evidentemente, el que debe ser contrastado y aceptado.

---

<sup>109</sup> Moulin A.M. (2000): The defended body. En Cooter R, y Pickstone J. Companion to Medicine in the Twentieth Century. Routledge, pp. 385-398, p. 385.

De este punto se desprende que, en realidad, la TSC no está formada por los elementos expuestos hasta ahora, las *verdaderas* proposiciones centrales de la teoría serían:

- a. El sistema inmunológico es un conjunto de elementos cuya acción permite la defensa del organismo.
- b. La defensa se basa en la discriminación entre elementos propios y ajenos.
- c. El sistema inmunológico *aprende* a distinguir aquellos elementos que considerará propios, al someter las células inmunes a una serie de pasos de selección para hacerlas reactivas.
- d. Las células inmunes reactivas serán específicas contra un solo determinante antigénico, cuya interacción provocará que éstas se multipliquen y diferencien para formar un clon celular formado por dos sub grupos: células efectoras y células de memoria.

Esta TSC, que llamaremos TSC\*, difiere de la propuesta *popular* en varios sentidos: por una parte, los enunciados *a* y *b* afirman que la Teoría pretende dar cuenta de una serie de fenómenos englobados en lo que se conoce como sistema inmune. Estos enunciados no aparecen en la propuesta de Burnet, pero dado que se postula que la TSC trata sobre el funcionamiento del sistema inmune y sobre qué base se conferirá la inmunidad, son pertinentes. *c* y *d* son las contribuciones más importantes de la versión original de la teoría: *d* está explícito en Burnet, en tanto que *c*, vendría a ser la actualización de *TSC1* y *TSC2*: si bien el organismo

cuenta genéticamente con mecanismos que le permiten desarrollar el conjunto de anticuerpos necesarios para responder a cualquier desafío antigénico, la tolerancia inmunológica es un proceso que se presenta a lo largo de la vida del individuo.

2. La segunda opción, es que la TSC no sea una teoría sobre el sistema inmune, sino que trate únicamente del proceso de selección de las células T y B. Si esto es así, la TSC bien puede ser reducida a la *Teoría del peligro* ya que ésta sí propone explícitamente un mecanismo inmunológico, y la TSC vendría a explicar cómo se genera y selecciona el repertorio inmunológico.

Para poder profundizar mejor sobre éstos puntos, a continuación se desarrollará el concepto de Teoría en el que se basará el análisis. Hasta ahora, se ha utilizado un concepto intuitivo de teoría, en que ésta aparece como un conjunto de enunciados que se relacionan directamente con la observación. En la actualidad, el concepto de teoría más aceptado es el presentado por la llamada *Concepción Semántica*. Antes de proceder a la exposición de la *concepción semántica*, habrá que advertir que hasta ahora la exposición ha tratado a la teoría como a un conjunto de enunciados porque es ésta la manera en que aparecen expuestas generalmente en la literatura científica<sup>110</sup>: ahora, la pregunta de si debiese seguirse esta noción en el análisis filosófico, o si, se debería tomar la noción *filosófica* de la teoría, se postergará para la parte final. (Es interesante notar que la *concepción semántica* menciona entre sus logros ser “la manera en que los científicos aprenden, usan y piensan las teorías”, sólo que una encuesta informal descubriría que casi ningún *científico* las

---

<sup>110</sup> V. Por ejemplo, Silverstein (2002), o libros de texto sobre inmunología como Abbas A.K., Lichtman AH. y Pober JS (2003) Cellular and Molecular Immunology. WB Saunders.

consideraría un *conjunto de modelos* a no ser que *modelo* tome una connotación bastante libre.)

## 2. La Concepción Semántica

La concepción semántica fue desarrollada inicialmente por Patrick Suppes como respuesta a las limitaciones del modelo Deductivo- Nomológico (la Concepción Heredada o la Versión Sintáctica) desarrollado por Carnap y Hempel entre otros, durante la primera mitad del siglo xx. Los problemas principales eran:

1. La distinción entre teórico y observacional. Autores como Hanson, Kuhn o Feyerabend demostraron que no podía haber una distinción tajante entre estos conceptos y desarrollaron la llamada *carga teórica* de la observación.
2. Las reglas de correspondencia. Resultó imposible definir *reglas* que pudiesen unir el contenido teórico y empírico de las teorías. Las críticas contra ellas se debieron a varios autores, entre otros a Schaffner (las reglas de correspondencia son una mezcla de componentes epistemológicos de distinta naturaleza), Suppe (las reglas de correspondencia provocan que un cambio en la práctica experimental resulte en un cambio de teoría), o, lo que sería la puntilla, el mismo Hempel (en su aspecto formal).
3. Las teorías no son entidades lingüísticas y como tal, no pueden ser representadas por un conjunto de enunciados (Suppes).
4. Las teorías no son sistemas axiomáticos (esencialmente, la misma crítica que el punto 3).

Así pues, en la década de 1960 Suppes desarrolló la llamada concepción semántica bajo el supuesto que “las teorías son entidades extralingüísticas que se pueden describir por medio de sus formulaciones lingüísticas. Las proposiciones que aparecen en la formulación de una teoría ofrecen, pues, descripciones verdaderas de la misma y, de este modo, la teoría es como un modelo de cada una de sus formulaciones”<sup>111</sup>.

## 2.1 La Teoría de Modelos

Suppes toma el concepto de modelo (y parte de la inspiración a la concepción semántica en general) de la Teoría de Modelos de Tarski (TM). Brevemente, la TM pretende estudiar la relación entre los enunciados formales de una teoría y su estructura matemática. Esto es, la TM asume que el lenguaje se refiere a un *mundo* y describe las condiciones que debe satisfacer dicho mundo para asignar un significado apropiado a cada expresión del lenguaje. A cada *mundo* particular se le llama *interpretación* y la idea general es poder determinar cuando son válidas ciertas inferencias, o en otras palabras, cuando son verdaderas; verdad según el concepto de Tarski.

Por ejemplo, el enunciado *S* podría expresar algo que no fuese ni verdadero ni falso debido a que hace falta la información para poder determinarlo. Si se añade la información adecuada, *S* tomará un valor de verdad y se dice que *S* ha sido *interpretada*. Ahora, si la interpretación *Y* hace que *S* diga algo verdadero, entonces *Y* es un modelo de *S*, o *Y* satisface *S* (*Y* sat *S*).

Un modelo viene definido formalmente en un lenguaje *L* y consiste por lo general de dos elementos:

---

<sup>111</sup> Suppe F (1979) La estructura de las teorías científicas. Editora Nacional, pp. 256.

1. Un conjunto universo  $U$  que contiene todos los objetos de interés (llamado también el dominio), y
2. Una función de interpretación (también llamada de mapeo) de  $L$  a  $U$  que contempla todas las constantes, predicados y funciones del lenguaje.

(En términos matemáticos, la estructura  $M$  es el par ordenado  $\langle \text{dom}(M), Y \rangle$ , donde  $\text{dom}(M)$  es el dominio de  $M$ , y  $Y$  es una función que le otorga a cada símbolo  $s$  la interpretación  $Y(s)$ .)

Por último, en el contexto de la Teoría de Modelos, una teoría es el conjunto de todas las proposiciones verdaderas según un modelo particular. (Una teoría es un conjunto de enunciados de un lenguaje formal, donde la estructura  $M$  es un modelo de la teoría  $T$  si y sólo si  $M$  es un modelo de cada enunciado en  $T$ .)<sup>112</sup>

## 2.2 Suppes.

Suppes defiende que la utilización de un modelo es tan importante para las ciencias empíricas como lo es para las matemáticas, y que la definición de Tarski puede ser empleada para las primeras. Así pues, con esta herramienta Suppes pretende resolver su preocupación principal que es proveer a las teorías científicas de “rigor axiomático”<sup>113</sup>. Si bien ésta preocupación parece caer dentro de la crítica 4 de la concepción sintáctica, contrario a ellos, Suppes no pretende decir que el sistema axiomático delimita las aplicaciones de la teoría, ni que se necesiten una suerte de reglas de correspondencia o

---

<sup>112</sup> Pillay A. (2000) Model Theory. Notices of the American Mathematical Society 47(11): 1373- 1381.

<sup>113</sup> Suppe F. (1989) The Semantic Conception of Theories and Scientific Realism. University of Illinois Press, pp. 6- 10.

que la teoría tome la forma de un esquema deductivo. Su pretensión es definir los modelos de la teoría: esto es, los modelos son independientes de la sintaxis de la teoría y su aspiración es dotarlos de leyes o principios que los describan con precisión para poder así, llevar a cabo el análisis metateórico (cuya finalidad es justamente, encontrar las condiciones en que la teoría científica es verdadera). Así pues, introduce el *predicado conjuntista* cuya definición vendría a ser la axiomatización de la teoría. El *predicado conjuntista* define una clase de modelos según la TM expuesta anteriormente, que se expresan por medio de la lógica intuitiva de conjuntos y las herramientas matemáticas propias de la teoría a axiomatizar. Aquí Suppes rompe con la tradición al dejar a un lado la lógica de primer orden como hacía Carnap. Al utilizar la matemática propia de la teoría a axiomatizar y la lógica intuitiva de conjuntos, evita el problema presente en Carnap, de tener que axiomatizar a su vez las matemáticas propias de la teoría.

De la misma manera, Suppes dará especial importancia a los datos experimentales que tratará con el mismo rigor que la teoría misma: “Desde un punto de vista conceptual, la diferencia entre matemáticas puras y aplicadas es espurio - ambas tratan con entidades de la teoría de conjuntos, y lo mismo es cierto para la teoría y la experimentación..”<sup>114</sup> Según esta visión, teoría y práctica están unidas por una jerarquía de modelos, donde los modelos teóricos ocupan la primera posición, seguidos por los modelos experimentales y por último los modelos de los datos empíricos; además, hay que considerar las condiciones *ceteris paribus* necesarias para unirlo todo.

---

<sup>114</sup> Suppes P. (1969) *Studies in the Methodology and Foundations of Science*. D. Reidel Publishing Company, p. 33

La concepción semántica de Suppes sería redondeada por Adams quien critica a Suppes que no aclare el dominio de aplicaciones de la Teoría: con ello podría darse el caso de que una aplicación fuera del ámbito de la teoría satisficiera las condiciones del modelo. Así pues, con la aportación de Adams, la teoría viene a ser:  $T = \langle C, I \rangle$  donde  $C$  es el conjunto de todas las entidades que satisfacen los axiomas  $e$ ,  $I$  es el conjunto de modelos pretendidos. Luego entonces,  $T$  será cierta si y sólo si  $I$  está incluido en  $C$  ( $I \subseteq C$ ).

La concepción semántica resolverá los problemas principales que enfrentó la Concepción Heredada al desprenderse de reglas de correspondencia, no requerir de una distinción entre teoría y observación, y evitar (algunos) de los problemas formales que plagaban al modelo deductivo nomológico. Como dice Suppe:

“Suppes contrastó la "formulación intrínseca" en la estrategia sintáctica del positivismo, por el acercamiento "extrínseco" semántico donde uno designa directamente la familia de modelos pretendida. (...) En la práctica, de hecho se eligen únicamente los modelos pretendidos, y por lo tanto se puede proceder directamente a la especificación de estos modelos pretendidos sin necesidad de recurrir a la axiomatización sintáctica.”<sup>115</sup>

Y así, al descomponer a la teoría en su conjunto de modelos, la concepción semántica facilita el análisis de sus partes lo que permite estudiar mejor la relación entre sus entidades teóricas, el alcance de sus aplicaciones, la relación que guarda una teoría

---

<sup>115</sup> Suppe F. (2000) Understanding scientific theories: an assessment of developments, 1969-1998. *Philosophy of Science*:67, s102-s115.

contra otra, el desarrollo de las teorías, el papel de los experimentos, la existencia de entidades inobservables, etc.<sup>116</sup>

Dado el margen tan amplio de interpretaciones de la Concepción Semántica, ésta se ha convertido en una familia de versiones donde cada autor ha dado mayor peso a su interés particular. Dada la importancia que han tenido para las aplicaciones de la concepción semántica a la biología, se describirán brevemente las aportaciones de Frederick Suppe, Bas van Fraassen y Ronald Giere.

### 2.3 Suppe

Frederick Suppe desarrolla una versión en la que el peso recae sobre el *alcance pretendido* de las teorías. Esta idea lleva a Suppe a considerar que las teorías son en realidad modelos idealizados de la naturaleza, dado que sólo se consideran unos cuantos parámetros involucrados en un hecho determinado, y asume que éstos, son los importantes, o de hecho, los únicos que participan en el fenómeno. Así pues, las teorías describen sistemas abstractos conocidos como sistemas físicos que se dividen en dos clases: aquellos que son *posibles causalmente*, y los que son *inducidos por la teoría*.

“Para cualquier fenómeno *P* *causalmente posible* dentro del ámbito pretendido de una teoría, corresponderá un sistema físico *S* tal que *S* representaría lo que sería *P* si se *diesen* las condiciones ideales (de haberlas) impuestas por la teoría, y el fenómeno *P* estuviese influido *únicamente* por los parámetros seleccionados”<sup>117</sup>.

---

<sup>116</sup> Suppes P. (1969), (1988) y Suppe F. (1989), (2000).

<sup>117</sup> Suppe F. (1989), p. 83-84.

De lo anterior se desprende que una teoría será *verdadera empíricamente* si las dos clases de sistemas físicos son iguales. Si bien Suppe hace una distinción entre la teoría – objeto idealizado y el fenómeno en sí, no por ello defiende una posición anti realista. Según él, esta versión de la Concepción Semántica es *quasi realista* en el sentido que las teorías describen fenómenos como serían si se diesen las condiciones ideales. Dado que esto es imposible en la vida real, las teorías son ciertas al menos en un sentido contrafáctico (de la misma manera que Suppes utiliza las cláusulas *ceteris paribus*). Aún así, dado que quizá sea imposible encontrar una teoría que se relacione exactamente con la naturaleza, y dado que incluso si se descubriese alguna, no necesariamente *todas* las teorías tendrían porque ser literales, Suppes opina que quizá el debate entre realismo e instrumentalismo no tenga sentido<sup>118</sup>.

## 2.4 Bas van Fraassen

En este caso, su preocupación gira en torno a la idea que aceptar una teoría no compromete a su aceptación ontológica<sup>119</sup>.

Van Fraassen (al igual que Suppe) encuentra su inspiración en Everet Beth quien era de la idea que la concepción semántica era más poderosa que la sintáctica para representar la estructura de las teorías en física. Sin embargo, Beth no presentó un análisis formal de esta opinión y tan solo se limitó a proponer unos ejemplos. Van Fraassen retoma las ideas de Beth y desarrolla lo que llamará “la teoría de los lenguajes semi interpretados”. Los lenguajes semi interpretados surgieron del análisis entre las relaciones de contenido y de intención: lo importante aquí, es que las relaciones de

---

<sup>118</sup> Suppe F. (1989), p. 349.

<sup>119</sup> Van Fraassen B. (1970) *Philosophy of Science* 37(3): 325-339

intención tienen claras connotaciones pragmáticas. Paso seguido, van Fraassen define el “espacio lógico” (logical space) como el conjunto  $f(\mathbf{F})$  que representa “el conjunto de cosas para lo que  $\mathbf{F}$  es cierto, que, naturalmente, es parte del conjunto de (todas las) cosas posibles para lo que  $\mathbf{F}$  es verdadero”<sup>120</sup>. Según van Fraassen, si se construye un lenguaje artificial, se puede introducir un espacio lógico si se desea tener contraparte objeto- lenguaje a aseveraciones tales como “ $\mathbf{F}$  está incluido en  $\mathbf{G}$ ”. Tal construcción deberá especificar 3 cosas:

- A. La sintaxis del lenguaje: su vocabulario y su gramática.
- B. El espacio lógico del lenguaje –un conjunto- y la función de interpretación.
- C. Los modelos del lenguaje.

Si la definición cumple con A y C, como suele ser en la mayoría de los casos, se le llama un lenguaje no interpretado (uninterpreted language). Cuando además incluye a B, van Fraassen propone llamarle lenguaje semi interpretado (semi-interpreted language).

Para van Fraassen, el hecho que un elemento cualquiera del lenguaje natural pueda ser adaptado al lenguaje de la ciencia, representa que su estructura es aplicable a dicha función. Dicha estructura puede ser representada en forma de modelo, lo que será una estructura matemática con un espacio determinado. Así pues, una teoría física cualquiera utiliza un modelo matemático para representar el comportamiento de un cierto tipo de sistema físico. El sistema físico es capaz de tener cierto conjunto de estados que a su vez estarán representados por cierto tipo de elementos de un cierto espacio matemático (espacio de estados). Además del espacio de estados, la teoría

---

<sup>120</sup> Van Fraassen B. (1967) *Noûs* 1(2): 161- 179, p. 174.

utiliza una serie de magnitudes físicas medibles que caracterizan a dicho sistema. Esto da el conjunto de *proposiciones elementales* del sistema (de la teoría): cada proposición elemental  $U$  formula una proposición tal que cierta magnitud física  $m$  tiene cierto valor  $r$  en el tiempo  $t$ . El que  $U$  sea verdadero o no, depende del estado del sistema: en algunos casos,  $m$  tendrá el valor  $r$  y en otros no. Esta relación también puede ser expresada como una relación entre el espacio de estados y las proposiciones elementales. Para cada proposición elemental  $U$  existe una región  $h(U)$  del espacio de estados  $H$  tal que  $U$  es verdadera si y sólo si el estado del sistema está realmente representado por algún elemento de  $h(U)$ .  $h$  es la función de satisfacción y sirve de enlace entre el espacio de estados y las proposiciones elementales, o en otras palabras, el modelo de la teoría con sus resultados empíricos:

“Supóngase que para un tipo de sistema físico determinado, la teoría específica un conjunto  $E$  de proposiciones elementales, el estado espacial  $H$ , y la función de satisfacción  $h$ . Llamamos al triplete  $L = \langle E, H, h \rangle$  un lenguaje semi interpretado. Un modelo de  $L$  es la pareja  $M = \langle \text{loc}, X \rangle$ , donde  $X$  es un sistema del tipo en cuestión y "loc" es una función que asigna a  $X$  una posición en  $H$ ”<sup>121</sup>.

## 2.5 Ronald Giere.

Para Giere, el problema es saber cómo es posible que la ciencia, una práctica humana como cualquier otra, sea capaz de generar conocimiento. Evidentemente, el énfasis no lo pondrá únicamente en el resultado de dicha actividad, sino en la *construcción* misma

---

<sup>121</sup> Van Fraassen (1970), p. 337.

del conocimiento. Por ello, Giere circunscribirá su propuesta dentro de las llamadas ciencias cognitivas por lo que entenderá:

*“Aquí debemos tener cuidado de no tomar una posición muy estrecha de lo que constituye la ciencia cognitiva. Algunas personas la equiparan con la psicología cognitiva. Otras las restringirían al uso de modelos informáticos de cognición, humanos o de cualquier otro tipo. Yo insistiría en una visión más amplia que incluyese partes de la lógica y la filosofía, y que pasase de la neurobiología cognitiva, la psicología y la inteligencia artificial, hasta la lingüística, la sociología cognitiva y la antropología. (...) Uno no debería de imponer restricciones a priori a lo que podría demostrar ser útil para explicar el fenómeno de la ciencia moderna.”<sup>122</sup>*

Así pues, la propuesta de Giere se basa en la idea que: 1) las tesis de la filosofía de la ciencia son susceptibles de comprobación empírica de la misma manera que lo es cualquier tesis científica, y 2) tanto para entender la naturaleza del conocimiento científico, como para juzgar su mérito epistémico, se han de aprehender las capacidades cognitivas de los científicos y las actividades que desarrollan.<sup>123</sup>

Siguiendo con las propuestas semánticas expuestas anteriormente, Giere propone que la teoría está compuesta por dos elementos: por una parte, una población de modelos, donde los modelos son entidades abstractas que definen como en Suppe, situaciones idealizadas de los fenómenos naturales, y por otra, un conjunto de hipótesis teóricas que unen los modelos a los datos empíricos. En tanto que abstracción, un

<sup>122</sup> Giere R.N. (1988). *Explaining Science. A cognitive approach*. The University of Chicago Press, p.2.

<sup>123</sup> Giere R.N. (1990). *Implications of the Cognitive Sciences for the Philosophy of Science*. *Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*, Vol. 1990, vol. 2, 419-430.

modelo no será ni verdadero ni falso. Por otra parte, las hipótesis teóricas sí son entidades lingüísticas ya que se trata de proposiciones que definen una relación de similitud entre los modelos y una parte determinada de la naturaleza y por tanto son susceptibles de ser verdaderas o falsas. Para citar un ejemplo, la Teoría de la Gravitación Universal de Newton, incluiría una población de modelos que describiría el fenómeno en cuestión, de preferencia en términos no lingüísticos para evitar confundirla con las leyes de Newton, y las hipótesis teóricas que la ligarían con la naturaleza y que llevarían implícitas las leyes que no serían parte formal de la teoría.

Dado que los modelos pretenden definir algo que pasa en la naturaleza y no se trata únicamente de construcciones abstractas sin mayor intención, Giere propone que los modelos son representaciones utilizadas por los científicos para explicar el mundo. Con esto, para Giere el modelo toma una identidad mucho más amplia que en las versiones descritas anteriormente. Giere piensa que la axiomatización “no refleja la manera en que los científicos construyen las teorías científicas”<sup>124</sup>. Según dice, la mayoría de los científicos aprende las teorías que utiliza del “libro de texto avanzado” en el que se incluye, además de una versión matematizada de las leyes o teorías que se estudian, otros elementos de representación tales como gráficas, esquemas, fotografías,... por lo que, en la tarea de explicar las teorías tal como las entienden y practican los científicos: “Una propuesta "semántica" o "modelo teórica" de la teoría nos lleva en la dirección correcta, pero, ahora creo, solamente un pasito (...) Necesitamos una noción de representación que sea lo suficientemente amplia para englobar también, las representaciones gráficas, lingüísticas y pictóricas”<sup>125</sup>. Con esto, el modelo como representación puede ser expresado de cualquier manera, por ejemplo,

---

<sup>124</sup> Giere R.N. (1985) *Philosophy of Science Naturalized*. *Philosophy of Science* 52(3): 331- 356, 344.

<sup>125</sup> Giere R.N. (1992), p. 424.

ya sea lingüística o gráficamente (como la doble hélice de Watson y Crick), siempre y cuando quede claro aquello que se pretende expresar: lo importante del modelo es aquello que dice (la proposición) y no su sintaxis.

Como se puede observar, en las cuatro versiones de la concepción semántica mencionadas hasta ahora, se encuentra presente la idea de que las teorías son el par de conjuntos <modelos, términos teóricos>, donde términos teóricos se refiere a aquello que une al modelo con el sistema que analiza y que pueden ser leyes, entidades teóricas relevantes, hipótesis, etc... Asimismo, comparten la idea que los modelos son idealizaciones y por tanto, no susceptibles de ser verdaderos o falsos: en este sentido, sólo van Fraassen toma una postura anti realista ya que Suppe prefiere creer en el quasi realismo, en tanto que Giere propone lo que llama realismo constructivo: el nombre hace referencia al empirismo constructivo de van Fraassen<sup>126</sup> y Giere lo justifica diciendo que:

*“Es "constructivo" porque los modelos son entidades abstractas construidas por el ser humano. Es realista porque entiende que las hipótesis señalan una similitud genuina entre las estructuras de los modelos y de los sistemas reales, sin imponer ninguna distinción entre aquellos aspectos "teórico" y "observacional" de la realidad”<sup>127</sup>.*

El realismo constructivo asume que existen grados de similitud entre el mundo descrito por las hipótesis teóricas y algunos de sus modelos. La argumentación en que se sustenta es muy parecida a aquella del anti realismo de van Fraassen, pero presenta

---

<sup>126</sup> Van Fraassen B. (1980). The Scientific Image. Claredon Press.

<sup>127</sup> Giere R.N. (1985) Philosophy of Science Naturalized. Philosophy of Science 52(3): 331- 356, p. 346.

dos diferencias importantes: por una parte, Giere prefiere creer en inobservables según el principio de similitud, y por otra (más importante aún), ambas versiones difieren en aquello que se está justificado creer según una teoría dada: “Existen diferencias serias en lo que respecta a las modalidades, esto es, aquello que nos dicen los modelos sobre el posible comportamiento de los sistemas reales.”<sup>128</sup>

### 3. La concepción semántica en biología.

El desarrollo de la concepción semántica permitió un avance notable en muchos aspectos de las teorías científicas, pero como se le ha criticado a la filosofía de la ciencia desde hace años, todo ello lo hizo tomando como ejemplo el campo de la física. Los seguidores de la concepción heredada veían en los avances espectaculares de la física de su tiempo, el canon con el que debía medirse toda la práctica científica, y de cierta manera, los iniciadores de la concepción semántica recogieron la batuta. En sus clases de licenciatura, Suppes miraba con envidia el rigor y la forma detrás de Tarski mientras veía como la física que estudiaba carecía de una axiomatización similar<sup>129</sup>. De la misma forma, Suppe, van Fraassen y Giere son físicos reconvertidos a filósofos y en los dos primeros casos, su inspiración sale directamente de los trabajos de Beth sobre teorías físicas. Recientemente, nuevos seguidores de la concepción semántica han tratado de llenar este vacío al desarrollar versiones aplicadas a casos evolutivos según las teorías de Mendel, las nuevas versiones del darwinismo o la teoría del Equilibrio Interrumpido de Kimura. Aún así, debe decirse que existe una diferencia notable entre

---

<sup>128</sup> Giere R.N. (1985) Constructive Realism. En Images of Science. Churchland P.M. y Hooker C.A. (eds). The University of Chicago Press, pp. 75- 98, p. 82.

<sup>129</sup> Según la versión de su vida en Suppe (1989), pp. 5- 10.

cualquiera de las teorías que se han estudiado y la inmunología: como se verá, el grueso de los trabajos son en genética de poblaciones y se basan en partes ya matematizadas de las leyes de Mendel o Darwin. Salvo ejemplos puntuales por parte de Schaffner o Griesemier, hasta ahora no existen trabajos sobre teorías, llamémosle *descriptivas* de la biología.

### 3.1 Kenneth Schaffner

Schaffner fue el primero en desarrollar una opción que respondiera a las necesidades aparentes de otro tipo de teorías biológicas. Su preocupación principal era, evidentemente, encontrar las diferencias que existen entre las teorías propias de la física y de la biología. Según Schaffner, las teorías de la física siguen lo que él llama el “Ideal Euclidiano”: “La sistematización deductiva de una amplia clase de generalizaciones bajo un número reducido de axiomas.”<sup>130</sup> A pesar de que algunos filósofos de la biología han tratado de ceñirse a dicho ideal, Schaffner opina que un análisis riguroso de cualquier área de la biología demostrará, que en realidad, sus teorías son “una serie de modelos temporales de interniveles sobrelapados (a series of overlapping interlevel temporal models)”:

“Los modelos constituyen una serie de mecanismos y variaciones (mutantes) prototípicos que guardan similitud o un parecido de familia entre ellos, y donde, característicamente, cada uno presenta un rango (relativamente) pequeño de aplicaciones directas para unos (pocos) tipos puros. (...) Los modelos son internivel en el sentido de que se agregan, y contienen partes que a menudo están

---

<sup>130</sup> Schaffner K. (1993) Theory Structure, Reduction and Disciplinary Integration in Biology. *Biology and Philosophy*, 8(3): 319- 347, p. 320.

especificadas en una mezcla de términos organísticos, bioquímicos y celulares. Las etapas de desarrollo temporal en los modelos - o ciclos de vida en algunos- pueden representar conexiones deterministas, causalmente probabilistas, estocásticas (Markovianas) o incluso, una mezcla de ellas.”<sup>131</sup>

Esto, debido principalmente a que muchas teorías en biología se encuentran en desarrollo y sus modelos experimentales son casos particulares (incluso podría decirse que *idealizados* en el sentido de Suppe) de donde en el futuro, se espera obtener explicaciones generales. A esta idea también la llama “Teorías de Alcance Medio” (Middle Range Theory), porque las teorías no son generales sino que (su explicación) quedan en un punto intermedio entre esto y un conjunto de datos. Para hacer explícito lo que piensa, Schaffner toma ejemplos de la biomedicina. Repasaremos dos:

1. El operón *lac* de la *E.coli*. Brevemente, un operón es la zona dentro del genoma que regula la transcripción de una proteína determina. En este caso, se trata del operón para la lactosa: éste está compuesto por una región promotora, una región operadora y tres genes estructurales. El operón está retro- regulado por la presencia misma de la lactosa que se une a una región reguladora donde compite con una proteína represora. Según Schaffner, este ejemplo se puede traducir a una estructura jerárquica con la entidad “gen” en su punto más alto y “genes reguladores” y “genes estructurales” en los siguientes niveles. Asimismo, cada nivel presentaría a su vez uno o varios subniveles: por ejemplo, en el nivel “genes reguladores” podrían estar presentes las entidades “gen inducible” y “locus del operador”. Estos “modelos internivel” se *agregan* en el sentido que

---

<sup>131</sup> Schaffner (1993), p.320-321.

los primeros niveles van “heredando” conceptos, causas, información,... a los niveles subsecuentes. De esta manera, en el primer nivel, “gen” especifica que se trata de una secuencia del ADN, que su función es dirigir la síntesis de una proteína según cierto procedimiento,... lo que se agrega a los niveles dos y tres. Aquí es importante señalar que, si bien lo antes descrito funciona para el operón *lac*, no se ajusta del todo al funcionamiento de otros operones (incluso de la misma *E.coli*) por lo que Schaffner considera que cada uno de estos casos contaría con una teoría particular<sup>132</sup>.

2. En inmunología, Schaffner ha estudiado el desarrollo de la TSC y en el caso particular del problema de la diversidad de anticuerpos, la serie comienza por el postulado TSC1 *El organismo tiene la capacidad de producir el universo de anticuerpos necesarios para reconocer cualquier antígeno potencial. Esta información está codificada en el ADN del individuo.* Si bien Burnet hizo especial hincapié en la mutación somática, la fuente de la diversidad inmunológica se encuentra en los genes que codifican para las proteínas de la zona variable del anticuerpo. Brevemente, el anticuerpo (v.fg. 3 cap. 1) está compuesto por cuatro cadenas polipeptídicas que se unen para formar la “Y” característica de la inmunoglobulina G. El anticuerpo tiene una zona variable y otra constante. La zona variable es el sitio de unión con el antígeno y esta subdividida a su vez en zonas hipervariables y de armazón (*framework*). Existen 3 grupos de genes que codifican para la zona variable conocidos como V, D y J. En el ser humano, existen alrededor de 200 genes tipo V, 20 D y 4 J, que se recombinan al azar para sintetizar la proteína. Esto significa que existen alrededor de 16000 combinaciones, lo que sumado al ensamblaje de la proteína

---

<sup>132</sup> Schaffner K (1986) Computerized implementation of biomedical theory structures: An artificial intelligence approach. Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association. Vol. 1986, vol 2, pp. 17- 32.

y a que cada individuo recibe una copia distinta de genes de su padre y de su madre, crea la formidable diversidad inmunológica. Ahora bien, esto que se acaba de describir, sumado a la subteoría propia de las células inmunes y a otros mecanismos de regulación y acción inmunológica, forma en su conjunto la Teoría de Alcance Medio de la generación de la diversidad antigénica: Cada modelo (el anticuerpo, la recombinación genética y los conceptos que se desarrollaron alrededor de ella, la producción y regulación de las células B,...) forma parte del agregado de interniveles. Si bien las tesis de Burnet podrían ser sistematizadas, al igual que algunas de las partes mencionadas, no todos los conceptos involucrados están suficientemente desarrollados (¿para su axiomatización?), por lo que: “La teoría desarrollada y amplificada en esta propuesta (la generación de diversidad) continua siendo internivel, dado que no todos los aspectos de las células que constituyen el sistema inmune han podido ser caracterizados a términos puramente moleculares.”<sup>133</sup>

En ambos ejemplos, Schaffner hace hincapié en la falta de enunciados teóricos susceptibles de ser axiomatizados en el sentido de la concepción semántica de Suppes, Suppe o van Fraassen, pero sí deja claro que existen enunciados causales de diferentes grado de generalización específicos para el modelo en cuestión. Así pues, cuando Schaffner habla del término medio, se refiere a que: “Podría ser que en un futuro lejano, todas estas proposiciones causales de poca aplicación, sean expandidas a leyes generales de la química de proteínas (biología molecular, genética de poblaciones,...) pero por ahora, no es el caso.”<sup>134</sup>

---

<sup>133</sup> Schaffner K. (1994) Interactions among Theory, Experiment, and Technology in Molecular Biology. Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science, Vol. 1994, vol. 2, pp. 192- 205, p.200.

<sup>134</sup> Schaffner K. (1993), p. 332.

De los ejemplos anteriores, se desprende que en realidad, Schaffner coloca a las teorías al nivel de una tabla taxonómica. En ella, los modelos se organizan según el “aire de familia” y pasan de lo general a lo particular. De la misma manera, el “internivel” o “alcance medio” hace alusión a que muchas teorías en biología están en desarrollo y no han sido “reducidas” a teorías ya establecidas como la genética de poblaciones, la TSC o, como parece desprenderse del ejemplo número 2, la Biología Molecular (aunque ¿cuál es la, llamémosle *gran teoría* de la biología molecular?). El ejemplo de inmunología contrasta con el primero ya que si bien, en el caso del operón *lac*, se podría argüir que se trata de un caso particular, con poca aplicación fuera del sistema que lo generó, evidentemente esto es imposible en el caso de la inmunología. El problema con la visión de Schaffner es que el primer ejemplo, es, estrictamente, el operón *lac* de la cepa tal de *E. coli* (para hacer el caso aún más particular y demostrar como las teorías en biología son tan restringidas). Si se considera que Monod y Jacob desarrollaron la Teoría de los Operones, su ejemplo cae en la misma crítica que con la inmunología. Únicamente si se considera que habla de la Teoría del operón *lac* en la cepa K12 de *E. coli*, es posible que se cumpla aquello de que “*característicamente, cada uno presenta un rango (relativamente) pequeño de aplicaciones directas para unos (pocos) tipos puros.*”. Aquí entonces, el problema sería qué entiende Schaffner por Teoría (¿es posible que un operón en *S. cerevisiae*, incluso para la lactosa, responda a su propia teoría y no a la Teoría de los Operones (*lac*)?) y en cómo se individualizan. Presumiblemente, la diversidad de las explicaciones en biología es la que motiva a Schaffner proponer una visión tan puntual sobre la teoría:

“(…) con unas pocas excepciones (importantes), el conocimiento biológico y su explicación parecen estar constreñidos a unos pocos subsistemas básicos en

organismos específicos, y quizá incluso a cepas específicas. Los ejemplos incluyen el operón lac de Jacob y Monod en la *E. coli* K12, los “factores” de guisantes de Mendel, las mutantes de ojos blancos de Morgan, el modelo canino en cardiología de Guyton, y el modelo de *Aplysia* de Kandel para el estudio de la neurobiología.”<sup>135</sup>

Con esto, Schaffner lleva al extremo la noción de Giere sobre la riqueza de lo que puede ser una teoría: en estos ejemplos, el modelo experimental se convierte en el conjunto de modelos que identifican una teoría, y que se relacionarían (por la homología del aire de familia) con las teorías de adquisición de caracteres, herencia genética, mutación cromosómica, función cardíaca y comunicación neuronal, de cada especie a la que fuese aplicable.

Si bien Schaffner ha desarrollado una visión particular de la concepción semántica para explicar las teorías biológicas, otros autores se han mantenido más cerca de las concepciones originales de Suppe, van Fraassen o Giere y las han utilizado para estudiar principalmente, la llamada teoría evolutiva. Entre los más importantes, se encuentran John Beatty, Elisabeth Lloyd y Paul Thompson, de quien se discutirá su trabajo a continuación.

### **3.2 La Teoría Evolutiva según John Beatty.**

Beatty centra su análisis principalmente en los llamados “modelos de optimización” (optimality models) en que se estudia el *fitness* de un organismo como

---

<sup>135</sup> Schaffner K. (1998) Model Organisms and Behavioral Genetics: A rejoinder. *Philosophy of Science* 65(2): 276-288, p.277.

función de su fenotipo. Dichos modelos pretenden encontrar, de entre una serie de fenotipos postulados, aquel que sería el óptimo para una función determinada, y que por ende, sería *fijado* en el genotipo. Si bien la noción de que un organismo alcance un nivel *óptimo* es harto controvertido, los partidarios de este tipo de modelización dicen que en realidad, el modelo muestra aquellas limitaciones que evitan que el organismo alcance dicho estado.

Evidentemente, cada fenotipo postulado representa un modelo ideal según la versión semántica de Suppe o van Fraassen. Beatty sigue muy de cerca esta idea para argumentar contra la noción de leyes de la naturaleza y decir que los modelos óptimos no se ajustan a esta idea en el sentido de la concepción heredada y que más bien, la utilización de los modelos por parte de los científicos se asemeja más a los postulados de la concepción semántica. Así pues, “tras identificar un sistema empírico como la instancia de un tipo determinado, el investigador puede dar cuenta entonces de aspectos del comportamiento, o de la naturaleza de los sistemas empíricos, en términos de las consecuencias de que sea la instancia de la clase determinada”<sup>136</sup>. Claro está, dice Beatty, que ello permite volver *transparente* la explicación de por qué cierto fenotipo está presente en tal población.

Este primer intento en realidad no hace ninguna aportación a la concepción semántica en biología. Beatty se limita a exponer un caso particular, los modelos óptimos, y demostrar como su descripción se ajusta a la concepción semántica de Suppes o van Fraassen. De hecho, el problema de Beatty no es demostrar que la concepción semántica es un campo fértil para explorar las teorías biológicas, sino

---

<sup>136</sup> Beatty J. (1980). Optimal- Design Models and the Strategy of Model Building in Evolutionary Biology. *Philosophy of Science* 47: 532-561, p. 554.

utilizarla para demostrar que el concepto de leyes de la naturaleza según el modelo deductivo-nomológico, está equivocado. Así pues, cada uno de estos modelos, al ser un caso idealizado y por, valga la redundancia, en constante evolución, no tiene cabida dentro de las limitaciones de la concepción heredada. Claro que Beatty cae en una imprecisión ya que, al ponerse explícitamente del lado de Suppes y van Fraassen, parece olvidar que ambos buscaban ante todo el rigor axiomático de los modelos, algo que Beatty no se puede permitir ya que ello lo obligaría a restarle dinamismo a la concepción semántica que defiende y caer dentro de las críticas que hace a las *leyes de la naturaleza*. Así, en lugar de demostrar las ventajas de una concepción sobre otra, Beatty logra ganarse las críticas tanto de los detractores<sup>137</sup>, como de sus defensores: “Desde mi punto de vista, esto (la idea que las aseveraciones empíricas no son parte de la teoría) constituye una seria equivocación de lo que es la concepción semántica.”<sup>138</sup> Beatty parece tomar de Giere la noción de la riqueza de los modelos, solo que contrario a él, no aporta ninguna manera de ligar teoría y datos: incluso, bien podría caer dentro de las críticas a la concepción heredada, ya que en esta visión, un cambio en los detalles de la explicación (una ley auxiliar, por ejemplo) se convertiría en un cambio de teoría. De la misma idea, Giere pretende *naturalizar* la filosofía de la ciencia, en tanto que Beatty parece ceñirse a nociones más convencionales por lo que su relato se queda (fallidamente) a la mitad del camino entre éste y van Fraassen.

Recientemente, Beatty ha desarrollado la idea de Schaffner sobre las Teorías de Alcance Medio. Beatty la llama *pluralismo teórico* y al igual que Schaffner, es una manera de decir que se necesitan de varias teorías para cubrir un mismo dominio de fenómenos: “Esto es, la regulación genética, como tantos otros dominios del ámbito

---

<sup>137</sup> Sloep P.B. y Van der Steen W.J. (1987) The Nature of Evolutionary Theory. The semantic challenge. *Biology & Philosophy* 2: 1- 15.

<sup>138</sup> Suppe F. (1989), p. 17.

biológico, ha probado ser heterogénea en el sentido de que se ha propuesto una pluralidad de teorías para explicarla. (...) De nueva cuenta, esto no es el resultado de una evidencia insuficiente para esta teoría particular, sino que es consecuencia, de que la evidencia indica que se necesita varias propuestas para dar cuenta del fenómeno”<sup>139</sup>. Una vez más, detrás de esta idea yace la concepción de que no existen leyes en biología y por tanto resulta difícil agrupar las observaciones dentro de un mismo conjunto. Además, en el caso de la Teoría Evolutiva, Beatty argumenta que, dado que no existe una estrategia única para sobrevivir, a lo largo de la evolución se han ido seleccionando funciones diferentes que hoy día se explican mediante ese pluralismo teórico. Beatty aprovecha para preguntarse si tiene sentido buscar algún tipo de unificación en biología, y concluye que, si bien sería deseable desde un punto de vista formal, las dos limitaciones expuestas anteriormente lo vuelven no sólo irrealizable, sino que además, oscurecerían la riqueza explicativa que le atribuye a la biología.

### **3.3 La concepción semántica por Elisabeth Lloyd**

La preocupación de Lloyd es llevar a cabo la función atribuida a la concepción semántica: reconstruir las teorías científicas de manera que sea más fácil identificar sus partes y se dé un mejor análisis. Lloyd se basa en la versión de van Fraassen para descomponer la Teoría Evolutiva y estudiar con detalle los modelos de genética de poblaciones, selección natural, y desarrollar una noción sobre la confirmación de la teoría, que en su opinión, “es más sutil y sensible a las preocupaciones genuinamente

---

<sup>139</sup> Beatty J. (1997). Why do biologists argue like they do? *Philosophy of Science* 64, supplement. Proceedings of the biennial meetings of the Philosophy of Science Association. Part II, pp. s432- s443.

científicas que las propuestas tradicionales de la filosofía de la ciencia”<sup>140</sup>. El análisis le permite ofrecer argumentos en los debates pertinentes, desarrollar la concepción semántica de van Fraassen para ajustarla al estudio de la teoría evolutiva, e incluso, avanzar definiciones, como por ejemplo, su definición de unidad de selección:

“Una unidad de selección, es cualquier entidad- tipo para la que existe un componente aditivo de variedad para algún componente específico de fitness,  $F^*$ , entre todas aquellas entidades de un sistema en aquel nivel donde no aparezca como un componente aditivo de variedad en (alguna decomposición) de  $F^*$  entre todas las entidades a cualquier nivel menor”<sup>141</sup>.

A diferencia de Beatty, Lloyd no utiliza la reconstrucción de la Teoría Evolutiva como herramienta para probar un argumento epistemológico, ella pretende demostrar los alcances de la concepción semántica y ofrecer posibles vías de investigación en la biología. Fuera de ello, sus aportaciones siguen muy de cerca a van Fraassen y a Suppes (este último sobre todo en el desarrollo de la contrastación de teorías).

### 3.4 La concepción semántica de Paul Thompson

---

<sup>140</sup> Lloyd E. (1988) The Semantic Approach and its application to Evolutionary Theory. Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association, vol. 1988, vol 2: 278- 285.

<sup>141</sup> Lloyd E. (1988) The Structure and Confirmation of Evolutionary Theory. Greenwood Press, p. 70. Lloyd E. (1984) A semantic approach to the structure of population genetics. Philosophy of Science, 51(2): 242-264. A unit of selection is any entity- type for which there is an additive component of variance for some specific component of fitness,  $F^*$ , among all entities within a system at that level which does *not appear* as an additive component of variance in (some decomposition of)  $F^*$  among all entities at any lower level.

Finalmente, Paul Thompson también utiliza la concepción semántica para estudiar la Teoría Evolutiva. Incluso, al igual que Lloyd, pone especial énfasis en la ley Hardy-Weinberg y la desarrolla partiendo de la versión de van Fraassen<sup>142</sup>: quizá hubiese sido interesante que ambos hubiesen desarrollado su trabajo independientemente y ver qué resultados arrojaba el estudio de la misma teoría desde el mismo punto de vista, solo que como ambos fueron estudiantes de van Fraassen, Lloyd evita el debate y mientras que Thompson estudia “el espacio cartesiano” para la genética de poblaciones según frecuencias genotípicas, Lloyd se especializa en frecuencias genéticas individuales. Sea como fuere, Thompson es más un apologista de la concepción semántica que un innovador de la misma (lo mismo podría decirse de Lloyd).

### 3.5 El Estructuralismo

Además de los autores revisados, existen trabajos por otros autores que estudian la Teoría Evolutiva o teorías puntuales de Biología Molecular. Un último ejemplo que vale la pena revisar, es la aportación de Balzer y Dawe<sup>143</sup>. La preocupación de estos autores es saber si efectivamente, se ha presentado un desarrollo *progresivo* de la “genética mendeliana” a la biología molecular. A pesar de que en la época que se publicó este trabajo (1986), esta idea ya había pasado a ser una cuestión aceptada por la comunidad científica, Balzer y Dawe consideran que quizá éstos se hayan precipitado ya que para poder decir que una teoría ha progresado a una segunda, o que  $T_1$  se ha reducido a  $T_2$ , es

---

<sup>142</sup> Thompson P (1983) The structure of evolutionary theory: A semantic approach. *Studies in History and Philosophy of Science* 14: 215- 229; Thompson P. (1989) *The Structure of Biological Theories*. State University of New York Press

<sup>143</sup> Balzer W. y Dawe C.M. (1986a) Structure and Comparison of Genetic Theories: (I) Classical Genetics. *British Journal of Philosophy of Science*. 37:55- 69; Balzer W. y Dawe C.M. (1986b) Structure and Comparison of Genetics Theories (2) The reduction of Character- Factor Genetics to Molecular genetics. *British Journal of Philosophy of Science*. 37:177-191.

necesario poder comparar correctamente ambas teorías; esto es, ofrecer una descripción adecuada de cada teoría cosa que no había sido hecha hasta ese momento.

Balzer y Dawe desarrollan ambas teorías desde la versión estructuralista de la concepción semántica. Brevemente, durante la década de 1970, Sneed y Stegmüller modifican la concepción semántica de Suppes e incorporan nociones de las revoluciones científicas de Kuhn y los programas de investigación de Lakatos<sup>144</sup>. Así pues, en la versión estructuralista, una teoría esta compuesta por redes de diferentes especificidades, donde cada elemento presenta (como en Adams) una parte formal y otra aplicativa. En este caso, la parte formal viene representada por K, el “núcleo central” que representa todos los elementos formales:

$$K = \langle M_p, M, M_{pp}, C, L, A \rangle$$

En el estructuralismo, los modelos satisfacen dos tipos de axiomas: 1) condiciones formales que como en otras versiones de la concepción semántica, son independientes del mundo, y 2) aquellas que sí tienen relación con los datos empíricos. Las estructuras que satisfacen 1) están representadas por los “modelos potenciales”  $M_p$ , y aquellas que satisfacen 2) por los “modelos actuales”  $M$ . Además, existen otros elementos en la red indispensables para la estructura de la teoría:  $C$ , que une los distintos modelos que forman la teoría;  $L$ , que une teorías diferentes;  $M_{pp}$  que representa aquellos conceptos metodológicos y conceptuales tomados de otras teorías, esto es, no específicos de la teoría analizada; y  $A$  que vendría a ser el grado de aproximación de la teoría con la naturaleza<sup>145</sup>.

<sup>144</sup> Lakatos I. (1970) Falsificationism and the methodology of scientific research programmes. En Lakatos I. y Musgrave A.E. (eds) *Criticism and the Growth of knowledge*. Cambridge University Press, pp.91-195.

<sup>145</sup> Balzer W., Moulines U., y Sneed J. (1987). *An architectonic for science*, Reidel-Dordrecht. Moulines C.U. (ed.) (2002) *Structuralism*. Synthèse 130(1).

Con esta herramienta, Balzer y Dawe reconstruyen la genética mendeliana (CFG), a la que llaman genética clásica de factores carácter (dado que Mendel atribuía a cierto factor, la frecuencia de caracteres que observaba), y la biología molecular. Mostraré únicamente la reconstrucción del primero de ellos<sup>146</sup>.

Primero que nada, definen los elementos no teóricos (Mpp), que quedan representados por:

$$\langle B, (S_i)_{i \leq k}, a, m \rangle$$

donde  $B$  representa a las poblaciones (no a los individuos) y se distinguen por presentar ciertos caracteres (que no definen a la población ya que dos poblaciones distintas podrían compartirlos);  $S$  representa al conjunto de caracteres posibles.  $S_i$  representaría los caracteres de tipo  $i$ , y dado que el conjunto de todas las  $s$  es la unión de los tipos, sigue que  $(S_i)_{i \leq k}$ ;  $a$  representa los caracteres posibles presentes en una población, y  $m$  asocia la progenie de dos poblaciones cualesquiera  $m(B, B')$ .

Ahora, el modelo potencial (Mp) de la teoría de la genética clásica carácter-factor será:

$$\langle B, (S_i)_{i \leq k}, a, m, p, (F_i)_{i \leq k}, d, m \rangle$$

donde, existe un conjunto  $F$  de factores, tal que, para cada carácter  $s \in S$ , corresponde un  $\alpha \in F$  que "es la causa" de  $s$ . La unión de todos los factores es representada por  $(F_i)_{i \leq k}$ ;  $p$  es un factor que representa la ploidía de la población considerada;  $d$  determina los factores alélicos responsables de los caracteres; y  $m$  es la función de apareamiento (mating function) que representa la función de entrecruzamiento en el ámbito teórico.

---

<sup>146</sup> Balzer y Dawe (1986a).

El modelo actual (M), llamado axioma central, afirma que:

Si la progenie total producto del entrecruzamiento entre B y B', (B\*) se divide en subpoblaciones de acuerdo a sus características fenotípicas (B<sub>1</sub>,..., B<sub>n</sub>), luego entonces, la sumatoria  $\sum_{i=1..n} \lambda_i \theta_i$ , (donde  $\theta_i$  es el contenido de factores que da origen a cada subpoblación (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>,...) y  $\lambda_i$  es la frecuencia relativa de individuos de B<sub>i</sub> contra la progenie total) debe ser igual a la frecuencia relativa de individuos de tipo B\* en la progenie total.

Finalmente, y dado que hasta ahora sólo se ha desarrollado la teoría para poblaciones, Balzer y Dawe introducen el término HERUNIT, unidad hereditaria, para explicar al individuo en términos del progenitor o el hijo (no se mezclan), y, por una parte, destacar la importancia de los individuos en la transmisión de caracteres, y por otra, crear un vínculo con cual poder comparar la genética molecular cuyo radio de acción se centra precisamente en el individuo.

En la reconstrucción de la genética molecular, Balzer y Dawe se centrarán en lo que llaman el núcleo de la teoría, a saber: “El núcleo de la genética molecular está representado como una “película” general, que trata sobre cómo se heredan los caracteres de acuerdo a ciertos mecanismos de los cromosomas”<sup>147</sup>. Los autores guardan para una publicación posterior cómo se transmite dicha información, y en este caso se limitan a asumir que el cromosoma existen regiones donde están presentes los factores y que éstos se combinan de cierta manera para determinar un carácter.

---

<sup>147</sup> Balzer y Dawe (1986b) , p. 177.

Una vez desarrollado el modelo de la genética molecular (MOLGEN), Balzer y Dawe pasan a demostrar que la genética clásica sí es reducible a la segunda teoría. Para ello, presentan el factor de reducción  $\rho$  que deberá relacionarse con los modelos potenciales (Mp) de ambas teorías tal que  $\rho \subseteq Mp(CFG) \times Mp(MOLGEN)$  y que pueda decirse que la estructura de CFG está relacionada por medio de  $\rho$  a MOLGEN. Aquí el artículo cae en un problema, a mi parecer serio: De Nagel<sup>148</sup>, la reducción es la derivación deductiva de las leyes que forman la teoría reducida a partir de la teoría reductora. Schaffner<sup>149</sup> observó que las teorías reducidas perdían capacidad de predicción y explicación por lo que añadió el requisito que la teoría reducida debía ser “corregida” antes de la reducción. Tras las críticas de Kuhn<sup>150</sup>, y sobre todo de Feyerabend<sup>151</sup>, se vio que dicha “corrección” en realidad provocaba un cambio de teoría: el problema era que la deducción requiere que ambas teorías compartan el significado de los términos, cosa que no cumpliría la reducción de las teorías de Aristóteles a las de Newton, ni las de éste a las de Einstein. Balzer y Dawe están de acuerdo con la versión reductora de Schaffner: " Una primera condición para que  $T$  sea reducible a  $T'$  (...) es que tras su traducción, las leyes (axiomas) de  $T$  sean derivables de  $T'$ "<sup>152</sup>. Además, están conscientes del problema de traducción que existe entre los términos pero prefieren postergar este debate, *dentro del contexto de la concepción sintáctica*, para otra ocasión. En la concepción semántica, la reducción toma el camino que se mencionó anteriormente y asume que “ambas teorías involucradas deben ser, al menos parcialmente, “sobre lo mismo”. Creemos que, en principio, MOLGEN cubre

---

<sup>148</sup> Nagel E. (1981) La estructura de la ciencia: problemas de la lógica de la investigación científica. Paidós.

<sup>149</sup> Schaffner K. (1964) Approaches to reductionism. Philosophy of Science 34: 137- 147.

<sup>150</sup> Kuhn T.S. (1971) La estructura de las revoluciones científicas. F.C.E.

<sup>151</sup> Feyerabend P. (1964) Reduction, Empirism and Laws. En Feigl H. y Grover M. Minnesota Studies in the Philosophy of Science, vol 3. University of Minnesota Press.

<sup>152</sup> Balzer y Dawe (1986b), p. 185.

todos los “sistemas reales” tratados por CFG”<sup>153</sup>. Además, dicen que este requisito se puede cumplir si se demuestra que ambas teorías comparten la parte “no- teórica”(la estructura de datos). Esto en principio parece sensato ya que si se demuestra que las teorías hablan de los mismos datos empíricos, podría argumentarse que una pueda ser reducirse a la otra. El problema es que en este caso el requisito no se cumple: Balzer y Dawe asumen que HERUNIT podría servir aunque con ello vuelven trivial la reconstrucción de MOLGEN. Los autores aceptan el problema pero dicen que lo importante es que MOLGEN representa aquello que tienen en común todos los modelos de la biología molecular y que por tanto es validos para todas sus aplicaciones. Lo importante, dicen, es que MOLGEN no tenga “especializaciones triviales”, con lo que en realidad,  $\rho$  debe mostrar que las especializaciones de CFG se correspondan con las de MOLGEN. Dado que ello se mostraría en un tercer artículo que nunca llegó, Balzer y Dawe caen en los mismos problemas que la concepción sintáctica, también ellos parecen incapaces de resolver el problema de la inconmensurabilidad y con ello, el punto de todo el trabajo, demostrar si CFG es reducible a MOLGEN, queda en el aire y el esfuerzo detrás de la reconstrucción es notable pero estéril.

#### **4. Críticas a la concepción semántica en biología.**

Una de las críticas más comunes a Suppes, Suppe o van Fraassen, es que en realidad, a pesar de sus intentos por deshacerse de la Concepción Heredada, mantuvieron al menos parte de su espíritu ya que los modelos también vendrían a ser conjuntos de enunciados deductivos. El ejemplo más común es el trabajo de Mary

---

<sup>153</sup> Ibidem p. 186.

Williams quien axiomatizó la teoría de la evolución de Darwin<sup>154</sup>. Claro que, más que nada, el problema es si dicho trabajo cumple la función atribuida a la concepción semántica de *representar mejor las teorías según las entienden los científicos*. Esta idea toma fuerza con Giere quien como se vio en la sección anterior, incluso considera que el modelo refleja la manera en que piensan los científicos.

Si bien se considera que un sistema físico puede ser idealizado a la manera que hace Suppe, en general se asume que un sistema biológico presenta mayores complicaciones; esto es, a diferencia de la física, no se puede considerar que (todas) las teorías biológicas estén basadas en modelos ideales donde tomen parte unas cuantas variables. Los trabajos de Lloyd y Thompson sobre todo, pueden aportar datos interesantes sobre la genética de poblaciones pero el tratamiento que hacen del problema hace que su aplicación sea muy limitada; crítica que también recaería sobre Williams y Balzer y Dawe aunque ellos reconocieron las limitaciones de su propuesta y tuvieron el propósito de ampliarla más adelante.

De la misma manera, Schaffner o Beatty toman una definición tal del modelo como práctica científica, que más bien pareciera que ya no hablan de teorías, sino de *programas de experimentación*, en el sentido que prácticamente consideran que cada diseño experimental calificaría como una teoría. Esto quizá se deba a esa preocupación por representar las teorías tal como la entienden los científicos: si se le preguntará a un científico cualquiera que explicase la teoría detrás de lo que hace, la respuesta habitual (en el caso por ejemplo, de interacciones moleculares) sería: “La teoría es que, una vez acoplada la proteína *X* al receptor *Y*, se desencadena una cascada de señales que

---

<sup>154</sup> Williams M. (1970) Deducing the consequences of evolution: a mathematical model. *Journal of Theoretical Biology* 29: 343- 385.

comienzan por la fosforilación de la proteína Z que provoca la activación del gen tal, que a su vez provocará tal y tal...” Ahora, ¿es esto una teoría? ¿Es esta descripción de un fenómeno determinado una teoría representada por una serie de modelos cuyo dominio es el efecto producido por la unión de la proteína X con su receptor? Así lo piensan Giere, Schaffner y Beatty. Estos últimos, considerarían que se trata de la teoría particular del sistema en que se haya hecho la observación, en tanto que Giere dejaría que la comunidad científica le buscara un aire de familia a descripciones similares donde incluirla.

Otra crítica en este mismo sentido, es que la modelización matemática involucra un lenguaje incapaz de representar la práctica de la ciencia. A esta crítica responden Balzer y Dawe<sup>155</sup> diciendo que, por una parte, si bien el científico no reconocería elementos que le parecen importantes, ellos están *implícitos* en la modelización, y por otra, que al reconstruir la teoría y presentarla en un lenguaje semi formal, se vuelven aparentes cuestiones importantes que quizá no haya considerado anteriormente. De la misma manera, la modelización toma en cuenta “el espíritu de la teoría”, como el concepto HERUNIT, por lo que no es tan cierto que ésta sea ajena a la teoría como la entiende la comunidad científica.

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, para ser válida en biología, la CS debe poder dar cuenta de los siguientes problemas: 1) si es realmente adecuada para representar la *práctica científica* tal como la aprehende la comunidad científica; 2) si puede defender una visión realista de la ciencia; 3) si la matematización teórica es

---

<sup>155</sup> Balzer y Dawe (1986a).

aplicable al campo de la biología; y 4) si la axiomatización en la CS difiere realmente de la axiomatización en la concepción sintáctica.

A continuación se repasarán algunas críticas alrededor de los puntos mencionados.

#### **4.1 Las Prácticas Científicas.**

Sylvia Culp y Philip Kitcher presentan una crítica basada en varios de los puntos mencionados anteriormente. Para ellos, la axiomatización de teorías no representa fielmente la manera en que los científicos entienden, usan y desarrollan las teorías científicas. En este caso, la concepción semántica no sería fiel a su espíritu pretendido. Consideran que la especificación de la clase de modelos que conforma una teoría no refleja una idea clara de la disciplina: la modelización en si, es muy similar a los intentos sintácticos, y de cualquier manera, los seguidores de la concepción semántica no han estudiado la ciencia “de los últimos 50 años”: “Es sólo un poco injusto, concluir que las reconstrucciones filosóficas de las principales teorías biológicas, reconstruyen únicamente los capítulos introductorios del libro de texto”<sup>156</sup>.

Culp y Kitcher proponen lo que llaman “Prácticas científicas”. Dicen que los filósofos de la ciencia en general estudian aquello que hace o dice la comunidad científica de una época determinada, y pretenden descubrir la teoría dominante de todo

---

<sup>156</sup> Culp S. y Kitcher P. (1989). Theory Structure and Theory Change in Contemporary Molecular Biology. *The British Journal for the Philosophy of Science*. 40(4): 459- 483, p. 460.

ello. Para estos autores, la reconstrucción debería hacer a un lado la noción de que existen “conceptos metacientíficos esenciales”, y enfocarse a contestar preguntas específicas, como: ¿Qué relación existe entre las teorías biológicas y las teorías de la física y la química? ¿Son graduales o saltatorios los cambios teóricos en biología?, etc.

Así pues, una *práctica científica* consiste en el lenguaje utilizado por la comunidad de científicos, un conjunto de proposiciones aceptadas, un conjunto de preguntas (que la comunidad considera relevante), un conjunto de patrones de razonamiento que se refiere al tipo de razonamiento empleado para resolver las preguntas, un conjunto de directrices metodológicas según las cuales se evalúan los experimentos, y el conjunto de técnicas experimentales. Para demostrar su punto, Culp y Kitcher analizan el impacto que tuvo en la biología molecular el descubrimiento que el ARN tiene actividad catalítica. Desde los avances de Emil Fischer se consideraba que todas las enzimas eran proteínas. Tras el descubrimiento de Cech y colaboradores prácticamente un siglo más tarde, la “práctica científica” de la Biología Molecular sufre una serie de cambios en los conjuntos del lenguaje, proposiciones aceptadas, preguntas,... todo ello, a raíz del cambio en la proposición: Toda  $p$  es  $q$ , a (Algunas  $p$  son  $q$ )  $\vee$  (Toda  $p$  es  $q \vee t$ )<sup>157</sup>. Así pues, una pequeña alteración, dado que el hecho de que un ácido nucleico sea una enzima no representa un cambio radical en los preceptos de la biología molecular, logra transformaciones importantes dado que la práctica científica en su totalidad se ha modificado. Según los autores, la reconstrucción axiomática es ciega a este tipo de cambios y hacen eco de una crítica de Laudan quien decía que los grandes cambios en la ciencia se volvían incomprensibles por el gusto de eliminar los pasos intermedios y solo describir el resultado final. Así pues, al

---

<sup>157</sup>Toda enzima es una proteína a Algunas enzimas son proteínas o Toda enzima es ya sea una enzima o una proteína.

concentrarse en la práctica científica, son capaces de reconstruir la “teoría” de manera que destaquen no sólo estos cambios, sino la aportación que hace a y que hace de, campos ajenos a la biología molecular.

Me parece que cualquier versión de la concepción semántica sería perfectamente capaz de dar cuenta del ejemplo que describen estos autores. Ya de entrada, Culp y Kitcher no están hablando de teorías: la pregunta relativa a la teoría es, ¿qué hace que un científico agrupe un conjunto de observaciones (modelos, suposiciones,...) en una teoría, digamos la TSC? (¿Qué problema pretende resolver con ello?) Y la pregunta de Kitcher sería algo como: ¿Qué experimentos, lenguaje, directrices,... toma la inmunología a partir de ello? (O incluso, ¿qué práctica científica culminó en la TSC?). Evidentemente, en torno al desarrollo de una teoría se presenta todo lo que mencionan los autores, pero la práctica que lleva a la teoría, y aquello que se identifica con el término *teoría*, y que explícita o implícitamente guiará la investigación, es otra cosa.

Otra crítica, es que este trabajo continúa el desarrollo de la “unificación explicativa” de Kitcher<sup>158</sup> que sí que se trataría de un reducto de la concepción sintáctica. Brevemente, Kitcher desarrolla su concepto de explicación tomando como ejemplo a Hempel (“Este intento de sistematización retiene la idea Hempeliana de que explicar un fenómeno es producir un argumento cuya conclusión describa al fenómeno.”<sup>159</sup>), y pretende *unir* deductivamente un conjunto de observaciones E(K) con el conjunto de proposiciones que aceptaría como verdaderas la comunidad científica (K). Así, Kitcher sistematiza el número de argumentos posibles y los *unifica* para dar

---

<sup>158</sup> Kitcher P (1989). Explanatory Unification and Causal Structure of the World. En Scientific Explanation. Kitcher P. y Salmon W.C. (eds). Minnesota Studies in the Philosophy of Science, vol. XIII. Minnesota University Press, 410- 505. Kitcher P. (1993) The Advancement of Science. Oxford University Press.

<sup>159</sup> Kitcher P. (1989), p. 431.

una mejor *explicación* de un fenómeno determinado. Esta idea es muy similar, Kitcher mismo lo menciona, al intento de Michael Friedman<sup>160</sup> por demostrar que la explicación es un tipo de unificación: para él, la explicación es mejor en tanto decrece (se unifican) el número de hipótesis independientes que se pueden aceptar. La diferencia es que para Kitcher, lo que cuenta es el número de *patrones de argumentación* (¿no será otra forma de llamar a la hipótesis?) De cualquier manera, ambos reciben el mismo tipo de crítica: “Si E (el explanandum) puede ser embebido (unificado) en un modelo particular  $x \in M_{pp}$ , que a su vez puede ser embebido en un modelo para T (...) ¿por qué esto explica E?”<sup>161</sup>. De la misma manera, el modelo Deductivo Nomológico hacía uso de la misma idea para obtener el explanandum a partir de la deducción lógica de leyes y observación: ¡y pensar que Kitcher critica que la concepción semántica continúe con la tradición sintáctica!

En un artículo reciente, Skipper<sup>162</sup> incluso argumenta que la “explicación por unificación” de Kitcher no funciona para campos de la biología tal como la inmunología. La crítica de Skipper se basa en lo que Kitcher llama “selección simple”<sup>163</sup>: presumiblemente, esta es la estructura explicativa detrás de la Teoría de la Evolución Darwiniana y que unificaría todas las explicaciones que contestasen la pregunta: ¿Por qué G y G\* comparten la propiedad P?<sup>164</sup> Skipper utiliza el *esquema argumentativo* de Kitcher para demostrar como la “selección simple” es inadecuada para unificar los procesos de selección de organismos, células inmunes y células

---

<sup>160</sup> Friedman M (1974) Explanation and Scientific Understanding. Journal of Philosophy 71: 5- 19

<sup>161</sup> Forge J. (2002). Reflections on Structuralism and Scientific Explanation. Synthèse 130: 109-121, p.116. Por citar uno de los tantos autores que han criticado esta idea desde la concepción semántica. Otro ejemplo, sería Suppe F (1989).

<sup>162</sup> Skipper jr. R.A.(1999) Selection and the Extent of Explanatory Unification. Philosophy of Science 66, supplement. Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association. Part I: s196-s209.

<sup>163</sup> Kitcher (1989), p. 442-445.

<sup>164</sup> Kitcher (1989), p. 443.

neuronales. Dado que Kitcher basa su ejemplo en el primer caso, éste se ajusta perfectamente a la descripción que ofrece solo que, según Skipper, es incapaz de unificar ni a las células inmunes, ni a las neuronas, entidades biológicas susceptibles de ser seleccionadas y que por tanto, debieran entrar en la explicación. Sin embargo, y dado que la explicación por unificación es un *esquema argumentativo (argument schema)*, los *patrones de argumentación* deben ser similares tanto en estructura lógica como en número de términos no lógicos. Esto es, Kitcher define para la “selección simple” la entidad *organismo* como la clase de objetos que presentan el rasgo C. Dado que ni la célula B ni la neurona son *organismos*, la introducción de la inmunología y de la neurología viola varias proposiciones del esquema que, por su estructura, no ofrece la libertad de incluir éstos términos<sup>165</sup> (o, justo el problema en que caían los seguidores de la concepción sintáctica con la rigidez impuesta por las reglas de correspondencia). Skipper dice que el problema de Kitcher es que la unificación procede vía un aparato deductivo cuando debería tratarse de un esquema causal. Propone lo que llama la “unificación por Intradominios” donde se apoya en Salmon para ofrecer una variante llena de variables que vuelvan posible crear un esquema que dé cabida por igual a los términos “organismo”, “linfocito” o “neurona”: “La unificación intradominio de los fenómenos de selección, es alcanzada al instanciar el esquema de dominio específico de la unificación intradominio para fenómenos particulares”<sup>166</sup>.

---

<sup>165</sup> Skipper (2002), p. s201.

<sup>166</sup> Skipper (2002), p. s207. Intradomain unification of selection phenomena is achieved by instantiating the domain specific schema of interdomain unification for particular phenomena En un tema aparte, Skipper dice que su propuesta necesita “refinamiento” y en lo personal, me parece que también cae en la explicación deductiva- nomológica. Sea como fuere, resulta al menos curioso que Kitcher no pudiese unificar a la TSC con Darwin dado que Burnet se inspiró de lleno en ella para proponer su teoría. El problema de Kitcher es de índole técnico, y de cualquier manera, la variante de Skipper sigue sin responder a la crítica de Forge o a dar cuenta de la multitud de diferentes tipos de explicación que se han propuesto.

La idea de que la CS no representa la manera en que piensan los científicos, agrupa dos tipos de problema: por una parte, el hecho de que la mayoría de las reconstrucciones teóricas en biología sean sobre genética de poblaciones y rara vez se aventuren fuera del ámbito de Darwin. Esto en si no es un problema de la CS y habría que preguntarse en algún otro sitio el porqué de esta situación. El segundo es que la reconstrucción axiomática no refleja el dinamismo asociado a la práctica científica en biología. Autores como Giere, Schaffner o Beatty compartirían este sentimiento y han propuesto enmiendas para dar cuenta de ello. El problema es que el sentido de *reflejar la manera en que piensan los científicos* se ha transformado de, la manera en que se relacionan los elementos teóricos, a la manera en que se practica la ciencia y su relación con la construcción teórica. La primera preocupación es genuinamente de la CS y es verdad que la reconstrucción saca a flote elementos teóricos que no son evidentes en las teorías enunciadas, en tanto que lo segundo debería estar circunscrito a otro tipo de propuestas.

## 4.2 El Realismo

Otro tipo de crítica, proveniente de un sector particular de la comunidad de filósofos de la ciencia, es que la concepción semántica ofrece una visión no realista de la ciencia. Como se considera que los modelos son entidades idealizadas, la concepción semántica toma una postura débil ante el realismo: el *quasi realismo* de Suppe o el *realismo constructivo* de Giere no son posiciones *realistas* en el sentido estricto del término. De nueva cuenta, hay varios autores que defienden esta posición, y dado que su argumentación es muy similar me limitaré a mencionar aquellos que han recibido respuesta por parte de los seguidores de la Concepción Semántica.

Barbara Horan es de las que cree que “un partidario del realismo debería rechazar la concepción semántica (CS)”<sup>167</sup>. Para probar su punto, presenta el ejemplo de un modelo cuyo éxito predictivo es tomado como medida de la veracidad de sus afirmaciones. Esto en si, no es una crítica dirigida a la concepción semántica dado que cualquier concepción de teoría permite dar este salto. El problema de Horan pues, no es si la CS obliga a tomar partido por el anti realismo, sino si la robustez está asociada a la veracidad de una teoría cualquiera. Según Horan, el problema con los modelos es que el modelizador toma una serie de parámetros que considera los más importantes y descarta todo lo demás. Con ello pasaría, como sucede en la sociobiología, que un modelo desarrollado para un ejemplo muy concreto se pueda generalizar. Luego entonces:

“(…)cuando un modelo es una buena herramienta para la predicción, es muy probable que sus hipótesis sean falsas. Luego entonces, *no pueden* ser explicativas. Considero esto un defecto serio en el uso de construcción de modelos para explicar teorías científicas, y como una razón para rechazar la concepción semántica en biología<sup>168</sup>”.

El problema es que los fenómenos biológicos no se pueden simplificar en el sentido de los fenómenos físicos: en su ejemplo, Galileo podía estudiar la caída de los pesos utilizando un sistema muy compacto, pero en biología, incluso el estudio de una enzima particular en una bacteria es más complicado. De la misma manera, un sistema biológico no puede ser aislado: evidentemente, ningún ser vivo vive sin la influencia de

---

<sup>167</sup> Horan B.L. (1988) Theoretical Models, Biological complexity and the Semantic view of Theories. Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association, vol. 1988, vol.2: 265-277, p.270

<sup>168</sup> Horan B. Ibidem, p. 271.

todo lo que le rodea, por ello, los sistemas biológicos son entidades complejas incapaces de ser interpretados en un caso ideal con unas cuantas variables.

Esta crítica es bastante endeble en el sentido que todos los involucrados en la concepción semántica estarían de acuerdo con Horan de que los sistemas aislados no reflejan “lo que pasa en la naturaleza”. Pero esto, no es particular de los casos biológicos sino de toda la ciencia. No sólo los seres vivos son incapaces de ser representados tal cual viven en un modelo, tampoco lo hacen los sistemas físicos y esta es una de las grandes motivaciones detrás de la CS.

Lloyd<sup>169</sup> contesta a esta crítica y comenta que a su parecer, Horan confunde la diferencia entre reconstruir una teoría científica vía clases de modelos, con el hecho de preferir y generalizar una teoría científica sobre la base de su capacidad predictiva. Lo segundo no tiene nada que ver con los modelos, es un problema de la postura realista en general que incluso aceptaría Horan.

John Forge también defiende una postura realista sólo que en este caso del lado del estructuralismo<sup>170</sup>. Como ya se mencionó, Forge crítica la concepción de la “explicación como unificación”, particularmente la versión desarrollada por Bartelborth<sup>171</sup> quien también piensa que: “comprendemos un evento si podemos imbuirlo coherentemente en nuestra visión del mundo”<sup>172</sup>. Para lograrlo, se necesitan seleccionar de entre todos los fenómenos cubiertos por una teoría aquellos que sean *similares*, lo que permitirá una menor cantidad de elementos para el análisis y volverá

---

<sup>169</sup> Lloyd E. (1988)

<sup>170</sup> Forge J. (2002).

<sup>171</sup> Bartelborth T. (2002) Synthèse 130: 91- 107.\*\*\*\*\*

<sup>172</sup> Bartelborth T. (2002), p. 91.

más clara la explicación. (La motivación de Bartelborth es presentar una versión de la explicación que no sea causal dado lo difícil que ha sido consensuar qué es una causa.) El problema para Forge es que esta visión no descarta la posibilidad de la mera adecuación empírica y, si las funciones teóricas sólo son instrumentales, entonces no existe una verdadera explicación sino únicamente una descripción, ya que las funciones teóricas serían medios de cálculo y no entidades reales del mundo. Forge está consciente de las críticas contra el realismo y en un movimiento desafortunado, se muestra dispuesto a aceptar que no todas las funciones teóricas sean vistas desde el punto de vista realista, “dado que al menos una función T- teórica sea interpretada realistamente, y mostrando como los valores de esta función están relacionadas con aquellas del explanandum E (de manera que esto) sea la base de la explicación”<sup>173</sup>.

Me parece que esta posición es indefendible desde cualquier punto de vista, realista o no: para el primer caso, *todas* las funciones teóricas deberían ser consideradas como verdaderas y no sólo aquellas que son *adecuadas empíricamente*. El problema de Forge es la defensa que hace de la explicación causal: si los objetos no son reales, entonces no se puede hablar de *causas* en el sentido estricto de la palabra dado que, por ejemplo, en la tercera ley de Newton  $F = ma$ , no sería cierto que la entidad teórica  $F$  tendría efecto alguno sobre cualquier cosa dado que se trataría de una simple herramienta matemática que permite describir un evento (que en realidad no se comprende). Para evitar este problema, Forge cree necesaria la existencia de *leyes de la naturaleza*. El concepto de *ley de la naturaleza* tiene al menos tres acepciones: 1) Como en el caso de Forge, se trataría de la descripción de un evento que se repite en el espacio y el tiempo según las condiciones impuestas por el sistema en cuestión. 2) Se trataría de un resumen de

---

<sup>173</sup> Forge (2002), p. 117

observaciones y la forma en que las aprehendemos (Hume), y 3) Son enunciados gramaticales que definen un concepto (Wittgenstein). Forge defiende la primera postura pero con el fin de no interrumpir la presentación de críticas contra la CS en biología, su crítica se presentará hasta el final de la sección.

Para concluir esta sección diré que a mi parecer, el realismo en el sentido defendido por Horan y otros autores, es irrelevante en el contexto de la CS. Primero que nada, la CS es una manera de reconstruir teorías independientemente de si son o no verdaderas. Por ejemplo, se podría reconstruir la teoría del flogisto e incluso mencionar por ahí sus éxitos predictivos y ello no haría ni mejor ni peor la CS. El realismo es un debate ajeno a la reconstrucción teórica. De cualquier manera, si el problema es si un realista no debería utilizarla, estos autores olvidan que en el contexto de la Teoría de Modelos, se presume que el *modelo* refleja las condiciones que hacen verdadera una proposición determinada. Evidentemente, cualquier realista debería estar a favor de la teoría como *modelo* en este sentido. Ahora que si el problema es que la CS habla de entidades en *condiciones ideales*, esto es, que habla únicamente de teorías como adecuación empírica y por ende no puede tomar una postura realista fuerte, entonces el problema para estos autores es demostrar que verdaderamente existen teorías que se relacionen directamente con la naturaleza y no se tenga que hacer uso de herramientas *sospechosas* como cláusulas *ceteris paribus*, proposiciones contrafactuales o leyes de la naturaleza.

### 4.3 La matematización

Griesemer<sup>174</sup> crítica el énfasis de la concepción semántica en teorías matematizadas, problema que según él, se debe a que su origen (la Teoría de Modelos) surge precisamente de este campo. Para él, la Teoría de Modelos es inapropiada para abordar las teorías biológicas dado que se trata no de objetos conceptuales como podría tratarse de la gravedad o de la fuerza, sino de objetos materiales. Por ello, él también propone que:

“Mi propósito es caracterizar las teorías científicas, los modelos, los experimentos y los datos en términos de las prácticas científicas, en lugar de analizar las prácticas de manera aislada y en términos de conceptos teóricos a priori”<sup>175</sup>.

Así pues, Griesemer distinguirá entre los modelos según la TM, y modelo como representación y *proyecto de investigación*.

“Podemos distinguir dos rutas semánticas para la introducción de teorías, una en términos de modelos abstractos, y otra en términos de modelos materiales. En la visión semántica clásica, la teoría se especifica al definir la estructura matemática que satisface la proposición de la teoría. En la visión semántica expandida, se puede especificar una teoría al definir una clase de modelos como el conjunto de estructuras físicas construidas según un procedimiento determinado o una tradición”<sup>176</sup>.

---

<sup>174</sup> Griesemer J.R. (1990) Modelling in the museum. On the role of remnant models in the work of Joseph Grimell. *Biology and Philosophy* 5(1): 3- 36.

<sup>175</sup> Ibidem. p. 3.

<sup>176</sup> De Griesemer (1990), p. 12

Esta idea, será retomada por Downes quien expandirá la crítica a la CS desde un punto de vista formal<sup>177</sup>. Según Downes, no es verdad la afirmación de Suppes o van Fraassen que los modelos según la TM son similares a los modelos que se utilizarían en la ciencia. Tras proveer de varios ejemplos de modelos tanto matemáticos como de “la ciencia”, Downes destaca dos diferencias importantes:

- 1) Satisfacción. Los modelos matemáticos satisfacen sin problema los postulados que forman una teoría cualquiera (por ejemplo, los del triángulo de van Fraassen<sup>178</sup>). Sin embargo, en un modelo científico, digamos el modelo celular, un conjunto de proposiciones podría describir el modelo pero éste no satisface la descripción: “La noción de satisfacción es un término técnico de las meta-matemáticas con ninguna correlación a muchos casos de la construcción de modelos científicos. (...) en los casos científicos nos interesa más que sólo la noción de satisfacción, ya que para un recuento de la teoría que haga justicia a la práctica científica, necesitamos decir algo sobre la relación entre los modelos y los sistemas empíricos que presuntamente modelan”<sup>179</sup>.
- 2) Evidentemente, Downes se refiere al “isomorfismo”, un término esencial en el vocabulario de la concepción semántica. De nueva cuenta, el concepto de “isomorfismo” es tomado de las matemáticas donde, si existe una función que permita relacionar cada elemento de una estructura dada con cada elemento de otra, se dice que las estructuras son isomorfas. No es necesario que ambas estructuras sean de la misma magnitud: una estructura bien podría ser isomorfa a una parte de una estructura mayor. El problema es que los modelos teóricos no

---

<sup>177</sup> Downes S.M. (1992) The importance of models in theorizing: A deflationary semantic view. *Philosophy of Science. Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*. Vol 1992. vol 1: 142- 153.

<sup>178</sup> Van Fraassen (1980). *The Scientific Image*. Oxford University Press.

<sup>179</sup> Downes, p. 146.

son realmente isomorfos con la realidad, cosa que aceptan incluso los mismos seguidores de la CS. Lloyd dice que: “(...) en la práctica, la relación entre modelo teórico y empírico es generalmente más débil que un isomorfismo, se trata de un homomorfismo, e incluso, algunas veces de un tipo más débil de morfismo”<sup>180</sup>. La idea del isomorfismo viene de Suppe y sobre todo de van Fraassen: para éste último, y dado que en su caso los modelos científicos son abstracciones idealizadas isomorfas únicamente a aquellas observaciones empíricamente adecuadas, no existe ninguna contradicción. En el caso de Lloyd, Beatty o Thompson, a no ser que tomen una postura anti- realista (al menos Lloyd lo niega explícitamente<sup>181</sup>), el concepto de isomorfismo no es adecuado. Según Downes, el problema principal es que la mayoría de los seguidores de la CS han estudiado teorías bastante matematizadas: en cualquiera de esos casos, es fácil hablar de isomorfismo, solo que cuando se trata de una teoría sobre la célula, el término queda muy forzado al ser aplicado entre el modelo y lo que se observa a través del microscopio<sup>182</sup>.

Si los términos isomorfo y satisfacción tienen cargas conceptuales problemáticas, quizá sirva la propuesta de Giere de considerar al modelo y sus aplicaciones como una relación de “grados de similitud”. Si bien Downes acepta dicha posibilidad, Giere también demuestra que existe un problema conceptual en qué es exactamente un modelo: en Giere (1988), se mencionan al menos 3 tipos diferentes de modelos: el modelo matemático a la van Fraassen, el modelo como “entidades socialmente construidas” y el modelo como “representación mental”. Recordemos que para Giere

---

<sup>180</sup> Lloyd (1988), p.14.

<sup>181</sup> Lloyd (1988a)

<sup>182</sup> Para otra crítica formal a la matematización ver por ejemplo, Suárez M. (2003) Scientific Representation: against similarity and isomorphism. *International Studies in the Philosophy of Science* 17(3): 225- 244.

prácticamente cualquier cosa cuenta como modelo. Si bien Giere parece ver en esto una herramienta (dentro de la CS) que permite estudiar mejor la ciencia tal como la practican los científicos, Downes crítica que en realidad, lo que consigue es que no exista una verdadera “concepción” semántica ya que cualquier cosa se convierte en una extensión, o como diría Lloyd, en un enriquecimiento de dicha visión.

De lo anterior la conclusión es que la construcción de modelos forma parte importante del quehacer de teorización científica, y que en realidad, la concepción semántica sólo ha conseguido poner de manifiesto la importancia de dicha actividad pero a cambio, fracasa como una herramienta general para comprender las teorías<sup>183</sup>.

La matematización en biología presenta además, un problema no mencionado por Griessemer o Downes: ¿cómo axiomatizar teorías cuyo contenido es vago? Ya se mencionó al principio de este capítulo como la TSC bien podría ser una nueva teoría llamada del Reconocimiento a lo Propio. Si bien la selección clonal, en el sentido de ser una teoría de selección celular, podría ser matematizada, esta reconstrucción si que fallaría en identificar al elemento *propio* como un elemento básico de la teoría. ¿Por qué, qué es ser propio? Si propio es “todas las proteínas presentes en el organismo en el momento de la gestación” entonces la evidencia empírica violaría dicho concepto dado que las células portadoras de anticuerpos contra elementos propios no son eliminadas durante este período y juegan un papel cada vez más destacado en la regulación del sistema inmune adulto. Podría en este caso definirse “activo inmunológicamente” de manera que quedará explícito que la “regulación” no es ser activo y limitar dicha definición a aquellas actividades propias de la defensa del individuo, sólo que esto

---

<sup>183</sup> Downes, p. 151

constreñiría severamente el concepto de sistema inmune que también cumple con funciones de regulación y mantenimiento del organismo. Y estos problemas, incluso si por Selección Clonal se asume únicamente lo que dijo Burnet olvidándose de todo lo que se sabe actualmente sobre la inmunología. Ahora que, me pregunto si los seguidores de la CS estarían de acuerdo en axiomatizar los significados de “propio” o “activo inmunológicamente”.

#### **4.4 Crítica General**

Para terminar, Sloep y van der Steen<sup>184</sup> presentan una crítica a la concepción semántica dirigida particularmente contra los trabajos de Beatty, Lloyd y Thompson. Según estos autores, la CS es inadecuada por las siguientes razones:

- 1) No es verdad que la reconstrucción vuelva más clara la teoría (no están de acuerdo en que el uso de un lenguaje matemático facilite la comprensión de todos los factores involucrados en la teoría);
- 2) Repiten una crítica muy común, que dice que en la CS, la teoría no tendría contenido empírico (parece que los autores se quedaron en la primera versión de Suppes ya que como se vio en su momento, Adams resuelve este problema al definir la teoría como  $T = \langle C, I \rangle$ );
- 3) El modelo ideal no es aplicable a la biología. Mismo problema que con Horan sobre la complejidad biológica.

---

<sup>184</sup> Sloep P.B. y van der Steen W.J. (1987) The Nature of Evolutionary Theory: the semantic challenge. *Biology and Philosophy* 2: 1- 15.

- 4) Si el objetivo de la CS es *estudiar las teorías tal como las entienden los científicos*, entonces sucedería que en algún momento, el discurso de ambos grupos (filósofos y científicos) sería el mismo con lo que dejaría de tener punto alguno la filosofía de la ciencia. En realidad me parece que los autores llevan al extremo esta afirmación: al pretender acercarse a las teorías desde el lado de los científicos, lo que se pretende no es reducir la filosofía a la explicación *científica* sino incluir dentro de la discusión a la historia, la sociología, la psicología,... porque dígase lo que se diga, la ciencia es una actividad muy humana, que comprende muchos otros factores más allá de los dictados fríos de las *leyes naturales*. En realidad, al acercarse a los científicos, la discusión filosófica gana en detalle y no, como piensan Sloep y van der Steen, pierde relevancia<sup>185</sup>. Por último
- 5) Los autores piensan que el sistema ideal no ofrece una explicación realista.

Los autores abogan por una opción intermedia entre la concepción sintáctica y la semántica que no exija el rigor de las leyes de correspondencia, pero que tampoco caiga en la relación “débil” entre modelos ideales- axiomas y el mundo real, aunque no ofrecen ninguna opción clara.

De todas las críticas, la única pertinente es la 3, pero no de la manera en que la elaboran: ya se había mencionado que la mayoría de las propuestas de la CS en biología están circunscritas ya sea a la genética de poblaciones o a casos particulares de la biología molecular. Esta falta de desarrollo hacia áreas más amplias de la biología es una crítica válida, y la razón podría encontrarse en algunos de los puntos expuestos por

---

<sup>185</sup> Este tipo de críticas en realidad va dirigida hacia los científicos reconvertidos a filósofos como Lewontin, pero éste no es un problema de la CS.

Downes y Griesemer. Al menos desde el estructuralismo, tanto Moulines como Jesús Zamora están concientes del problema: en Moulines (2002)<sup>186</sup> éste dice que si bien es verdad que el estructuralismo podría ser acusado de no tratar los grandes temas de la filosofía de la ciencia, esto se debe al interés por desarrollar la meta teoría de manera que sea una verdadera herramienta de análisis. Por su parte, Zamora dice que “(...) es decepcionante lo poco que tiene que ofrecer el estructuralismo para el esclarecimiento de uno de los temas más importantes de la epistemología contemporánea: el problema de la corroboración empírica de las teorías científicas”<sup>187</sup>, y propone incluir las nociones de experiencia perceptual y sentido común para dar mejor cuenta de la aportación empírica a las teorías. Zamora parecería estar de acuerdo con las críticas expuestas anteriormente de que la CS necesita expandir sus contenidos para dar mejor cuenta de teorías poco matematizables, pero recurre a nuevas teorías matematizadas para resolver el problema. En lo personal, creo que si bien la “percepción” y el sentido común” son indiscutiblemente parte de la teorización, estos elementos no pueden ser descritos con elementos matemáticos como pretende el autor (teoría de Decisión de Hintikka); para dar cuenta de ellos, quizá se debería expandir el contenido de la CS para incluir elementos extra teóricos e incluso extra científicos.

## **5. Las Leyes de la Naturaleza.**

---

<sup>186</sup> Moulines C.U. (2002) Introduction: Structuralism as a program for modelling theoretical science. En Moulines ed. (2002), pp. 1- 11.

<sup>187</sup> Zamora Bonilla J. (2003) Meaning and Testability in the structuralist theory of science. *Erkenntnis* 59(1): 47- 76, p. 47.

Dada la importancia de los términos *leyes de la naturaleza*, *contrafactuales* y *cláusulas ceteris paribus* dentro de la CS, se pasará a comentar estos temas siguiendo la discusión iniciada por John Forge líneas arriba.

Tradicionalmente, las concepciones de *ley de la naturaleza* se han agrupado en dos grandes grupos: las Teorías de Necesidad y las Teorías de Regularidad. Los exponentes contemporáneos más conocidos de la primera versión son Armstrong<sup>188</sup>, Dretske<sup>189</sup> y Tooley<sup>190</sup>, entre otros. La idea central de esta tesis es que existen *necesidades* reales en la naturaleza y las leyes son su descripción: “si ser un *F* necesita de ser un *G*, esto determina que todos los objetos *x* que instancian *F* instancian *G*”. A partir de aquí, dos problemas saltan a la vista: por una parte, ¿qué es una necesidad? Y por otra ¿cómo se distinguiría entre una verdadera ley de la naturaleza y una regularidad? Armstrong cree que las leyes son relaciones de necesidad entre propiedades por lo que debe apelar a universales reales. No sólo eso, Armstrong no descarta los universales sin instanciar por lo que “una ley sin instanciar gobernaría un universal, si contrario a los hechos, ese universal existiese, esto es, si estuviese instanciado en algún lugar”<sup>191</sup>. De esta afirmación, surge un nuevo problema: los contrafactuales (un argumento contrario a los hechos) son una herramienta lógica que ha recibido numerosas críticas desde diferentes puntos de vista. Para comenzar, ha sido muy difícil construir una tabla de verdad adecuada: para citar un ejemplo famoso, “Si Cervantes no hubiese escrito el Quijote, alguien más lo habría hecho” es evidentemente falso a pesar de que al ser falso el antecedente la proposición habría sido verdadera. Dretske encuentra otro problema: “El hecho de que *toda F* sea *G*, no explica porqué

---

<sup>188</sup> Armstrong D.M. (1983) What is a Law of Nature? Cambridge University Press.

<sup>189</sup> Dretske F.I. (1977) Laws of Nature. Philosophy of Science 44: 248- 268.

<sup>190</sup> Tooley M. (1987). Causation. A realist approach. Clarendon Press.

<sup>191</sup> Armstrong Ibid, p.117. An uninstantiated law would govern the universal, if, contrary to the fact, that universal existed, that is, was somewhere instantiated

*cualquier* F es G, y no lo hace, no porque sus intentos explicativos sean muy débiles, sino porque el intento de explicar no se hace nunca”<sup>192</sup>. El mismo Armstrong dice que “tratar de explicar porque todas las F son G, postulando que todas las F son G, es como tratar de explicar algo nombrando un conjunto de fenómenos parte del cual es aquello que tratamos de explicar”<sup>193</sup>. Para resolver este problema, la propuesta de ambos es algo parecido a la explicación por unificación: N(F,G) explica porque todas las Fs son G al unificar las instancias de la regularidad; “ser F está ligado a ser G; una propiedad involucra o genera la otra”<sup>194</sup>. En el caso de Armstrong, las leyes pueden tomar varias formas según la existencia o no de factores que las obstruyan<sup>195</sup>. Esta opción me parece poco satisfactoria, y de hecho no responde siquiera a las críticas que los propios autores se formulan. Al reintroducir la noción de *necesidad* siguen sin decir por qué las Fs son G, y se limitan a decir que la cualidad (o la propiedad) de ser Fs *usualmente* se relacionan con la cualidad o la propiedad de ser G.

Además de los problemas mencionados por Armstrong y Dretske, se encuentra el problema de la circularidad mencionado por Goodman en su análisis de los contrafactuales<sup>196</sup>: Según él, *A* entonces *B* es verdad si y sólo si, existe un subconjunto apropiado de todas las condiciones de verdad iniciales que, en conjunción con *A* y las *leyes de la naturaleza*, impliquen *B*; y que no exista otro subconjunto de condiciones que de la misma manera impliquen no *B*. Evidentemente, Goodman señala la dificultad de encontrar esas condiciones iniciales, amen de que, en el caso de la justificación de las

---

<sup>192</sup> Dretske (1977), p.262.

<sup>193</sup> Armstrong (1983) v. cap. 4

<sup>194</sup> Dretske (1977), p. 264. *F-ness* → *G-ness*

This is F-----

This must be G

<sup>195</sup> Armstrong (1983), pp. 147-150. Según esta idea, en caso de no haber obstrucciones se trataría de *leyes de acero* (*iron laws*), y en caso de haberlas, serían de *metal* (*steel laws*). Tooley en cambio, consideraría que las leyes de la naturaleza lo son en sentido estricto (sin obstáculos).

<sup>196</sup> Goodman N (1954) *Fact, Fiction and Forecast*, Athlone Press.

leyes de la naturaleza por contrafactuals, resulta que éstos se justifican con aquello mismo que debe apoyar.

Earman pretende resolver los problemas que se han mencionado al introducir el término de *similitud*; esto es: no es verdad que las leyes de la naturaleza sean verdaderas en todos los mundos posibles, sino que lo son en cada uno por grados de similitud<sup>197</sup>. La teoría de Earman se inscribe dentro del segundo gran grupo de concepciones de ley de la naturaleza, las teorías de regularidad. En sentido estricto, este segundo grupo no defiende el concepto de ley de la naturaleza que se ha mencionado hasta ahora. Según los partidarios de esta propuesta, la diferencia entre una regularidad y una ley es que la segunda es una proposición verdadera nomológicamente que no apela a individuos. La idea de *ley* cumple funciones pragmáticas de inducción, predicción u otro tipo. Los representantes más populares de esta idea incluirían a Cartwright<sup>198</sup>, Harré<sup>199</sup>, Popper<sup>200</sup> o van Fraassen<sup>201</sup>. Retomando la discusión inicial, Earman aplica el concepto de similitud para evitar las críticas dirigidas a Armstrong y seguidores, en la creencia de que la tabla de verdad del contrafactual puede ser relativa a diferentes mundos posibles: si A entonces C, es verdad en un mundo  $W_t$  si y sólo si C es verdadero en un mundo que satisface A, más similar a  $W_t$  que cualquier otro mundo que satisficiera A donde C fuese falso<sup>202</sup>. Armstrong mismo contesta en los términos siguientes:

---

<sup>197</sup> Earman J. (1984). *Laws of Nature: The Empiricist Challenge*. En D.M. Armstrong, Bogdan R.J. (ed) D. Reidel Publishing Company, 191- 223.

<sup>198</sup> Cartwright N. (1983) *How the laws of physics lie*. Oxford University Press.

<sup>199</sup> Harré R.(1998) *The powers of nature*. *Philosophy*, 73, 353- 377; (1973) *Surrogates for necessity*. *Mind*, New series, 82(327), 358- 380.

<sup>200</sup> Popper K. (1967). *A revised definition of natural necessity*. *British Journal for the Philosophy of science*, 18: 316- 321.

<sup>201</sup> Van Fraassen B.C. (1989) *Laws and Symmetry*. Clarendon Press.

<sup>202</sup> David Lewis ((1986) *Counterfactuals*. Basil Blackwell) desarrolla también esta idea para los contrafactuals y dice que “el valor de verdad de un condicional contrafactual en un mundo posible dado, dependerá de los valores de verdad que tomen su antecedente y su consecuente, en varios mundos posibles.” (p.1).

“Si añadimos mentalmente *a* a la clase de Fs, y entonces inferimos que es una G, pareciera que hiciésemos una de dos cosas. Una alternativa es que estamos discutiendo del conjunto original de Fs, diciendo que todas son G y concluyendo que esta nueva F es (muy probablemente) una G. Luego, estamos arguyendo inductivamente. (...) Una pregunta entonces, sería saber si un teórico de la regularidad tiene derecho a mantener que la inducción es racional. Yo mantengo que no lo es. La otra alternativa es que ya de antemano estamos asumiendo que *a* cae dentro de la ley. Luego, estamos expandiendo arbitrariamente la ley, ampliando el conjunto de fenómenos para cubrir este nuevo caso. A pesar de lo importante que sean las leyes para nosotros, e incluso si "la lógica de los contrafactuales depende radicalmente del contexto" esta extensión me parece arbitraria y por ende, irracional”<sup>203</sup>.

Dados los problemas con los contrafactuales, y con la definición misma de una “necesidad”, los defensores (realistas) de las leyes de la naturaleza han tomado un camino peligrosamente a medias entre el realismo y las leyes por regularidad. Si bien en un principio Forge reconoce los problemas que enfrentan las tesis de Armstrong: “(...) *La propuesta de Armstrong para las leyes falla en satisfacer lo que llamo “requisito formal” para una teoría tal. Sea como fuere, hemos visto como este problema se originó como consecuencia del deseo de Armstrong por apoyar contrafactuales de leyes sin instanciar*”. Lo que se necesita, dice, es “*una teoría que tome las leyes de la naturaleza como relaciones de necesidad contingente entre los universales, pero que no necesariamente deba suscribirse a aquello que entiende Armstrong por esto*”<sup>204</sup>. En resumen, lo que Forge quiere es la madre de todos los contrafactuales: Si tuviéramos

---

<sup>203</sup> Armstrong D.M.(1984). Replies. En Bogdan R.J. (ed). 225- 269, p. 264- 265.

<sup>204</sup> Forge J. (1999) Explanation, Quantity and Law. Gower, p. 134- 135.

una teoría de Ley Natural tipo Armstrong que pudiese dar cuenta cabal de todos los casos, entonces tendríamos justificado creer en leyes de la naturaleza<sup>205</sup>. De la misma manera, Marc Lange cree que la diferencia entre una ley de la naturaleza y un accidente es: “un evento  $p$  sigue de sus leyes, exactamente cuando  $p$  se mantiene bajo cualquier suposición contrafactual que sea lógicamente consistente con aquellos hechos que sean físicamente necesarios”<sup>206</sup>. El razonamiento es muy similar al de Lewis y requiere que para que se diga que  $p$  es necesaria en el mundo  $W_x$ ,  $p$  debe ser verdadera en *todos* los mundos que tengan las mismas leyes que  $W_x$ . Un accidente no podría cumplir con este requerimiento aunque como Lange mismo reconoce, las leyes bien podrían serlo para casos particulares y no generales. De cualquier manera esta idea no me parece nada mal y Lange la incorpora en el apéndice del artículo:

“Para reconciliar principios (como los propuestos) con violaciones subrepticias de las leyes, debemos revisar dichos principios para que requieran simplemente, que varios condicionales sean suficientemente correctos para los propósitos pretendidos. En disciplinas científicas diferentes, podrían ser relevantes propósitos diferentes. Esto abre la posibilidad de elaborar un concepto de ley para campos científicos determinados según la estabilidad no- nómica de un conjunto para los *propósitos de dicho campo*. (...) una ley de la física podría ser un accidente en ecología, o una ley en cardiología podría ser un accidente en la biología evolucionista”<sup>207</sup>.

---

<sup>205</sup> En Forge (2001) dice: “Ahora estoy convencido por los argumentos de Armstrong y otros autores, de que tal concepto de ley de la naturaleza es necesario si las leyes han de llevar a cabo todos los roles que se les atribuye, tal como apoyar a los contrafactuals.” p. 117.

<sup>206</sup> Lange M (1999). Laws, Counterfactuals, and Degrees of Lawhood. *Philosophy of Science* 66(2): 243-267, p. 247.

<sup>207</sup> Lange (1999), p. 267.

Aunque como ya se ha mencionado, este camino no justifica las leyes de la naturaleza en sentido estricto.

## 5.1 Las leyes naturales en Biología.

Ya se había mencionado anteriormente la crítica de Beatty a este concepto: en biología, la evolución impide que exista una generalización tal que pueda hablarse de *leyes*. En el mismo sentido, Alex Rosenberg dice que la diversidad biológica impide que haya *principios de unificación* a la manera que buscaba el modelo deductivo-nomológico: en la generalización, si  $F \rightarrow G$ , si  $F$  es un término funcional (un gen),  $Gx$  será ya sea un predicado estructural o funcional, con lo que las  $G$  se elegirán, o por una característica fenotípica o por un mecanismo. El problema según Rosenberg, es que no habrá una característica física común en  $F$  dado que sus miembros habrán sido seleccionados por la función que desarrollan (según él, aquellas características que compartan serán intrascendentes dado que las compartirán con elementos ajenos y casi no tomarán parte en la explicación de la función). De la misma manera, la evolución vuelve prácticamente imposible que exista un consenso funcional por lo que, como quiera que se vea, “no existirá un predicado  $Gx$  que esté unido por una ley estricta a  $Fx$ ”<sup>208</sup>. Claro que de lo anterior se desprende que *sí* existen leyes en biología: aquellas de la Teoría de la Selección Natural, culpables de que no haya *más* leyes en este campo. El discurso contra las leyes de la naturaleza se basa, como se desarrollará a

---

<sup>208</sup> Rosenberg A. (2001) Reductionism in a Historical Science. *Philosophy of Science*, 68(2): 135-163, p. 140.

continuación, en el supuesto (diría que trivial) de que los *individuos* no son generalizables, son complejos y son una función de su historia particular.

El padre de la falta de leyes en la naturaleza es J.J.C. Smart<sup>209</sup>. Smart argumenta que mientras que las leyes de la física pueden ser aplicables a todos los mundos posibles y por ende ser universales en tiempo y espacio, en biología, cualquier elemento es inseparable de pertenecer al planeta Tierra y no puede ser considerado como universal. Esto sucede porque en principio, cualquier generalización que se haga sobre un sistema biológico puede falsearse en algún mundo posible, y además, porque la física trabaja con elementos simples y homogéneos: incluso en sistemas microscópicos, la biología no puede trabajar con modelos reducidos e idealizados como la física. De la misma manera, es algo venturoso creer que en algún otro planeta, la historia natural se hubiese presentado de la misma manera incluso si, como parece sensato considerar, los seres vivos de tal mundo estuviesen constituidos por los mismos elementos.

Estos puntos 1) Universalidad; 2) Complejidad; 3) Heterogeneidad; e 4) Historicidad, han sido retomados por los distintos críticos del concepto de leyes en biología. Todas ellas me parecen menores y en especial 1) y 4) son irrelevantes<sup>210</sup>: en un mundo  $W_x$ , es perfectamente posible que se viole alguna *ley* física. Con los avances en la física de sistemas estocásticos e irreversibles<sup>211</sup>, la física también se puede considerar como una ciencia histórica en el sentido que se le aplica a la biología: existe un

---

<sup>209</sup> Smart J.J.C. (1963) *Philosophy and Scientific Realism*. International Library of Philosophy and Scientific Method. Routledge & Kegan Paul.

<sup>210</sup> Otras respuestas interesantes son: Hull D.L. (1974) *Philosophy of biological science*. Prentice Hall. Ruse M (1979) *La filosofía de la biología*. Alianza Universidad. Sober, E. (1994) *From a biological point of view*. Cambridge University Press; Sober, E. (1997) *Two outbreaks of lawlessness in recent philosophy of biology*. *Philosophy of Science* 64, Supplement. *Proceedings of the 1996 Biennial Meetings of the Philosophy of Science Association, Part II*: s458- s467.

<sup>211</sup> V. por ejemplo, Prigogine I. y Stengers I. (1997) *The end of certainty: time, chaos, and the new laws of nature*. Free Press.

principio, un final y los sistemas se encuentran en desarrollo continuo; la diferencia aparentemente, sería únicamente de magnitud: miles de millones de años de evolución contra *algunos* millones de ellos. Uniendo estas dos ideas con Hawking<sup>212</sup>, podríamos incluso aumentar la clase de *mundos posibles* a la de *universos posibles* donde, evidentemente, ninguna de las *leyes* de la física sería verdadera. (En este caso, hablar de *universos posibles* parece una exageración que podría ser refutada con un simple *en el universo actual, la clase de x que habitan el universo conocido, en nuestro universo...* sólo que entonces, ¿por qué las leyes de la biología habrían de mantenerse en *todos los mundos posibles*? O en el mismo sentido ¿por qué las leyes de la biología han de tratar de casos particulares (la célula o el animal tal) en tanto la física se permite clases más amplias? La noción de *mundos posibles* es, por llamarla de alguna manera, paradójica: para defender cierto tipo de realismo (modal, actual o algún otro) hay que basarse en este concepto para defender los contrafactuales que sustenten lo que decimos: esto es, hay que imaginarse que realístamente existen otros mundos donde se cumple lo que decimos y por ello las leyes de la naturaleza son tal, incluso si aceptamos (realístamente) que existen otros mundos donde tal cosa es imposible<sup>213</sup>. Me parece que defender cualquier ley bajo esta postura de *mundos posibles* descarta que ésta sea *universal* y por ende cualquier crítica contra las leyes de la biología en esta línea carece de sentido; incluso, y dado que la necesidad de *mundos posibles* va ligado al uso de contrafactuales, que a su vez va asociado a algún tipo de realismo, resulta al menos paradójico que admitir la existencia de leyes de la naturaleza requiera admitir también que existan mundos donde no existan.

---

<sup>212</sup> Hawking S.W. (1988). A brief history of time: from big bang to black holes. Bantam Books.

<sup>213</sup> Por ejemplo en Lewis (1986) desarrolla lo que llama *realismo modal*.

Dado que la postura de la ley natural (en física y en biología), exige que la observación se repita en el tiempo y el espacio, la noción de *irreversibilidad* de los procesos físicos viene a destruir esa confianza de que lo que es, será<sup>214</sup>. Por eso, sus defensores están prestos a señalar que las tesis sobre la irreversibilidad no son incontrovertibles. Diversos autores<sup>215</sup> consideran que la definición de irreversibilidad es vaga y que además, no tiene contenido empírico. El problema principal, es que si bien nadie duda de la *irreversibilidad* de los fenómenos macroscópicos, el caso no resulta tan claro a nivel microscópico (de partículas o moléculas individuales). De la misma manera, hay un regusto por explotar a Newton para comparar sus *leyes* con las leyes de la termodinámica (como es de esperarse, en particular contra la segunda:  $S_2 - S_1 = \int_1^2 \left( \frac{\partial q}{T} \right)$ ), para demostrar las virtudes epistémicas de las primeras contra las

segundas, o para explotar la definición de *irreversible* y por ejemplo, darse cuenta que: de la tercera ley de Newton  $F = ma$ ,

1)  $m \left( \frac{\partial v}{\partial t} \right) = F(x)$ , donde  $x$  es la posición de la partícula  $x$  de masa  $m$ ,  $v$  es su velocidad en una dirección determinada y  $F$  es la fuerza de  $x$  en tal dirección.

2)  $v = \frac{\partial x}{\partial t}$ , de 1) y 2)

3)  $m \left( \frac{\partial^2 x}{\partial t^2} \right) = Fx$ , donde se ve que la ecuación es *invariable temporalmente*, por tanto reversible ( $-t$  no tiene ningún efecto).

<sup>214</sup> Y eso, sin mencionar siquiera el problema de la inducción.

<sup>215</sup> V. por ejemplo, Earman J. (1987) The problem of irreversibility. PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association, vol 1986, vol. 2, pp. 226-233. Hollinger H.B. y Zenzen M.J. (1982) An interpretation of macroscopic irreversibility within the Newtonian Framework. Philosophy of Science 49(3): 309- 354. Sklar L. (1987) The elusive object of desire. In pursuit of the kinetic equations and the second law. PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association, vol 1986, vol. 2, 209- 225.

Este es un ejemplo muy burdo, pero lo importante es que ese afán por comparar la física con la biología (o más bien, de reducir la biología a la física), sólo logra generar dos problemas graves para las *leyes* de la física: por una parte, criticar la *irreversibilidad* porque no parece tan clara a nivel microscópico, es aceptar que cualquier *ley de la naturaleza macroscópica* es irreversible y por ende no es *atemporal*. Entonces, ¿por qué la *ley de la gravedad* es tal si no se cumplió en los primeros instantes del universo, ni se mantendrá en los últimos y es del todo inaplicable en ciertas circunstancias (por ejemplo, los agujeros negros o como diría Cartwright en el caso que el cuerpo sea masivo y con carga (eléctrica))? Es por ello que considero que los criterios de universalidad e historicidad son bastante endeble: o se utilizan para descartar el concepto de leyes en general, o las leyes de la biología lo son tanto como la física. (Una crítica podría decirse *menor* es que, como pasaba con Kant, con los positivistas, y sobre todo, con la presuntamente superada concepción sintáctica, las leyes de Newton todavía son el estándar de la *ciencia buena*.)

Las objeciones 2) y 3) complejidad y heterogeneidad respectivamente, tampoco salen bien libradas frente a la física contemporánea. Es innegable es que en los últimos años los procesos físicos han ganado una complejidad comparable a la que se atribuye a las entidades biológicas, algo que es sabido y asumido por los filósofos de la ciencia: justamente por eso, las leyes representan casos ideales. El problema aquí, es hasta que punto los sistemas físicos se pueden dividir de manera que sus partes sigan siendo significativas y el argumento que defiende que lo mismo no pase en biología. Desde un punto de vista semántico la diferencia debería ser inexistente: ¿por qué un conjunto de poleas sí es un buen modelo y una colonia de células en un matraz no lo es? Ambos casos tratan de teorías ideales que no buscan imitar a la naturaleza sino estudiar y

comprender sus partes. De la misma manera, nadie niega que el universo (en que vivimos) tuvo un principio y muy seguramente tendrá un final sea el que sea. Al igual que la evolución biológica, el universo se ha confeccionado sobre la base de toda una serie de accidentes que quizá se hubiesen mantenido dentro de ciertos límites por la suposición de que, en los primeros instantes tras el big bang, se hayan sentado de alguna manera las leyes básicas de la física, responsables en última instancia de la evolución cósmica<sup>216</sup>. Lo importante aquí, es que esas leyes básicas de la física serían iguales a las leyes fundamentales de la biología (intuitivamente aquello que relacionamos con la Selección Natural) y cualquier otra, tendría un carácter particular o por llamarlo de alguna manera, de segundo orden. La pregunta sería entonces: ¿por qué las leyes de la física de segundo orden serían leyes propiamente dichas y las biológicas no? El universo también es una entidad en desarrollo por lo que es perfectamente factible considerar que lo que es hoy, quizá no lo sea en el futuro: la gravedad se podría argumentar, es una ley universal por que pase lo que pase con el universo, se podría predecir cómo dicho cambio afectará la atracción entre los cuerpos. Sólo que si esto es así, ¿porque las leyes de la biología relacionadas con la selección de las especies no son igualmente universales (¿Qué importa si los extraterrestres respiran bromo en lugar de oxígeno, qué acaso esto no fue resultado de la selección natural?) ¿Por qué se asume que los cambios en la Tierra bien podrían cambiar la selección natural a algo completamente diferente pero que la gravedad se mantendrá hasta el fin de los tiempos? La respuesta habitual es que los procesos físicos de segundo orden son menos heterogéneos y complejos que los biológicos. Como esto no es realmente cierto, a mi parecer, tal cosa no es resultado de una suerte de tipo natural sino por una tipificación

---

<sup>216</sup> Éstas podrían incluir aquello que conocemos como leyes de la termodinámica, quizá algunas leyes de Newton, y (muy) poco más. De hecho, al decir “aquello que conocemos como...” asumo que si bien esas leyes fundamentales podrían estar asociadas a los fenómenos descritos por las leyes que menciono, éstas no tienen porque ser correctas y bien podrían, como sugieren Cartwright o Harré, mostrar únicamente poderes o capacidades.

construida. Es por cultura simplemente, que es permisible reducir un fenómeno físico a ejemplos inaplicables a la vida real en tanto que la biología deba estudiarse dentro de su contexto natural. Que el reloj de péndulo de Giere entre dentro de la ley tal, así sólo se pueda hablar de un aire de familia, pero que Schaffner hable de las múltiples teorías del operón o que Smart se muestre preocupado por la filogenia terrestre, no tiene sentido fuera de este contexto social.

## Conclusión

Esta sección comenzó por la intención de Forge por justificar la explicación causal sobre la base del concepto de leyes de la naturaleza. Forge, un realista, pretendía así evitar el problema de asumir que una ley cumple únicamente funciones de adecuación empírica. Como se vio, el concepto de *leyes de la naturaleza* es bastante controvertido, y las estrategias que se han utilizado para justificarlo están más cerca del instrumentalismo que del realismo que defiende Forge. El problema de las leyes de la naturaleza se circunscribe a su vez en problemas igualmente serios que tienen que ver con la existencia de universales irreducibles y contingentes, la justificación de contrafactuales, la inducción y la explicación. El análisis de ley nos llevó a considerarlas dentro del ámbito de la biología. Existe una corriente que considera que no existe tal cosa como una ley de la biología, motivada por una parte, por la pretensión de reducir la biología a la física y/o la química, o bien por creer que los sistemas biológicos son más complejos y heterogéneos que los físicos, además de estar sometidos a la “presión de la historia”. Pues la física también.

La estrategia detrás de la defensa de las leyes en biología llevó a demostrar que existen “generalizaciones universales, ciertas y que poseen un rango de explicación amplio y poder explicativo” (lo que se asocia bajo el concepto de *ley*), en este campo, pero que ello bien podría ser únicamente en lo que se llamó *ley fundamental* (la selección natural). En física, también existe una (o quizá un grupo reducido de) *ley fundamental* (aquella(s) que controla la evolución cósmica), y el resto de *leyes* son tan poco universales, homogéneas y simples como su equivalente biológico. Es por ello, que si bien el concepto de ley cumple funciones epistémicas importantes como predicción o explicación, la evidencia apunta a que, o no existe tal cosa como una *ley de la naturaleza*, o como sugieren diversos autores, el concepto de ley debe dejar de considerarse como universal y atemporal para ajustarlo al carácter cambiante de la naturaleza. Ya desde Hume se pensaba que las leyes tenían un carácter psicológico importante. Que respondían a la necesidad del ser humano por organizar el conocimiento de manera que le fuese más fácil aprehenderlo. Desde entonces, los filósofos han tratado de demostrar que existe algo inmanente en la naturaleza que es lo que se asocia bajo el concepto de ley. Si bien no hay duda de que efectivamente existen ciertas regularidades, éstas no han podido ser descritas de manera que efectivamente, su descripción se aplique con precisión a todos los casos correspondientes. Es por ello, que personalmente me parece que las leyes, más que describir procesos o definir conceptos, muestran, como en Cartwright<sup>217</sup> o Harré<sup>218</sup>, la *tendencia de acción* de los fenómenos naturales.

En su análisis de las *leyes de la naturaleza* Dretske examina la noción de ley y concluye que en realidad, éstas no tratan la descripción de un fenómeno sino que hablan

---

<sup>217</sup> Cartwright N. (1989) *Nature's capacities and their measurements*. Oxford University Press.

<sup>218</sup> Harré R y Madden E.H. (1975) *Causal powers. A theory of natural necessity*. Basil Blackwell.

de propiedades. Las leyes de la gravedad o la entropía, hablan de una propiedad, o de un poder, o de una capacidad de la naturaleza. Cartwright o Harré retoman esta idea para atacar la noción de ley universal y proponer que, o bien son particulares, o necesitan de cláusulas *ceteris paribus*: si el problema con los contrafactuales es la difícil cuestión de los *mundos posibles* o su tabla de verdad, para las *ceteris paribus* es aquello de “todo lo demás siendo igual”<sup>219</sup>. Según éstos, y otros autores<sup>220</sup> todas las leyes son en realidad *ceteris paribus*. Según la concepción de Cartwright, todas las leyes presentan excepciones y por eso hay que utilizar las cláusulas *ceteris paribus* (CCP) con el fin de eliminar aquellos elementos que no tienen una relación causal con el fenómeno que describe la ley, o que aún en caso de tener alguna relación, no sea “teóricamente relevante”. Esta idea es compartida en términos generales por Harré y por seguidores de la concepción semántica como Suppes para quien evidentemente, las teorías ideales deben asumir que el resto de factores son irrelevantes. Para autores tales como Earman<sup>221</sup>, Woodward<sup>222</sup> o Mitchell<sup>223</sup>, las cláusulas *ceteris paribus* son de hecho, una “traición” al concepto mismo de ley dado que en: “*ceteris paribus*  $A \rightarrow B$ ” lo que se dice es: “Si A entonces B, o quizá no”. A esto le llaman el problema de la *vacuidad* que dice que, además de no ser leyes, las CCP no dicen nada y por lo mismo no pueden ser probadas (no describen nada). Según Earman, la solución pasa, ya sea por proveer a las CCP de una tabla de verdad (casi parece sarcasmo, ¿cómo podría ser si no dicen *nada*?), no darles valor de verdad pero demostrar que no son vacuas, o demostrar que las *ceteris paribus* son parte normal de la metodología científica. Los defensores de CCP han

---

<sup>219</sup> O peor aún, “other things being right” Cartwright N. (1983), p. 45.

<sup>220</sup> V. por ejemplo Lipton P. (1999) All else being equal. *Philosophy* 74: 1555-168; Fodor J.A. (1991) You can fool some of the people all the time, everything else being equal; hedged laws and psychological explanations. *Mind* 100: 19- 34; Giere (1988); Nagel (1961) o Lakatos (1968).

<sup>221</sup> Earman J. y Roberts J. (1999). *Ceteris Paribus*, There is no problem of provisos. *Synthese* 118: 439-478.

<sup>222</sup> Woodward J. (2002). There is no such thing as a *Ceteris Paribus* law. *Erkenntnis* 57: 303- 328.

<sup>223</sup> Mitchell S. (2002). *Ceteris Paribus*- An inadequate representation for biological consistency. *Erkenntnis* 57: 329- 350.

propuesto varias soluciones<sup>224</sup>, aunque en general, las propuestas buscan demostrar que las CCP sí hablan de regularidades, ya sea como en Cartwright, al demostrar como las leyes “fundamentales” llevan implícito ser CCP, o como en Fodor, Lange, Pietroski o Spohn, al proponer condiciones en que las CCP puedan estar sometidas a comprobación o demostrar que forman parte de las presunciones básicas de cualquier (método) científico (Spohn o Lange). En el fondo, el asunto de nueva cuenta trae a colación, por una parte, la visión reduccionista de la ciencia donde sólo las leyes de la física son tales (Earman o Mitchell por ejemplo), o la necesidad de justificar una postura realista fuerte: Suppes, Suppe o Giere no son realistas estrictos y los tres utilizan contrafactuales o cláusulas *ceteris paribus*. Así que volvemos al punto de partida, las teorías son conjuntos de modelos *idealizados*, lo que pasaría si y sólo si participaran dos o tres factores en un fenómeno determinado, si y sólo si se tratara de sistemas aislados, si y sólo si estuviese justificado creer que el futuro será igual que el pasado, si y sólo si,... Las teorías tendrán un vínculo entre este modelo ideal y los datos empíricos que, necesariamente ha de ser *ceteris paribus*; la opción contraria es creer que la teoría se ajustará puntualmente a los datos lo cual no ha sido demostrado nunca.

---

<sup>224</sup> V. por ejemplo, Lange M. (2002). Who’s afraid of *ceteris paribus* laws? Or: how I learned to stop worrying and love them. *Erkenntnis* 57(3): 407- 423; Spohn W. (2002) Laws, *ceteris paribus* conditions, and the dynamics of belief. *Erkenntnis* 57(3): 373-394; Pietroski P y Rey G. (1995) When other things aren’t equal: saving *ceteris paribus* laws from vacuity. *The British Journal for the Philosophy of Science*. 46(1): 81- 110; Fodor J.A. (1991).

## Capítulo 3. La Propuesta

El capítulo anterior se propuso explicar la Concepción Semántica de la Teoría. Dicha concepción surgió por el interés de dotar de “rigor axiomático” a las teorías científicas y desde sus inicios se especializó en axiomatizar aquellas propias de la física. En años recientes, la CS aumentó su rango e incorporó “teorías de la biología” aunque éstas han sido, principalmente, las asociadas a las teorías de la evolución. Además de éstas, la reciente popularidad de proyectos de investigación tales como la secuenciación del genoma humano o la polémica detrás de la clonación, han despertado el interés por axiomatizar un conjunto de teorías agrupadas popularmente bajo la clase “teoría de la biología molecular”. Dada la riqueza teórica y conceptual de las investigaciones asociadas a la “teoría de la biología molecular”, la CS ha desarrollado nuevas herramientas que le permitan aprehender teorías poco afines a los campos de la física o de la química. Dado que la teoría de modelos es una herramienta matemática y muchos aspectos de la biología son de difícil matematización, el concepto de *modelo* ha dejado de estar asociado a la teoría de Tarski y ha venido a tomar su connotación más popular de “simplificación” o “esquematización” de un fenómeno. Así pues, más que hablar del conjunto de axiomas, el *modelo* ha pasado a tener multitud de significados que no guardan relación alguna con la CS y que van desde su empleo como “modelo descriptivo” (el nematodo *C. elegans* como *modelo* para la investigación genética o neurológica<sup>225</sup>), “modelo representativo” (el *modelo* de alambres y bolas de plástico que utilizaron Watson y Crick para descubrir la configuración espacial del ADN), como el

---

<sup>225</sup> Ankeny R.A. (2000). Fashioning descriptive models in biology: of worms and wiring diagrams. *Philosophy of Science*, vol. 67, supplement. Proceedings of the 1998 Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association. Part II: s260-s272.

conjunto de estructuras físicas construidas según un procedimiento ( Griesemer<sup>226</sup>), como la serie de pasos en un proyecto de investigación (Downes<sup>227</sup>), o como una teoría científica especializada (como la teoría del operón de lactosa en la *E. coli* K12), etc. Esta riqueza en lo que puede ser un *modelo* ha llevado a algunos críticos a considerar que no existe tal cosa como una “concepción semántica”<sup>228</sup>. Detrás de ella se escondería en realidad una preocupación por estudiar el desarrollo de los programas de investigación, más que por examinar qué es una teoría científica. Según esta crítica, cada uno de los ejemplos mencionados anteriormente hablaría sobre un programa de investigación particular que giraría entorno a aquello que intuitivamente se asocia a la teoría, pero cuyo objetivo no se centra en estudiar ésta sino en la manera en que se utiliza para generar el conocimiento. Incluso para aquellos cuyo objetivo es explícitamente estudiar la teoría dentro de la concepción semántica, como Schaffner o Beatty, el término *modelo* toma tal libertad que se vuelve prácticamente irrelevante lo que tengan que decir sobre la teoría: según estos autores, cada científico seguiría una teoría propia dentro de un campo determinado relacionada de alguna manera con aquellas que desarrollan sus colegas. En inmunología por ejemplo, la TSC sería únicamente aquello que desarrollaron Burnet, Lederberg y Talmage, en tanto que Bretscher, Cohn, Lafferty, Cunningham, Zinkernagel y demás autores, en lugar de *incorporar* nuevas proposiciones o modificaciones que la perfeccionasen, simplemente desarrollaron teorías diferentes afines de alguna manera a la primera. Aceptar esta visión de lo que es una teoría, es convertir en trivial todo el trabajo filosófico sobre la teoría: problemas tales como reducción, justificación, o cambio teórico, por nombrar algunos, carecerían de sentido ya que de entre la multitud de teorías diferentes que explican un mismo fenómeno, no existiría alguna que redujese la del operón de lactosa

---

<sup>226</sup> Ver capítulo anterior sección 4.3, Griesemer J.R. (1990)

<sup>227</sup> Ver capítulo anterior sección 4.3 Downes S.M. (1992).

<sup>228</sup> Por ejemplo Downes S.M.(1992).

de *E. coli* a la teoría general del operón ya que según estos autores, la meta teoría del operón sería poco fiel a la riqueza de los seres vivos y a ese sin fin de herramientas que forjó la evolución.

En este capítulo se estudiará las teorías en inmunología según un nuevo concepto de teoría que tomará algunos de los elementos de la CS pero que no pretende estar circunscrito a ella. Para ello, primero que nada habrá que dar respuesta a los problemas que enfrenta la CS en el campo de la biología y proponer cambios que permitan no caer tampoco, en los problemas que aquejan a los distintos miembros de la familia semántica. El capítulo presente estará dividido en dos partes. La primera de ellas dará respuesta a los problemas que enfrenta la CS y propondrá los cambios pertinentes. En la segunda, se presentará la nueva versión de teoría.

### 3.1 La Concepción Semántica en Biología

Antes de hacer cualquier propuesta para el estudio de las teorías en biología, habría que precisar que los términos *teoría* y *modelo* tienen dos significados diferentes que se utilizan indistintamente dentro de la literatura filosófica contemporánea.

Como ya se mencionó anteriormente, *modelo* es utilizado ya sea como sinónimo de representación, o bien como el de conjunto de axiomas (“o” utilizado en su significado de exclusión: uno u otro pero no los dos). En la primera definición, que llamaremos *coloquial*, se presupone que dicha representación no es exacta, ni necesariamente verdadera y lo que busca justamente, es mostrar una versión simplificada que facilite el estudio y la comprensión de alguna cosa. Por otra parte,

dentro de la Teoría de Modelos, un modelo es aquella interpretación que vuelve verdadera cierta proposición. En la mayoría de las versiones de la CS, se asume que de corresponder, la teoría describe a la naturaleza tal cual es así sea con la ayuda de cláusulas *ceteris paribus* o el apoyo de argumentos contrafactuales. Aquí, el modelo idealizado se toma como verdadero si se cumplen las condiciones, en tanto que en la connotación coloquial, idealizado toma el significado de cierto en algún grado (bajo). Estos dos significados son utilizados de manera indistinta en la literatura semántica y es por esta confusión que autores como Giere pueden decir que el término *modelo* tiene al mismo tiempo un significado matemático como en la TM, un significado sociológico ya que también lo define como “entidades socialmente construidas”, y una connotación cognitiva ya que el modelo también es una “representación mental”<sup>229</sup>. El problema es que si bien el término *modelo* es parte esencial de la CS, su significado anterior se ha transformado para definir algo más: el término *modelo* continúa haciendo referencia a una representación simplificada o idealizada de un fenómeno natural, pero su lenguaje ha dejado de ser el de las matemáticas para convertirse en cualquiera, incluso no lingüístico, que permita describir el fenómeno en cuestión. Por ejemplo, en Akeny (2000) el nematodo *C. elegans* utilizado para la investigación en neurobiología, es un *modelo* similar al de la TM porque: “*C. elegans* como un organismo ejemplar (model organism), es una entidad abstracta e idealizada (...) que provee de un armazón para hacerse preguntas explicativas y servir en última instancia, como un prototipo para comprender organismos más complejos”<sup>230</sup>. En resumen, se habla de *modelo* insinuando su significado formal pero se utiliza en el sentido coloquial para describir técnicas cognitivas o de investigación, o para enumerar los puntos de un proyecto de investigación.

---

<sup>229</sup> En Giere (1998).

<sup>230</sup> Akeny R.A.(2000) p. s267.

De la misma manera, el término *teoría* también es utilizado con dos significados diferentes. En el desarrollo original de la CS, una teoría es un conjunto de modelos. La pretensión en este sentido, era la de desarrollar herramientas teóricas que permitiesen comprender con precisión lo que decía la teoría científica. Por otra parte, lo que llamaremos *teoría científica* y que es aquello que estudia y aplica la comunidad científica, no tiene nada que ver con la teoría de modelos y quizá se relacione de alguna manera con aquella pretensión de la CS de *mostrar la manera en que los científicos construyen las teorías*. Una teoría científica es en cierto sentido, la culminación y la guía del proyecto de investigación. Se trata del conjunto de creencias, conocimientos, tradiciones y técnicas experimentales (entre otros elementos) que utiliza una comunidad científica determinada con el fin de saber algo sobre la naturaleza. Muchas veces, la teoría no está expresada de manera que los miembros de una misma comunidad científica estén de acuerdo en sus proposiciones, los términos son vagos y adquieren diferentes significados a lo largo del desarrollo histórico de la teoría<sup>231</sup>. A pesar de que el significado de teoría según la CS y de teoría científica como se ha expuesto, no significan lo mismo, filósofos como Kitcher o Schaffner<sup>232</sup> utilizan indistintamente ambas connotaciones, de manera que, cuando hablan de *teoría* pretenden hacer creer que la utilizan como una herramienta formal que busca la precisión de los términos de manera que se pueda comprender mejor qué es una teoría científica (qué elementos la componen, cómo se relacionan, etc.), pero lo que hacen en realidad, es describir la actividad asociada a ella. Es de esta situación, o de esta inclusión de los términos, que surgen los programas de investigación o las teorías de rango medio, herramientas que

---

<sup>231</sup> En este sentido, se podría incluso decir que la axiomatización teórica sólo puede ser *sincrónica* (tal y como era expresada en un momento puntual o bien, una vez que la teoría ha sido abandonada y sus términos dejan de sufrir modificaciones)

<sup>232</sup> Recordar los “Programas de Investigación” de Kitcher o “Las teorías Sobrelapadas” de Schaffner, en las secciones 4.1 y 3.1 respectivamente, del capítulo anterior.

ilustran bien o mal la práctica científica pero que no son fieles al espíritu pretendido de la CS<sup>233</sup>. Ya se vio en el capítulo anterior cómo los “Programas de Investigación” de Kitcher hablan de muchas cosas relacionadas con la teoría pero no hablan sobre ella. De la misma manera, Schaffner encuentra una diversidad tal en la práctica científica que cree encontrar una teoría por cada proyecto de investigación.

La conclusión evidente de lo anterior, es que la misma *concepción semántica* se utiliza indistintamente con dos significados: el postulado original de la CS donde  $T = \langle C, I \rangle$ <sup>234</sup> dice que la teoría es un conjunto de modelos que une una serie de axiomas con los resultados empíricos. Su pretensión sería volver explícito de qué habla una teoría (científica) y qué elementos toma en consideración. Tiene un sentido que llamaremos *metateórico*. Por otra parte, conforme se han desarrollado concepciones más sociales de la ciencia y se ha vuelto más patente la importancia de los recursos cognitivos en su desarrollo, los postulados originales de la CS han perdido el favor de muchos filósofos quienes ven en esta idea un rigor inaceptable para la diversidad que le atribuyen a la práctica científica. Quizá por ello, dentro de la misma CS se hayan desarrollado versiones donde toman mayor valor los recursos cognitivos y de representación utilizados en la práctica científica (modelos en el sentido de sistemas idealizados y simplificados, en la idea de esquemas, o maquetas,...) que la *teorización* previa y posterior que se llevó a cabo. Sería como las *teorías* arquitectónicas de Gaudí: ni una sola ecuación matemática, tan solo *modelos* a partir de pesos y poleas que le permitían diseñar las estructuras. De la misma manera, los científicos actuales jamás pensarían en aquellos términos arcaicos de lógica matemática o el razonamiento deductivo, sino que

---

<sup>233</sup> Hago notar que este no es un problema exclusivo de los seguidores de la CS dado que Kitcher no se cuenta entre ellos. Si bien Kitcher es crítico a la CS, desde su postura filosófica también mezcla los dos significados de teoría que se han expuesto.

<sup>234</sup>  $C$  es el conjunto de todas las entidades que satisfacen los axiomas de la teoría e  $I$  es el conjunto de modelos pretendidos.

simplemente se dedicarían esquematizar de alguna manera sus ideas para luego *forzar* o *buscar* los datos experimentales que corroborasen su intuición. En este sentido, lo que primaría sería la descripción del fenómeno y su éxito predictivo, con lo que en la segunda acepción de la CS, la teoría científica no se construiría sobre la base de la axiomatización, sino a través de la modelización en el sentido coloquial del término<sup>235</sup>, decisiones pragmáticas, el experimentalismo<sup>236</sup>, la negociación social o la representación cognitiva, entre otros<sup>237</sup>.

Así pues, volvemos al punto de inicio: ¿Qué es una teoría en este campo? ¿Qué tipo de modelos es válido dentro de la CS? ¿Cómo puede un modelo según la Teoría de Modelos aplicarse a la biología? ¿Qué significa estudiar las teorías tal como las aprehenden los científicos? A continuación se buscará respuesta a estas preguntas y se propondrá una versión de teoría que resuelva las críticas mencionadas hasta ahora. Pero para ello, primero habrá que aclarar el vocabulario que se utilizará a continuación y que pretende evitar las confusiones que se mencionaron en la sección precedente.

1. Axiomatización: La axiomatización es un método para especificar el contenido de una teoría, donde, a partir de un conjunto de axiomas, se puede derivar (deductivamente) el resto del contenido de la teoría. La axiomatización no va necesariamente ligada a la formalización.
2. Modelo: Dentro del contexto de la CS, si  $S$  es una proposición cualquiera, y  $Y$  es aquella interpretación que hace que  $S$  sea verdadera, entonces se dice que  $Y$

---

<sup>235</sup> Por ejemplo, los modelos intermedios de Morrison que se encuentran entre la práctica y la teoría. Morrison M. (2000) *Unifying Scientific Theories: Physical concepts and mathematical structure*. Cambridge University Press.

<sup>236</sup> Por ejemplo, el experimento con vida propia de Hacking.

<sup>237</sup> En este grupo se encontrarían Giere (1999) *Science without laws of Nature*. The University of Chicago Press, Schaffner (1999), Downes (1992) o Griesemer (1991).

es un *modelo* de *S*: (*Y* sat *S*). A partir de este momento, se reservará el símbolo **M** para esta connotación del *modelo*. Por otra parte, a lo largo del texto se reservará el término *modelo científico*<sup>238</sup> (**M\***) para referirse al conjunto de pasos (químicos, mecánicos, celulares,...) que explican un fenómeno según (algunas) teorías en biología (por ejemplo, todas las que se han expuesto en el primer capítulo de este trabajo). En este sentido, un modelo pretende dar cuenta de una parte de un fenómeno y para ello recurre a describir los pasos (el mecanismo) que se deben llevar a cabo para que, por ejemplo, la célula se convierta en un clon, el ADN se replique o para que un grupo de neuronas almacene cierta información. Un modelo en este sentido puede fungir, o bien como una hipótesis, el mecanismo planteado no se ha corroborado de ninguna manera, o bien haberse construido a partir de los datos empíricos.

3. Teoría: Centro del contexto de la concepción semántica, una *teoría* es un conjunto de modelos donde  $T = \langle C, I \rangle$ ; **C** es el conjunto de todas las entidades que satisfacen los axiomas e **I** es el conjunto de modelos pretendidos. De aquí, **T** será cierta si y sólo si **I** está incluido en **C** ( $I \subseteq C$ ). A lo largo de este capítulo no se utilizará esta concepción de teoría, y se preferirá el término de teoría científica (**T\***) definida como el conjunto de recursos materiales, sociales y cognitivos que permiten aprehender una parte de la naturaleza; dicha definición será temporal dado que el presente capítulo busca justamente, encontrar tal definición. Dado que la pretensión actual de la CS es justamente

---

<sup>238</sup> Este término también lo utiliza Bailer- Jones D.M. (2003) When scientific models represent. *International Studies in the Philosophy of Science*. 17(1), pp.59-74, p.61. En este caso, Bailer- Jones lo define como: “un modelo científico, es una descripción interpretativa de un fenómeno (objeto o proceso) que facilita el acceso tanto perceptual como intelectual al fenómeno”. A pesar de que la autora no lo deja claro, bien podría tratarse de otra connotación de modelo dentro de la CS ya que su argumentación sigue muy de cerca las aportaciones de Giere (sobre todo las de Giere 1999).

encontrar el vínculo entre  $T$  y  $T^*$  ( $T^* \subset I$ ?) habrá que tener cuidado de no confundir  $T^*$  con aquello que se asocia al *proyecto de investigación*.

4. Por último, se llamará *esquema* a aquellas herramientas cognitivas (tablas, dibujos, gráficas,...) que facilitan la comprensión ya sea de  $T^*$  o de  $M^*$ .

### 3.2 La Propuesta

Intuitivamente todos sabemos que una teoría científica es un intento por describir de alguna manera un fenómeno natural particular. Así pues, cuando nos preguntamos en filosofía qué es una teoría científica, no nos interesa su definición *de diccionario* sino que lo que realmente queremos saber, es cómo es posible que semejante apuesta rinda frutos; esto es, cómo es posible que seamos capaces de crear una herramienta tal que no tan sólo nos permita describir con cierto grado de precisión un fenómeno determinado, sino que además, nos permita aprehenderlo de tal manera que podamos predecir y manipular su funcionamiento. Algunos dirían que es porque la teoría nos descubre las leyes de la naturaleza, otros que una teoría es el conjunto de todas las proposiciones verdaderas relativas a un fenómeno, en tanto que otros más podrían decir que es porque la teoría refleja la manera en que piensan los científicos. A pesar de sus diferencias, estas respuestas indican que el tema que nos interesa tiene que ver con la estructura de la teoría, en explicarnos cómo es posible que ésta nos diga algo del mundo.

He aquí el problema: al responder qué es una teoría científica, no queremos saber únicamente qué es, intuitivamente ya lo sabemos, sino qué tiene de especial que nos permite generar conocimiento. En lo relativo al campo de la biología, me parece que

la CS es del todo inadecuada para dar respuesta a esta pregunta: decir que una teoría biológica es un conjunto de modelos no explica porque ésta hace su trabajo, simplemente nos dice que *ceteris paribus* este sistema idealizado se asemeja de alguna manera al fenómeno natural que pretende describir; *cómo* o *por qué* no son preguntas pertinentes. Ahora que bien podríamos preguntarnos si estas cuestiones son un problema válido para la pregunta general *¿Qué es una teoría científica?* o si basta con decir que una teoría es tal y tal y añadir: si este objeto (este conjunto de modelos, este esquema deductivo,...) tiene éxito predictivo y nos permite de alguna manera manipular el sistema que describe, entonces es una teoría. Si bien estoy de acuerdo en que la CS es una herramienta muy útil para analizar los elementos formales de una teoría, definir términos teóricos e incluso para resaltar factores importantes que pudiese pasar por alto la comunidad científica (entre muchas otras virtudes), la CS es incapaz de ayudarnos a responder preguntas epistemológicas primordiales relativas a la teoría: *¿cómo es posible que un gel nos diga algo relevante (la relación de la teoría con el experimento)? ¿Qué es realmente un gene (uso polisémico de los términos teóricos), o ¿cómo es posible que conceptos abstractos como *evolución* o *propio* sean los motores detrás del desarrollo teórico?*

El problema principal queda bien representado en la siguiente cita de Paul Churchland<sup>239</sup>:

*“Encuentro extraño que se nos pida, en este momento del debate, suscribir una visión de la teoría que no tiene absolutamente nada que ver con la pregunta de cómo puede un sistema físico real comprender representaciones*

---

<sup>239</sup> Churchland P.M (1990). On the Nature of Theories: A Neurocomputational Approach. En Scientific Theories. Savage W.C. (ed) Minnesota Studies in the Philosophy of Science, XIV. University of Minnesota Press, pp. 59- 101, p. 63.

*del mundo, y cómo puede éste ejecutar operaciones sobre estas representaciones, con una autoridad tal, que nos permita aprender. Al menos de una manera prima facie, la concepción semántica lleva la Teoría todavía más adentro del Paraíso Platónico y más lejos de los bullentes cerebros que las utilizan, de lo que hacía la visión donde la Teoría es un conjunto de enunciados”.*

Con ciertas libertades, el problema que menciona Churchland es que, a pesar de sus virtudes, la CS es incapaz de dar cuenta de la actividad científica y su preocupación por la estructura de la Teoría es una cuestión técnica que aporta poco para comprender las características más importantes de la práctica científica: ¿Por qué está justificado el conocimiento que genera? ¿Cómo es posible que una construcción abstracta permita la asimilación del mundo? ¿Cómo construye el ser humano éstas representaciones del mundo? Además del problema de la generación de la Teoría dentro de la cabeza del investigador (desde un punto de vista cognitivo), la CS tampoco es capaz de reflejar su desarrollo fuera de ella, en la práctica diaria, en su relación con la práctica experimental y cómo llega ésta a construir representaciones de la naturaleza. Es en este sentido, que la propuesta presente busca representar la teoría como un proceso en que tienen gran importancia la generación de conceptos, la interpretación de los datos, la forma en que se pretende dar cuenta de la naturaleza y la historia de la teoría como tal.

Es indiscutible que dar una respuesta al problema de *qué es una teoría científica* en los términos descritos requerirá de un trabajo multidisciplinario donde se encuentren aportaciones formales, sociales y cognitivas entre otras. Si bien dicho programa

requerirá de un gran esfuerzo, a continuación se desarrollará una propuesta donde se destacarán tres elementos fundamentales que creo debe contemplar todo intento por aprehender la teoría en biología; estos son: la visión del mundo, la historia y el vocabulario. Estos tres elementos se encuentran estrechamente ligados y son clave para comprender las características de la teoría en biología.

### 3.2.1 La Visión del mundo

En la sección anterior se dijo que intuitivamente, una teoría es un objeto que pretende dar cuenta de una parte de la naturaleza. Al tratar de describir dicho objeto, la mayoría de las versiones habla de proposiciones, leyes o axiomas y su relación con los datos experimentales. Estos trabajos siguen la visión *idealizada* de la práctica científica donde ésta se desprende en la medida de lo posible de toda subjetividad y se limita a describir la naturaleza tal cual la percibe ya sea por medio de los sentidos o según le indican sus aparatos. En esta visión, los hombres y mujeres que generan el conocimiento reportan con cierta precisión estadística los datos experimentales y los organizan de manera que, o bien se ajusten a una teoría ya existente, o bien presenten una nueva dado que esos mismos datos les señalan que la versión anterior es inadecuada. Esta visión pasa por alto dos hechos importantes: por una parte, que los datos empíricos no dicen nada sin un marco de referencia adecuado, y por otra, que esos hombres y mujeres no tienen metido en la cabeza *todo* lo que dice la teoría que pretenden apoyar o refutar. Pasa por alto que por increíble que parezca, es más probable encontrar explícitamente lo que dice una teoría en un texto de filosofía que en una publicación *científica*. Ahora que si bien no son conscientes *todo el tiempo* de los postulados de sus teorías, lo que sí tienen claro es la interpretación del mundo que buscan defender. Burnet dice que desarrolló la TSC

bajo los valores que personalmente consideraba *científicos*<sup>240</sup>, si bien la TSC según esta expuesta en su propio libro encuentra contradicciones, en ningún momento descuida la pretensión de atacar la concepción química de la inmunología, defender una visión más *biológica* del fenómeno según aquellos valores que (personalmente) consideraba propios de la ciencia, y demostrar que el sistema inmune era el mecanismo evolutivo por excelencia: la manera en que el organismo se identificaba para defenderse de los demás. Aquí se podría tomar la postura de creer que los datos son ciegos a la manipulación del ser humano, que pase lo que pase, existe una realidad ahí fuera que no puede ser interpretada con absoluta libertad sino dentro de los límites que marca la propia naturaleza. Es verdad que por más imaginación que se le ponga, un péndulo siempre será esencialmente lo mismo y una célula estará constituida de la misma manera, pero la ciencia no busca simplemente describir hechos desnudos sino interpretarlos dentro de un marco que les dé sentido. Así pues, si bien no se puede describir un fenómeno *natural* con características que no tiene, sí se puede interpretar dicho fenómeno dentro de una multitud de marcos de referencia. La inmunología contemporánea es un ejemplo perfecto: si bien nadie discute el accionar de las células, el debate se centra en si la pretensión del sistema inmune es reconocer al individuo<sup>241</sup>, identificar el peligro<sup>242</sup>, crear un equilibrio dinámico con el universo<sup>243</sup> o preservar al *homúnculo inmunológico*<sup>244</sup>, por nombrar tan sólo cuatro interpretaciones. Cada una de estas versiones mantiene muchos elementos en común pero aprehende y explica de manera distinta la (misma) evidencia empírica. Considerar este factor, que sin duda

---

<sup>240</sup> Ver primer capítulo.

<sup>241</sup> Burnet.

<sup>242</sup> Matzinger.

<sup>243</sup> Jerne.

<sup>244</sup> Raz I., Elias D., Avron A., Tamir M., Metzger M., Cohen I.R. (2001).  $\beta$ -cell function in new-onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): A randomized, double-blind, phase II trial. *The Lancet* 358: 1749-1753. Según Irún Cohen, el sistema inmune contiene una alta proporción de linfocitos que reconocen un conjunto de determinantes propios "esenciales": dicho conjunto es el homúnculo inmunológico, y el sistema inmune es una entidad cognitiva cuya función es regularlo.

juega un papel destacado, muestra de nueva cuenta cuan inaplicable resulta ya la visión matematizada y jerarquizada de la concepción semántica. La clave es que en  $T = \langle C, I \rangle$ , **C** habla de la estructura de la teoría científica, **I** es el mundo real, es aquella parte de la naturaleza de la que habla la teoría y faltaría incluir un factor **R** que uniese (de alguna manera) **C** e **I**. Solo que, aquella parte de la naturaleza y los hechos desnudos de la teoría son explicados por otro factor, que llamaremos **A**, que no está incluido ni en **I** (dado que **I** sólo habla del mundo y no de la interpretación del mundo) ni en **C** que está ocupado por describir axiomas, leyes, funciones matemáticas idealizadas que se asemejen de cierta manera con la realidad. En pocas palabras, **la CS nunca le da sentido al mundo**. Esto podría no representa mayor problema cuando el ámbito de la teoría se centra en partículas subatómicas, átomos, elementos fundamentales cuyo comportamiento no requiere de interpretación alguna. *Masa, velocidad* o *distancia* son entidades que se adaptan bien a la CS, no hay nada que interpretar al hecho de que dos cuerpos se atraigan según sus masas y la distancia que los separe, como tampoco lo tiene el hecho de que *ceteris paribus*, la variación genotípica en una población permanezca constante (la Ley Hardy- Weinberg)<sup>245</sup>. Evidentemente, si bien la CS tradicional está perfectamente capacitada para dar cuenta de este tipo de teorías, es del todo inadecuada para aprehender teorías que interpretan los datos empíricos. Es por eso que no debería de extrañarnos lo poco que ha contribuido la CS al debate en biología y que, aquellos que han incursionado en su campo, o bien se limiten a casos puntuales de la teoría evolutiva, o como en el caso de Giere, Akeny y otros autores, reformulen la CS de manera que de hecho vayan en contra de sus postulados originales.

---

<sup>245</sup> El hecho en si, podría tener diversas interpretaciones pero no la Ley *per se*.

### 3.2.1.1 El Axioma Central de la Teoría

Las teorías en biología interpretan al mundo y es ésta interpretación la que guía el desarrollo de la teoría científica. *Evolución, altruismo, propio* o *peligro*, no son entidades teóricas en el sentido tradicional sino creencias que hablan acerca de la *interpretación* de la naturaleza. Cada empresa científica está basada en dicha interpretación y desarrolla una teoría que dé cuenta de ella; en este sentido, una teoría biológica podría considerarse como un aparato ontológico que sirve para interpretar (unir, explicar, dar sentido a) un conjunto de datos empíricos.

A fin de incorporar este factor en la estructura teórica, llamaremos a la visión del mundo el **Axioma Central de la Teoría (A)**. **A** será una proposición en lenguaje natural. Evidentemente, toda la teoría descansa sobre **A** y los distintos modelos se modificarán según la evidencia empírica sea conveniente o no. Por tal motivo, el axioma central deberá permanecer invariable mientras la teoría se mantenga así los elementos semánticos que la conforman cambien de significado; esto es, el enunciado como tal deberá ser lo mismo así sus elementos cambien de significado (por ejemplo, un enunciado sobre la *masa* del cuerpo, presentaría distintos significados según si el enunciado es dicho por Aristóteles o por Newton (para una discusión de este punto ver la sección 3.2.3).

### 3.2.2 La Historia.

Para poder defender su visión del mundo, una teoría debe dar cuenta satisfactoriamente de una serie de fenómenos. La mayoría de las teorías en biología lo consigue al proponer que ya sea grupos de proteínas, células u organismos llevan a cabo ciertas

actividades. Dichas propuestas sufren diferentes modificaciones a lo largo de la vida de la teoría donde los elementos pueden ser revisados completamente, permanecer o desaparecer. Con ello, resulta evidente que la plena comprensión toda teoría conlleva conocer su historia. El problema es, como se ha dicho desde Laudan<sup>246</sup>, que este proceso es escondido una vez que la teoría llega a los libros por ese gusto que se tiene por concentrarse en el principio y el final de todo proceso y olvidarse de su desarrollo. Es, por llamarlo de alguna manera, increíble que la filosofía de la ciencia contemporánea caiga directamente en esta crítica tan antigua. Quizá esto se deba a que la historia se ha convertido no en un campo de estudio propio, sino en una herramienta más del trabajo filosófico: en su mayor parte, los filósofos buscan en el amplísimo campo de la historia los casos (principalmente, el caso) que demuestre sus tesis. Así, Schaffner habla del caso puntual del operón de lactosa de la *E.coli* k12 así en ninguno de esos *libros de texto avanzados* en que estudian los científicos se mencione que existan tantas teorías alrededor de este concepto como bacterias. Por eso Kitcher puede probar sus *programas de investigación* con el descubrimiento (que por lo demás aporta avances teóricos modestos) de las enzimas no- proteicas. Y así se puede hablar de un número sin fin de investigaciones filosóficas que escudriñan la historia para volverla una verdadera cláusula *ceteris paribus*: si no se considera nada más, si la historia comienza y acaba con este ejemplo particular, si todas las empresas científicas en tiempo y espacio fuesen iguales. Es mi opinión que no existen trabajos que sinteticen correctamente las preocupaciones teóricas con la historia y que ello provoca que la *reconstrucción* sea válida de una manera contrafáctica o *ceteris paribus*. En cuanto a la CS, la razón evidente es que la preocupación original de Suppes, Suppe o van Fraassen no era que la CS representará el desarrollo de la teoría, sino dotarlas de rigor axiomático y exponerlas

---

<sup>246</sup> Laudan L. (1984) Science and Values. University of California Press.

de la manera *adecuada* (semántica contra sintácticamente). Es a partir de Giere que toma una relevancia creciente la idea de teoría más como una herramienta de representación que como una herramienta matemática y donde, de la mano de las preocupaciones cognitivas, el término *modelo* comienza a tener un significado cada vez más amplio para dar cabida a la pretensión de estudiar las teorías *tal como las aprehenden los científicos*. Es aquí donde se abre la puerta para que los filósofos de la ciencia se solacen en los libros de historia para encontrar *el caso* que demuestre sus tesis filosóficas generales. Si bien estos trabajos son verdaderas cláusulas *ceteris paribus*, en lo que sí se puede estar de acuerdo es que para comprender la teoría científica cabalmente, nada mejor que conocer su desarrollo. Es en el estudio de la historia donde se vuelve (más) evidente el desarrollo de un concepto teórico y de donde habría que partir para reconstruir cualquier teoría científica. Baste pensar en cuestiones tan simples como el verdadero significado de términos teóricos básicos como *gene*<sup>247</sup> o *antígeno*: hoy día por *antígeno* se identifica todo aquello que reconoce el sistema inmune, pero en su génesis, el término se refería a aquello que generaba un anticuerpo (de ahí su nombre: *antibody generator*). Estas definiciones, aparentemente triviales, son exactamente opuestas: la segunda carga la tradición inmunológica de Ehrlich a Burnet: recordemos que el sistema inmune era un ente de defensa pasivo, y por ello, su actividad era dirigida por el generador de anticuerpos. Tras Burnet, el sistema inmune toma la batuta y el *antígeno* pasa a convertirse en la proteína exógena identificada por las células del organismo. Sin tomar en cuenta *detalles* como este, la reconstrucción de cualquier teoría en inmunología estaría evidentemente incompleta.

---

<sup>247</sup> Ver Water K.C. (1994) Genes made molecular. *Philosophy of Science* 61: 163- 185, donde se sigue el desarrollo del término gene desde su introducción como *factor generador de fenotipo* hasta el presente.

### 3.2.2.1 El conjunto cronológico de modelos.

Para poder comprender cabalmente lo que dice una teoría debemos conocer su desarrollo histórico. Pero si bien la estructura teórica no debe convertirse en un tratado de historia, creo que ésta debe reflejar de alguna manera el desarrollo de la teoría. Es por ello que se propone que al igual que las *nuevas* propuestas de la CS, la teoría sea dividida en modelos (según su sentido de modelo mecánico  $\mathbf{M}^*$  descrito en la sección 3.1), y que dichos modelos sean a su vez organizados de acuerdo a su introducción en la teoría.

Esto es, asumamos que la teoría  $\mathbf{T}_1$  pretende dar cuenta del fenómeno  $\mathbf{x}$  y para ello postula que las células hacen alguna cosa. En el momento de su enunciación  $\mathbf{T}_1$  estaría compuesta de dos elementos:

$\mathbf{T}_1 = \{\mathbf{A}, \mathbf{M}^*_1\}$ , donde  $\mathbf{A}$  es el axioma central de la teoría y  $\mathbf{M}^*_1$  el modelo que apoya a  $\mathbf{A}$ .

Conforme transcurre el tiempo, la teoría incorpora nuevos elementos teóricos, por ejemplo, porque  $\mathbf{M}^*_1$  ya no puede apoyar plenamente a  $\mathbf{A}$ , o bien, porque se han desarrollado nuevos elementos teóricos que si bien no contradicen a  $\mathbf{M}^*_1$  sí incorporan factores no considerados en un primer momento, entre muchas otras razones. Por ello, en un tiempo  $t$  (cuando se lleva a cabo la reconstrucción teórica)  $\mathbf{T}_1$  tendría el siguiente aspecto:

$T_1 = \{A, M^*_1, M^*_2, M^*_3, \dots, M^*_n\}$ , donde los modelos  $M^*_i$  representarían los nuevos elementos teóricos.

Ahora bien, para volver evidente la incorporación en un sentido histórico, se propone incorporar el *conjunto cronológico*  $C$ .  $C$  incluiría todos aquellos modelos introducidos al cuerpo de la teoría en un momento determinado de tal manera que  $T_1$  en realidad estaría construida de la siguiente manera:

$T_1 = \{A, C_1, C_2, C_3, \dots, C_n\}$ , donde  $C_i$  sería el conjunto cronológico y estaría conformado a su vez por todos aquellos modelos ( $\{M^*_1, M^*_2, M^*_3, \dots, M^*_n\}$ ) introducidos en un tiempo determinado. En este sentido,  $C_n$  representaría el estado de  $T_1$  en el tiempo  $t$ .

Aquí debemos darnos cuenta que la incorporación de modelos no corresponde únicamente a la introducción de nuevos elementos sino fundamentalmente, a la modificación de los ya existentes. Es por ello que  $C$  persigue, además de mostrar la incorporación de nuevas entidades teóricas, seguir el desarrollo de los componentes de  $M^*_1$  de manera que la estructura de la teoría nos ofrezca un panorama amplio de cómo estos se han ido modificando según la evidencia empírica, factores extracientíficos, la influencia de otras teorías, y sobre todo, cómo se reinterpreta  $A$  para salvar la teoría.

### 3.2.3 El Vocabulario

A través de su desarrollo histórico, una teoría no tan sólo interpreta al mundo y propone sus mecanismos, sino también crea los conceptos necesarios para explicarlo. Ya se dijo anteriormente que los conceptos biológicos son polisémicos, pero sería mucho más exacto definirlos como *vagos*: *Propio* tiene un sentido tan amplio en inmunología que

difícilmente se puede precisar su significado. Aún así, esta situación ha representado una gran ventaja para el campo dado que dicha falta de precisión ha permitido la incorporación de muchos fenómenos aparentemente ajenos lo que ha contribuido al avance tan espectacular que se ha dado en los últimos años. A lo largo del desarrollo de la inmunología podemos encontrar términos acuñados *ex profeso* por la teoría: *microbio*, *atenuar*, *macrófago*, *toxina*, *antitoxina*, *cadena lateral*, *anticuerpo*, *antígeno*, *clones (de células)*, *(linfocito de) ayuda*, *(célula de) memoria*, *reconocimiento*, etc. Cualquiera de ellos nació de una metáfora, de un símil con creencias *científicas* o no, que representaban el estadio de la teorización o del proyecto de investigación. La ciencia está repleta de términos surgidos por la similitud que el fenómeno en cuestión guardaba con otros conocimientos de la época o, ante la falta de conocimientos teóricos, aquello (conocido) que más se asemejaba al fenómeno descubierto. Ahora, ¿podría ser que los términos vagos sean el material del que se hacen las teorías modernas en biología? *Propio* significa algo que se adivina intuitivamente pero que en realidad nunca ha estado bien definido: ha sido utilizado según las necesidades temporales de los “dueños” del término. De la misma manera, las principales críticas a Matzinger son lo impreciso del término “peligro” que si bien cualquiera puede identificar, engloba bastantes cosas.

### 3.2.3.1 Los términos plásticos

Para poder dar cuenta de estos elementos en la estructura teórica, llamaremos a los términos teóricos vagos **términos plásticos**<sup>248</sup> y los definiremos como aquellos

---

<sup>248</sup> El término fue introducido por Poerksen U. (1995). *Plastic Words: The Tyranny of a Modular Language*. Pennsylvania University Press. Poersken está preocupado por el uso de las palabras en política (democracia, justicia, desarrollo, sostenibilidad,...) e identifica los términos plásticos como aquellos que en un primer momento tuvieron un significado preciso, pero que, al ser aplicados indiscriminadamente en

conceptos científicos tomados del lenguaje cotidiano e incorporados a la teoría por su *parecido semántico* con el fenómeno que se pretende describir.

Los términos plásticos estarán divididos en dos categorías: **términos A** y **términos E**. Los términos A serán aquellos incorporados en el axioma central de la teoría, en tanto que los términos E serán aquellos introducidos en los modelos y describirán entidades (objetos) o sus funciones; como en el caso de *propio*, un término plástico puede ser utilizado en ambos casos.

Los términos A serán introducidos explícitamente por el axioma central de la teoría. Representarán aquella *interpretación* que la teoría adjudica a la naturaleza y nunca tendrán una definición precisa: la razón es que, dado que no representan ninguna entidad, una explicación plástica le permite asimilar un gran número de observaciones dotando a la teoría de aquellas virtudes epistemológicas asociadas a la ciencia *buena* como por ejemplo: poder explicativo, éxito predictivo, simplicidad, poder de unificación, etcétera. De la misma manera, y dado que el enunciado de **A** no puede variar, los términos plásticos permiten que la teoría sea reinterpretada para adecuarse mejor a la evidencia empírica (esto es, según la TSC, el sistema inmune siempre ha de discriminar entre propio y ajeno pero lo que es propio puede variar).

Por otra parte, los términos E sí definirán entidades. Son utilizados como herramientas heurísticas, como metáforas que ayudan a asimilar mejor el fenómeno en estudio. Así, si bien son introducidos en la teoría como un término plástico, la pretensión es que conforme esta *madure*, el término E deje de ser plástico para

---

campos ajenos a su ámbito original (menciona por ejemplo, el *desarrollo* de las especies en Darwin), pierden el sentido para ser cualquier cosa que pretenda quien los utiliza.

convertirse en una entidad bien definida. En este sentido se pueden mencionar el *factor de transformación* de Griffith (el ADN), *replicación*, *traducción*, *la célula T de ayuda*, *las proteínas chaperonas*, entre otras.

### 3.3 Hacia una nueva estructura de la teoría en biología.

Ahora que se han presentado los tres elementos teóricos que considero fundamentales para comprender cabalmente toda teoría biológica, a continuación se presentará la propuesta de reconstrucción teórica.

#### 3.3.1 Los Modelos.

Como en la CS, se propone que la **Teoría sea un conjunto de modelos**, pero por *modelo* se preferirá su connotación de modelo científico (**M\***) en contra del sentido de la Teoría de Modelos.

##### 3.3.1.1 Las Teorías basadas en Modelos

Como se comentó en el capítulo 2, la CS representa una familia de concepciones donde ésta puede representar: la estructura de las teorías científicas<sup>249</sup>, la manera en que piensan los científicos<sup>250</sup>, el éxito de la teorización científica<sup>251</sup> o el conjunto de

---

<sup>249</sup> Suppe.

<sup>250</sup> Giere.

<sup>251</sup> Downes.

estructuras físicas construidas según cierta tradición<sup>252</sup>, entre otras. La razón para ello, responde a tres situaciones primordiales: el problema que pretende resolver cada investigador, las numerosas interpretaciones que ha sufrido el término *modelo*, y las críticas hechas a la CS a lo largo del tiempo. En este último apartado, recordemos que las principales se han centrado en: 1) el realismo *duro* (al dar cuenta de una teoría idealizada, la concepción semántica no permite aprehender la naturaleza tal cual es); 2) entender la práctica científica (la CS no ha sido capaz de dar cuenta de su relación con la teoría); 3) si la formalización dentro de la CS no la vuelve igual a la concepción sintáctica que presumiblemente pretende superar y, para el caso que nos ocupa, 4) si una propuesta matematizada es una herramienta adecuada para representar teorías científicas de campos ajenos a la física.

Si bien estas críticas han recibido respuestas adecuadas por parte de los seguidores de la CS, responder a las últimas dos ha generado versiones que se alejan de los postulados originales de la CS. Por esta razón, algunos filósofos<sup>253</sup> consideran que ya no existe tal cosa como una *concepción semántica* y que todas las investigaciones en torno a la teoría científica se concentran en realidad en la *práctica de construir modelos*. Esta situación es particularmente cierta en el campo de la biología donde la mayoría de los trabajos de hecho se han alejado de la pregunta original de *qué es una teoría*, para centrarse en las numerosas estrategias que utiliza para generar conocimiento. Como resultado, la *nueva* CS habla de cosas como sistemas simplificados, estrategias experimentales o representaciones mentales, preocupada mucho más en describir la práctica científica que en contestar qué es una teoría y por qué puede generar conocimiento.

---

<sup>252</sup> Griesemer.

<sup>253</sup> Recordar a Downes o Griesemer.

Es mi opinión que una concepción filosófica no puede permitir que sus términos adquieran valores (muy) diferentes a lo que se pretendía originalmente. Es por ello, que dentro de la CS un *modelo* no puede ser cualquier cosa: si el término *modelo* toma un significado tan general que cualquier cosa califica como tal, entonces la propuesta termina siendo trivial. Por esta razón, parece mejor opción decir que las llamadas *nuevas* corrientes de la CS dan cuenta de la Teoría *inspiradas* por la CS pero *fuera* de su ámbito. Propongo que a este grupo de teorías más bien se les conozca como **Teorías basadas en Modelos**. Aronson, Harré y Way, y Giere<sup>254</sup> utilizan un término similar pero también aplicado a la concepción semántica. Esta situación me parece un tanto sorprendente dado que si bien el término *modelo* se utiliza dentro del contexto de la Teoría de Modelos para referirse a cuestiones de lenguajes formales, estructuras y definición de verdad, en los casos mencionados la discusión gira en torno a qué *otro* tipo de modelos representa mejor la teoría científica. Aronson, Harré y Way creen que la CS es inapropiada para dar cuenta de la ciencia y en particular consideran que un modelo *formal* es de un rigor innecesario dado que las matemáticas *básicas* representan mejor las teorías. Por otra parte, Giere prefiere éste término por la concepción de *modelo* que presenta, a pesar de tener nada que ver con el significado de **M** según la Teoría de Modelos<sup>255</sup>. Es por ello, que me parece apropiado que Teorías basadas en Modelos no sea otro nombre para la Concepción Semántica sino que agrupe a aquellas propuestas que plantean que efectivamente, la teoría vista como un conjunto de modelos es la más apropiada solo que el término *modelo* debe tomar un sentido de representación

---

<sup>254</sup> Aronson J.L., Harré R., y Way E.C. (1995). *Realism Rescued: How scientific progress is possible*. Duckworth; y en Giere (1999).

<sup>255</sup> Giere (1999), p.92: dice “(...) inicialmente, tal expresión (se refiere a las leyes del movimiento de Newton) tan sólo necesita un significado abstracto, tal como *m* se refiere a algo llamado la masa de un cuerpo, y *v* es su velocidad en un tiempo *t*. Después, las ecuaciones pueden ser utilizadas para construir una gran cantidad de sistemas mecánicos abstractos, como por ejemplo, un sistema de dos cuerpos sujeto únicamente a la fuerza gravitatoria entre ellos. A un sistema abstracto tal, yo lo llamo *modelo*”.

y lo que pretende, más que enumerar leyes o axiomas, es, por una parte, dar cuenta de las teorías tal cual se generan en la práctica científica, y por otra, comprender los mecanismos cognitivos, conceptuales, lingüísticos, materiales,... que las generan. La propuesta presente se enmarca dentro de éste tipo de teorías.

### 3.3.1.2 El Modelo Científico M\*

Se propone que el modelo sea una entidad que busca representar una parte de la realidad. El modelo (como en Suppes) tomará en consideración únicamente aquellos elementos pertinentes para el ámbito de la explicación que pretende y se apoyará en las cláusulas *ceteris paribus* que necesite. En este sentido, la propuesta toma una postura *débil* del realismo ya que si bien los modelos que conforman una teoría buscan representar una parte de la realidad, se toma por sentado que la correspondencia sólo sería perfecta en un mundo ideal, que los modelos bien podrían no dar cuenta de todos los elementos involucrados en el fenómeno, que los modelos siempre estarán en proceso de construcción, que pueden incorporarse nuevos modelos a partir de datos experimentales no contemplados anteriormente, y por último, que las mayor virtud de todo modelo serán su poder heurístico: ayudar a asimilar mejor un fenómeno, y servir como guía de la investigación empírica.

A diferencia de otras propuestas similares como en Bailer- Jones o Giere, un modelo no involucrará entidades teóricas abstractas del tipo *la masa, la velocidad*,... sino que se referirá a entidades o a tipos de entidades *concretas* (la célula B, la proteína tirosina cinasa, la mosca *D. melanogaster*) y a la función atribuida a tal entidad. Como ejemplo de lo anterior, se puede recordar a Mendel quien atribuía las características

fenotípicas que observaba a un factor desconocido al que dotó de ciertas características, o en el caso de la inmunología, a Burnet, quien construyó su teoría alrededor de las células linfáticas a las que otorgó cierto comportamiento. Esto es así, porque la mayoría de las explicaciones en biología involucran la descripción del fenómeno según una secuencia de pasos que se han de cumplir. En la TSC, la explicación de la especificidad del sistema inmune y la tolerancia involucra una serie de pasos y señales que han de seguir las células linfáticas. En biología molecular, el modelo correspondiente mencionaría la serie de pasos que se sigue para que un gen se transcriba o se presente un rasgo determinado, o en biología celular, por citar un último ejemplo, la explicación conllevaría una cascada de señales proteicas que permiten a la célula hacer alguna cosa. Lo importante es que en cada caso se postulan actores específicos, cada uno con un papel y cuya labor conjunta explica el fenómeno.

$M^*$  estará dividido en dos categorías: **el modelo científico empírico ( $M^*e$ )** y **el modelo científico hipotético ( $M^*h$ )**. La diferencia básica es que mientras el primero estará formado directamente por los datos empíricos y los utilizará indistintamente, ya sea con fines de contrastación o como guía de teorización, el segundo no presentará datos empíricos y estará formado por un mecanismo especulativo; el modelo servirá propiamente, como la guía de la experimentación. (En otras palabras, el primero parte de los datos en tanto el segundo lo hace de la especulación.)

Independientemente, del tipo que se trate, todo modelo científico estará formado por dos elementos: una proposición general (**a**) y el modelo científico que la apoya, que llamaremos el mecanismo del modelo (**m**).

**La proposición general del modelo** será una frase en lenguaje natural que describirá el problema particular del que pretende dar cuenta el modelo: hay que distinguir que **A** es una postura ontológica que representa la *interpretación* de un fenómeno natural general (el sistema inmune, el desarrollo de los seres vivos, el equilibrio ecológico,...), en tanto que **a** habla de procesos mecánicos particulares (vías metabólicas, diferenciación celular, regulación genética, etc.).

Por otra parte, el **mecanismo del modelo** será la explicación de **a** e incluirá además del proceso relacionado, la definición de todas las entidades teóricas introducidas en la teoría o bien, aquellas tomadas de otras teorías pero utilizadas de manera no convencional. En este sentido habrá que precisar que la definición de dichas entidades no será dada de manera explícita, sino implícitamente a través de su introducción y uso en el modelo pretendido (para un ejemplo de lo anterior, ver sección 3.3.3 La Aplicación).

Finalmente, hay que recordar que, dado que en un tiempo  $t$  una teoría científica particular estará compuesta de cierto número de modelos, éstos serán agrupados en **C**, el modelo cronológico cuya introducción pretende clarificar el proceso diacrónico de la teoría; dado que **M\*** pretende ser una herramienta heurística diacrónica, el mecanismo del modelo deberá indicar cualquier modificación hecha a un modelo anterior.

En claro contraste con la CS, esta propuesta permite el uso de enunciados en lenguaje natural dado que su propósito es que la reconstrucción teórica sirva como una

herramienta heurística en la comprensión de  $T^*$ , y porque, como ya se ha dicho, carece de sentido formalizar términos vagos.

### 3.3.2 La Teoría Científica en Biología.

Se propone que la *teoría en biología es una herramienta heurística diacrónica que pretende interpretar una parte de la naturaleza*. Una teoría estará formada por modelos en el sentido de sistemas simplificados y la *explicación* se encontrará en dos niveles: un nivel ontológico provisto por  $A$ , el axioma central de la teoría, que será el soporte de todo el aparato teórico, y una descripción mecánica desarrollada por  $M^*$ , el modelo científico. Los modelos serán revisados a lo largo del desarrollo histórico de la teoría y pueden incorporar, modificar, o eliminar sus elementos. Una teoría será válida en tanto pueda defender exitosamente su axioma central.

En Resumen:

$T^* = \{A, C_1, C_2, \dots, C_n\}$ , donde  $A$  es el axioma central y  $C_i$  el conjunto cronológico  $i$ .

$C_i = \{M^*_1, M^*_2, \dots, M^*_n\}$ , donde  $M^*$  representa los modelos científicos en el tiempo  $t_i$ .

$M^*_i = \{a, m\}$ , donde  $a$  es la proposición general del modelo y  $m$  su descripción en el tiempo  $t_i$ .

$M^*_e$  es el modelo científico empírico

$M^*_h$  es el modelo científico hipotético.

### 3.3.3 La Aplicación.

Para ilustrar lo que se ha discutido hasta ahora, pondremos como ejemplo a las teorías de la Selección Clonal y del Peligro. Antes de continuar, y dado que ya se dijo que la respuesta a qué es una teoría científica requerirá un esfuerzo considerable y que la respuesta será multidisciplinaria, los ejemplos presentados serán *modelos*, es decir, una versión simplificada de una verdadera reconstrucción teórica dado que este trabajo representa una propuesta en pos de una nueva concepción y su objetivo es distinguir los elementos que han de conformar la respuesta y plantear la propuesta con el fin de desarrollarla completamente en el futuro.

#### 3.3.3.1 La Teoría de la Selección Clonal.

$T_{CS}$ : {**A**, **C**<sub>1</sub>, **C**<sub>2</sub>, **C**<sub>3</sub>, **C**<sub>4</sub>, **C**<sub>5</sub>, **C**<sub>6</sub>}, donde  $T_{CS}$  es la Teoría de la Selección Clonal según se encuentra en el año 2004, **A** es el axioma central, y **C**<sub>*i*</sub> el conjunto cronológico de modelos.

**A**: La respuesta inmune adaptativa discrimina entre propio y ajeno.

**C**<sub>1</sub>: {**M**<sup>\*</sup>**h**<sub>1</sub>, **M**<sup>\*</sup>**h**<sub>2</sub>, **M**<sup>\*</sup>**h**<sub>3</sub>, **M**<sup>\*</sup>**h**<sub>4</sub>, **M**<sup>\*</sup>**h**<sub>5</sub>}, donde **C**<sub>1</sub> representa la Teoría según se postuló los 1950's por Frank Macfarlane Burnet, Joshua Lederberg y David Talmage; y **M**<sup>\*</sup>**i** representa el modelo científico *i* (el orden no representa ninguna jerarquía por lo que cada conjunto cronológico sería la unión de sus modelos:  $C = \{M^*_1, M^*_2, \dots, M^*_n\} =$

$$\prod_{i=1}^n M^*_i ).$$

**M\*<sub>h1</sub>: {a, m}**, donde **a** es la proposición general del modelo y **m** el mecanismo del modelo.

**a:** La especificidad del anticuerpo es una característica genética innata.

**m:**

1. La célula productora de anticuerpo es producto de una secuencia única de nucleótidos que la codifican en el ADN.
2. La zona de ADN que codifica las inmunoglobulinas es una región de alta mutabilidad que permite la reconfiguración al azar de los distintos sitios de unión del anticuerpo.
3. La mutación somática aleatoria de las células productoras de inmunoglobulina aumenta el número de patrones antigénicos.

**M\*<sub>h2</sub>: {a, m}**

**a:** Durante el proceso embrionario, las células inmunes autoreactivas son eliminadas.

**m:**

1. En cierta etapa embrionaria, el determinante genético responsable del patrón de la inmunoglobulina es controlado de tal manera que permita únicamente la generación de secuencias genéticas aleatorias.
2. Las secuencias aleatorias son estabilizadas y funcionan de control genético para la producción de inmunoglobulinas por una línea celular determinada.
3. Antes de ser liberadas al torrente sanguíneo y una vez que la inmunoglobulina está presente en la superficie celular, el contacto con cualquier determinante,

sea propio del organismo o ajeno pero introducido artificialmente, provocará la eliminación de las células que presenten tal especificidad.

**M\*<sub>h3</sub>: {a, m}**

**a:** El anticuerpo es un receptor membranal de la célula inmune.

**m:**

1. Las células inmunes presentan sitios de superficie análogos al patrón específico de la clase de inmunoglobulinas que producen.

**M\*<sub>h4</sub>: {a, m}**

**a:** Cada célula inmune está genéticamente determinada para producir anticuerpos de una misma especificidad antigénica.

**m:**

1. La especificidad del antígeno es producto de una única secuencia de amino ácidos presente en la inmunoglobulina.
2. En cierta etapa embrionaria, el determinante genético responsable del patrón de la inmunoglobulina es controlado de tal manera que permita únicamente la generación de secuencias genéticas aleatorias.
3. Las secuencias aleatorias son estabilizadas y fungen de control genético para la producción de inmunoglobulinas por una línea celular determinada.

**M\*<sub>h5</sub>: {a, m}**

**a<sub>1</sub>:** Las células inmunes estimuladas por el reconocimiento de un antígeno, se reproducirán y diferenciarán para formar clones de células específicas para el antígeno que estimuló su producción.

**a<sub>2</sub>:** Las células diferenciadas se convertirán ya sea en células efectoras o en células de memoria.

**m:**

1. El contacto con el antígeno provoca primordialmente, la proliferación de la célula estimulada.
2. La proliferación de la célula estimulada provocará la aparición de clones de células específicas para el antígeno particular que provocó su estimulación.
3. Cuando un mismo estímulo antigénico induce la producción de clones de células específicas para varios determinantes antigénicos, debe existir algún mecanismo (una nucleoproteína) que transfiera potencialidad genética de un clon celular a otro.
4. La nucleoproteína liberada por las células en proliferación podría participar en funciones de regulación primordiales de las células inmunes.
5. El contacto con el antígeno también provocará que la célula estimulada se diferencie en células de memoria que permanecerán presentes en el individuo durante muchos años y podrán ser estimuladas en caso de presentarse de nuevo el mismo desafío inmunológico.

$C_2: \{M^*h_1, M^*e_2\}$ , donde  $C_2$  representa el Reconocimiento Asociativo de Bretscher y Cohn<sup>256</sup>.

**$M^*h_1: \{a, m\}$**

**a:** La formación de anticuerpo humoral involucra la interacción asociativa obligatoria de dos determinantes en el antígeno: uno por parte del receptor de la célula sensible al antígeno, y otro por parte del anticuerpo en una célula transportadora.

**m:**

1. La producción de nuevos clones de células por mutación somática ( **$M^*h_1(3): C_1^{257}$** ) permitiría la aparición de células autoreactivas.
2. El reconocimiento único por parte de la célula sensible al antígeno provocará *parálisis* en la producción de anticuerpo.
3. El reconocimiento asociativo del antígeno por parte de la célula sensible al antígeno y de la célula transportadora de anticuerpo, provocará la inducción en la producción de anticuerpo humoral.
4. La regulación por parte de la célula transportadora será el mismo que para la célula humoral.
5. Dicho requerimiento provee de una explicación para la discriminación entre propio y ajeno. La tolerancia a antígenos propios involucra la *delección* específica en la actividad tanto de la célula humoral como de la célula transportadora (modificación  **$M^*h_2:C_1$** ).

**$M^*e_2: \{a, m\}$**

---

<sup>256</sup> Para más detalles ver primer capítulo. Evidentemente, cada modificación involucra más cambios que debiesen estar presentes en toda reconstrucción; como la presente es una ilustración se mostrarán únicamente los más adecuados para la discusión.

<sup>257</sup> Postulado 3 del modelo  **$M^*h_1$**  del conjunto  $C_1$ .

**a:** La formación de células transportadoras sensibles al antígeno es dependiente del timo, en tanto que las células humorales sensibles al antígeno provienen de la médula ósea.

**m:**

Desarrollo de las células T (transportadoras) y B (sensibles) según evidencia cito morfológica.

**C<sub>3</sub>: {M\**e*<sub>1</sub>}**, donde C<sub>3</sub> es la introducción del MHC en el reconocimiento de antígeno de Zinkernagel y Doherty.

**M\**e*<sub>1</sub>: {a, m}**

**a:** El reconocimiento del antígeno por parte de la célula T depende de la asociación del antígeno con receptores del complejo genético H-2.

**m:**

1. Las células T son sensibles al “propio alterado”, ya sean antígenos H-2 modificados, o bien estructuras codificadas por el complejo genético H-2 que nos non expresadas normalmente en la superficie celular, o por un complejo formado por antígenos virales y de H-2.

(Modificación **M\**h*<sub>1</sub>(4): C<sub>2</sub>**).

**C<sub>4</sub>: {M\**e*<sub>1</sub>}**, donde C<sub>4</sub> representa el modelos de dos señales de Lafferty y Cunningham para la activación de la célula T.

**M\**e*<sub>1</sub>: {a, m}**

**a:** La activación de la célula T requiere de una señal coestimuladora por parte de una célula *accesoria*.

**m:**

1. La célula T necesita del estímulo asociativo por parte de dos células: la célula B y una segunda célula accesoria específica para el mismo antígeno.
2. La interacción de la célula B sin el estímulo de la célula accesoria, provocará la tolerancia al antígeno por parte de la célula T. (modificación  $M^*e_1:C_3$ ;  $M^*h_1(4):C_2$ ).

$C_5: \{M^*e_1\}$ , donde  $C_5$  representa la explicación genética a la diversidad antigénica de Tonegawa.

**a:** Los genes que codifican para la inmunoglobulina se pueden redistribuir para dar lugar a una gran cantidad de especificidades del anticuerpo.

**m:**

1. El anticuerpo tiene una zona variable y otra constante. La zona variable es el sitio de unión con el antígeno y esta subdividida a su vez en zonas hipervariables y de estructura (*framework*). Existen 3 grupos de genes que codifican para la zona variable conocidos como V, D y J. En el ser humano, existen alrededor de 200 genes tipo V, 20 D y 4 J, que se recombinan al azar para sintetizar la proteína. (Modificación  $M^*h_1(1,2):C_1$ ).

$C_6: \{M^*e_1\}$ , donde  $C_6$  es el modelo contemporáneo para las células Presentadoras de Antígeno.

**a:** Las células presentadoras de antígeno (células accesorias en  $C_4$ ) requieren de una señal para ser activadas.

**m:**

1. Las células presentadoras de antígeno requieren de una señal para activarse.

(Modificación  $M^*_1(2):C_4$ )

La presente es a grandes rasgos la Teoría de la Selección Clonal. En  $C_6$  es justamente donde se encuentra la diferencia primordial entre ésta y la Teoría del Peligro que se presentará a continuación. Antes de proceder, observemos que  $C_1$  está formado exclusivamente por modelos hipotéticos. Tal como se había mencionado en la sección 3.3.1.2, los modelos hipotéticos son propuestas que habrán de ser contrastadas por la investigación empírica. Al contrario, los modelos empíricos están contruidos directamente a partir de los datos y se presume que el mecanismo propuesto ya cuenta con (cierto tipo de) apoyo empírico. En su momento, Burnet y su equipo asumía que la tolerancia inmunológica se debía tanto al proceso de aprendizaje de las células durante la etapa embrionaria (por “auto marcadores” según *sugería* el experimento con gemelos dicigóticos de Ray Owen<sup>258</sup>) o bien por la eliminación de todas aquellas células productoras de anticuerpo auto reactivo según el procedimiento desarrollado intuitivamente por Lederberg ( $M^*h_2$ ). A pesar de contar con evidencia indirecta y poco clara, ambos modelos fueron una apuesta teórica que sirvió de base para el desarrollo experimental posterior. En cambio, ya sea en  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  ó  $C_6$  la evidencia experimental es utilizada directamente para construir el modelo científico.

Por otra parte, hay que observar como los modelos introducen los términos plásticos sin definirlos explícitamente. *Propio*, por ejemplo, aparece con su connotación original en el punto 3 de  $M^*h_2:C_1$ : aquí *propio* es cualquier proteína que reconozca el anticuerpo durante el proceso de selección de la etapa embrionaria *independientemente*

---

<sup>258</sup> Primer capítulo punto 3.3.

de su origen. No es sino hasta  $\mathbf{Mh}_1(5):C_2$ , con el desarrollo del reconocimiento asociativo de Bretscher y Cohn, que se le da el giro popular actual para discriminar entre *propio* aquellos elementos específicos del organismo, contra no-propio; la razón es que esta selección se presentaría en la vida adulta, cuando una proteína exógena tendría una probabilidad muy alta de ser patógena.

### 3.3.3.2 La Teoría del Peligro.

$T_p = \{A, C_1, C_2\}$ , donde **A** es el axioma central de la teoría y **C** es el conjunto cronológico de modelos.

**A:** El sistema inmune ha evolucionado para reconocer señales de peligro.

$$C_1 = \{M^*e_1, M^*e_2, M^*e_3\}$$

$$M^*e_1 = \{a, m\}$$

**a:** La tolerancia inmunológica es independiente del tiempo.

**m:**

1. Modelos *empíricos* de  $C_1(2, 3, 4, 5)$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  y  $C_6$  de TSC.

2. Modificación  $M^*h_2:C_1$ :

Las células T inmaduras (y sólo ellas) son seleccionadas negativamente en el timo: en caso de reconocer receptores de MHC acoplados a antígeno de cualquier célula dendrítica se volverían inactivos.

$$M^*e_2 = \{a, m^*\}$$

**a:** La activación de las células inmunes requiere de la presencia de dos señales: la segunda viene dada por interacción celular.

**m**

Modelos *empíricos* de  $C_3$  de TSC.

Modificación a  $C_2(1)$ ,  $C_4$  y  $C_6$ :

Las células T en reposo únicamente pueden recibir señales coestimuladoras provenientes de las células presentadoras de antígeno.

Las células *Presentadoras de antígeno profesionales* pueden estimular tanto a células T *vírgenes* como *experimentadas* (antes o después de ser estimuladas por un antígeno) y son las células dendríticas y macrófagos. Las células T y B también pueden ser células *Presentadoras de antígeno* pero no estimulan células T *vírgenes*.

$M^*e_3 = \{a, m\}$

**a:** Las células  $T_h^{259}$  tienen una vida corta; se requiere de estimulación continua para mantener una respuesta inmune.

**m:**

Modificación a  $C_2$  y evidencia empírica para dar cuenta de la vida media de la célula  $T_h$ .

$C_2 = \{M^*e_1\}$

$M^*e_1 = \{a, m\}$

---

<sup>259</sup> Célula *transportadora* en  $C_2$ , conocida actualmente como Célula T *de ayuda*.

**a:** Las células presentadoras de antígeno (APC) no son constitutivas y presentan receptores contra señales de peligro emitidas por cualquier célula del organismo que se encuentre en estrés o haya muerto por muerte celular no programada.

**m:**

1. Las células presentadoras de antígeno presentan receptores específicos que reconocen proteínas no expresadas por la célula en condiciones normales o para elementos ausentes normalmente en el medio extracelular.
2. Las APC no discriminan entre propio y ajeno.

Como se puede observar, el conjunto  $C_1$  de la Teoría del Peligro aprovecha el recorrido histórico de la TSC y presenta sus modelos ya no como modelos hipotéticos, sino como empíricos dado que los suyos sí están apoyados por la evidencia experimental. La diferencia básica entre ambas propuestas aparece explícitamente en  $C_2$  donde se define el término *peligro* y se introduce una nueva interpretación del proceso de activación del sistema inmune.

## Conclusión

El ejemplo de TSC ilustra tres tipos de incorporaciones a la estructura teórica:

- 1) C-C: cuando un conjunto cronológico modifica a otro (por ejemplo  $C_6$  a  $C_4$ ).
- 2) C-M: cuando un conjunto modifica un modelo particular dentro de otro conjunto (por ejemplo  $C_5$  modifica  $M^*h_1:C_1$ , o  $C_3$  que modifica  $M^*h_1:C_2$ ).
- 3) C-T: cuando el modelo introduce nuevos elementos en la teoría ( $C_2$  por ejemplo).

Como se puede observar a lo largo de la presentación de TSC, *propio* va siendo redefinido según es necesario dar cuenta de los distintos mecanismos de regulación inmune. Burnet se enfrentaba a dos problemas relacionados: dar cuenta de la diversidad inmunológica y postular cómo el cuerpo humano podría mostrar tal riqueza sin representar un peligro para sí mismo. Conforme el mecanismo para dar cuenta de los segundo se volvía más y más complejo, de la misma manera la definición de *propio* como aquello presente durante la etapa embrionaria dejaba de tener validez. Hoy día, *propio* puede ser: (1) *todo aquello codificado por el genoma*; (2) *todo aquello codificado por el genoma salvo los sitios inmunológicamente privilegiados*; (3) *únicamente moléculas solubles o presentes en la membrana celular*; (4) *el conjunto de proteínas presentes por arriba de cierta concentración*; (5) *una red idiotipo-antiidiotipo*; (6) *el conjunto de péptidos unidos al MHC (o aquellos que compiten por unirse al MHC)*; (7) *únicamente las APC y el epitelio tímico*.<sup>260</sup> Con esto podría decirse que una teoría es un aparato que interpreta al mundo y le da sentido a **A**.

### **3.3.3.3 Comparación con la concepción semántica.**

En este apartado se presentará la reconstrucción de la Teoría Mendeliana según Paul Thompson<sup>261</sup> y se criticará en base a la propuesta presentada a lo largo del capítulo.

### **Reconstrucción de la Teoría de Mendel según Thompson.**

---

<sup>260</sup> Avrameas S. (2000).

<sup>261</sup> Thompson P. (1989) *The Structure of Biological Theories*. State University of New York Press.

Recordemos que según Thompson, una teoría según la concepción semántica es una construcción matemática que describe la estructura y el comportamiento de un sistema. En este sentido, podría decirse que la teoría es un conjunto de modelos abstracto e idealizado de sistemas empíricos reales. La relación entre la Teoría y el sistema empírico que pretende representar depende de una relación de isomorfismo (similitud entre la estructura y el comportamiento) entre fenómeno y modelo. Existen dos variantes para esta concepción de la Teoría, la versión teórico conjuntista y la versión de espacio de estados. A continuación se presenta la primera de ellas.

“T: Un sistema  $\beta = \langle P, A, f, g \rangle$  es un sistema de reproducción Mendeliano si y sólo si se satisfacen los axiomas siguientes:

**Axioma 1.** Los conjuntos  $A$  y  $P$  son finitos y no son vacíos.

**Axioma 2.** Para cada  $a \in P$  y  $l, m \in A$ ,  $f(a, l) \& f(a, m)$  si y sólo si  $l = m$ .

**Axioma 3.** Para cada  $a, b \in P$  y  $l \in A$ ,  $g(a, l) \& g(b, l)$  si y sólo si  $a = b$ .

**Axioma 4.** Para cada  $a, b \in P$  y  $l \in L$  tal que  $f(a, l)$  y  $f(b, l)$ ,  $g(a, l)$  es independiente de  $g(b, l)$ .

**Axioma 5.** Para cada  $a, b \in P$  y  $l, m \in L$  tal que  $f(a, l)$  y  $f(b, m)$ ,  $g(a, l)$  es independiente de  $g(b, m)$ .

Donde  $P$  y  $A$  son conjuntos y  $f$  y  $g$  son funciones.  $P$  es el conjunto de todos los alelos en las poblaciones,  $A$  es el conjunto de todos los locus en la población. Si  $a \in P$  y  $l \in A$ , entonces  $f(a, l)$  representa una *asignación*, en la fase diploide de la célula, de  $a$  hasta  $l$  (esto es,  $f$  es una función que asigna  $a$  como un alelo alternativo en el locus  $l$ ). Si  $a \in P$ ,

entonces  $g(a, l)$  es el gameto formado, por meiosis, donde  $a$  está en  $l$  en el gameto (la fase haploide de la célula)<sup>262</sup>.

Notas extra- Thompson.  $f(a, l)$  definido como una función, en realidad hace las veces de una relación para dar cuenta de la situación del alelo  $a$  en el locus  $l$  durante la mitosis, y del alelo  $a$  en el locus  $l$  durante la meiosis. En los axiomas 4 y 5 aparece un conjunto  $L$  no definido, del contexto se asumirá que en realidad se trata del conjunto  $A$ .

Según Thompson “a pesar de que el ejemplo podría ser más sofisticado, el modelo tal cual se muestra ilustra adecuadamente la naturaleza de la propuesta teórico conjuntista para la formalización de la Teoría Genética de Poblaciones en su forma simple de sistema Mendeliano<sup>263</sup>. Así pues, si el ejemplo anterior representa adecuadamente los alcances de la Concepción Semántica (de Thompson) en biología observamos lo siguiente:

1. Examinando los axiomas que satisfacen la teoría de Mendel, encontramos que en realidad, no se refiere a dicha teoría. Ya de entrada, el término *locus* no es mendeliano y aparentemente Thompson no está familiarizado con la idea que este concepto viene a echar por tierra las *leyes* de Mendel: ya que introduce el término, Thompson tendría que haber aclarado en algún lugar que todo lo dicho es verdad si y sólo si los genes están lo suficientemente separados el uno del otro (que estén en *otro* cromosoma no es opción dado que Thompson no incluye esta posibilidad). Aún si aceptamos que esta no es la teoría de Mendel según

---

<sup>262</sup> Op. Cit., p. 88.

<sup>263</sup><sup>263</sup> Op. Cit., p.88.

la concibió él mismo, sino que se trata de su *actualización* a términos genéticos contemporáneos, de cualquier manera por los axiomas **2** y **3**, parecería que introducir el *locus* es innecesario: según estos axiomas cualquier alelo estará siempre asignado al mismo locus; el axioma **2** dice que en la célula diploide cada alelo  $a$  estará siempre en un locus  $l$ , en tanto que **3** dice que en la célula haploide, en el locus  $l$  estará un mismo alelo  $a$ . Que Thompson intente actualizar una teoría no me parece mala estrategia: a lo largo de este trabajo se ha repetido que la TSC se ha actualizado en una teoría que debiéramos llamar del Reconocimiento a lo Propio. El problema claro está, es que contrario a Thompson, la propuesta que presento identifica el momento histórico de los modelos y por ende, no incluiría conceptos inexistentes en según que conjunto cronológico: esto es,  $T^*$  pretendería ir incorporando dichos elementos en otros conjuntos con el fin de reflejar la pregunta o el problema que pretendía resolver, las condiciones teóricas que lo generaron y así poder comprender mejor cómo se relacionan con el resto de la teoría. En este caso, si bien la Teoría Genética de Poblaciones involucraría el concepto de *locus*, el conjunto que involucra a Mendel no lo hace, pero esta situación no parece ser importante para Thompson.

2. Me parece que el autor debió haber mencionado en algún lugar los términos *dominancia*, *recesividad*, *segregación*, que sí son términos mendelianos<sup>264</sup>.
3. En lo personal, considero que sólo la buena fe permite hacer sentido de los axiomas **4** y **5**: ya de entrada, me parece que para comprenderlos

---

<sup>264</sup> ¿Puede una formalización utilizar términos lingüísticos como *es independiente*?

cabalmente hay que conocer de antemano las leyes de Mendel por lo que resulta que la axiomatización de la teoría no es exitosa (en el sentido que de ella no se logra la comprensión de la teoría). De la misma manera, no (me) queda claro si la asignación de los genes habla de dominancia o recesividad, o si habla de genes completamente *independientes* (en el sentido que codifiquen para fenotipos distintos), o de qué. Por último, tampoco me queda claro dónde quedan la primera y la segunda ley de Mendel.

4. Thompson dice que la relación entre el modelo y el fenómeno que describe depende del grado de *isomorfismo* entre ambos, pero dado que “establecer el [grado de] isomorfismo es complejo, e involucra otras teorías y herramientas matemáticas”, se abstiene de relacionarlo con la naturaleza (el modelo no especifica su dominio de aplicación). Evidentemente, este *problema* sobre la dificultad para relacionar la teoría con la naturaleza se encuentra ausente en la propuesta presente: los modelos, sean hipotéticos o empíricos, se encuentran en relación directa con el fenómeno que pretenden describir.

Si bien, el ejemplo de Thompson presenta errores teóricos y metodológicos, el problema de nueva cuenta es que las leyes de Mendel describen mecanismos, narran los pasos que darían los genes durante la división celular, y además, lo hacen sin saber bien a bien de qué entidades está hablando o qué características presenta. La reconstrucción de Thompson es, por llamarla de algún modo, tan abstracta que sólo conociendo de antemano las leyes de Mendel y buscándolas entre los axiomas se puede dar algún

sentido a la reconstrucción: este es un problema muy grave sí de aquí se pretende obtener corolarios.

Sólo por motivos de ilustración, se podría comparar la propuesta de Thompson contra la axiomatización de la misma teoría por Balzer y Dawe<sup>265</sup>: nótese que ellos no axiomatizan el mecanismo de Mendel sino su *consecuencia*: la distribución de las características fenotípicas de la población B. La gran diferencia entre estas dos reconstrucciones es que Balzer y Dawe axiomatizan su interpretación de Mendel, en tanto que Thompson, axiomatiza lo que (cree) dijo Mendel tratando de adaptarlo al momento en que hizo la axiomatización. Thompson centra la teoría de Mendel en el individuo, la segregación de los genes en el cromosoma, cosa que según Balzer y Dawe correspondería a una teoría de la biología molecular. Si se reconstruyera Mendel siguiendo la propuesta presentada, estaríamos de acuerdo con Balzer y Dawe en que el problema de Mendel es explicar la presencia de características físicas dentro de una población determinada y que Mendel asume que ello se debe a cierta distribución de factores (genéticos). Así pues, el axioma central de Balzer y Dawe sería equivalente a **A** en la propuesta presentada sólo que en lugar de presentarse como una sumatoria  $(\sum_{i...n} \lambda_i \theta_i)$  **A** diría explícitamente lo que pretende Mendel y dejaría para un modelo  $(\mathbf{M}^*_h)$  el mecanismo que lo explicara. Se hace hincapié en que se trataría de  $\mathbf{M}^*_h$  ya que las *leyes* de Mendel no hablan de factores conocidos sino de objetos teóricos que hacen las veces de: “existe un factor (desconocido) tal, cuyo comportamiento (parecer) es tal y tal”, de lo que se asumen las leyes siguientes. Si como parece querer Thompson, la reconstrucción fuese sobre la interpretación moderna de Mendel, entonces sí que habría que definir mínimamente *segregación independiente* e incorporar la

---

<sup>265</sup> Sección 3.5 del capítulo anterior.

restricción de la distancia en que pueden encontrarse dos alelos en el cromosoma. Dado que Balzer y Dawe hablan de la consecuencia de la teoría no tienen porque precisar estos términos *mecanicistas* sólo que, en mi parecer, les habría hecho más fácil encontrar la diferencia entre Mendel y la teoría de la biología molecular: de hecho, cuando hablan de las especializaciones que mostrarían en un tercer artículo, quizá se refirieran a estos detalles.

### 3.4 Discusión

El presente trabajo propone que una teoría sea una herramienta heurística que explique un fenómeno natural. La teoría se basa en una posición ontológica y se modifica a lo largo del tiempo a fin de adecuarse a los avances empíricos. Para ello propone que la teoría esté formada por modelos científicos organizados según se hayan incorporado a la teoría. Cada modelo estará compuesto por una proposición general **a** que describirá aquello que pretende abarcar el modelo, y el mecanismo propuesto (**m**). Los modelos no estarán jerarquizados y en este sentido cada conjunto cronológico sería la suma de sus modelos  $\prod_{i=1}^n M_i^*$ , y la teoría sería la suma de sus conjuntos  $\prod_{i=1}^n C_i$ . La teoría estará apoyada en un axioma central **A** que representa una postura ontológica con respecto al fenómeno del que pretende dar cuenta una teoría.

La proposición del modelo **a** es el vínculo entre aquella parte de la naturaleza representada por **m** y el mundo real. Se trataría de una descripción mecanicista y puede ser modificado radicalmente en caso de ser requerido por la evidencia empírica. Por otra parte, **A** describe al fenómeno en su conjunto, y no puede ser modificado bajo ningún concepto ya que ello es justamente lo que pretende defender toda la teoría. En el caso de

la TSC, el mundo es explicado a través del reconocimiento a lo propio y prácticamente no ha importado el que los planteamientos originales de Burnet hayan sido incorporados a otros modelos que den cuenta de fenómenos para los que él no tuvo una respuesta adecuada. Sea como sea, lo que se ha mantenido invariable es esa idea de que el sistema inmune evolucionó para distinguir propio de ajeno. De la misma manera, un siglo antes la Teoría de la Cadena Lateral defendió como pudo la noción de que el repertorio inmunológico era innato, con lo que relegó a un segundo plano no tan sólo el mecanismo de acción del anticuerpo (su contribución más importante a la biología<sup>266</sup>), sino cualquier otro postulado que hubiese defendido: esto es, la teoría estaba sustentada por la idea del repertorio innato y *todo* lo demás era secundario.

Del punto anterior se desprende que **A** tendría mucho que decir con aquello conocido generalmente como *sentido común* y que tiene un peso extraordinario sobre el quehacer científico. Esta idea tiene un largo recorrido en la historia de la filosofía pero adquiere prominencia a partir del siglo xviii con el trabajo de Thomas Reid<sup>267</sup>. Aún así, habrá que hacer un par de precisiones. El concepto *sentido común* tiene al menos tres acepciones en filosofía:

1. En los trabajos de Reid y sus seguidores, el sentido común es un conocimiento innato, esto es, no adquirido de la experiencia. En este sentido, están más próximos a la idea de Berkeley sobre la inmediatez: Berkeley creía que existen dos tipos de ideas: las que son inmediatas, entendiéndose por ello que no requieren de ninguna actividad intelectual

---

<sup>266</sup> Recordemos que el término *receptor* fue introducido justamente por Ehrlich (ver primer capítulo sección 3).

<sup>267</sup> Haldane J. (ed). (2002). The Philosophy of Thomas Reid. The Philosophical Quarterly 52 (209). Para otras propuestas y críticas a Reid V. Por ejemplo, Descartes R (1999) Meditaciones Metafísicas. Ediciones del Orto; Dewey J. (1948) Common sense and science: Their respective frames of reference. The Journal of Philosophy 45(8): 197- 208. Kant I. (1996) Prolegòmens a tota metafísica futura que pugui presentar-se com a ciencia. Edicions 62. Peirce C.S. (1958) The Collected Papers of Charles Sanders Peirce. Harvard University Press.

y que a pesar de su sencillez o complejidad se dan “naturalmente” (como un proceso fisiológico), y las que no lo son y requieren de un proceso mental<sup>268</sup>. (En ambos casos, por ejemplo, conceptos tales como *espacio*, no pueden ser adquiridos de la experiencia dado que cada percepción visual lo presupone.)

2. Sentido común, también es aquel conocimiento que permite elegir una creencia sobre otra. Esta idea fue desarrollada por Peirce cuyo problema era saber cómo se pueden distinguir aquellos conocimientos *racionales* de los que no lo son. Esto se logra a base de comparar *racionalmente* un conjunto de creencias y aceptarlas, modificarlas o descartarlas según se contradigan o no. Según él, el sentido común aplicado de esta manera, no es tan sólo es una guía fiable del conocimiento, sino que es la manera en que se perfecciona el razonamiento.
3. Por último, dentro de la filosofía de la mente, el sentido común se refiere a aquellas representaciones mentales que son las portadoras del significado y la manera en que las manipula el sujeto<sup>269</sup>.

En este apartado nos referiremos particularmente al sentido común según la idea (2). En ciencia, es claro que el *sentido común* se desarrolla dentro de lo que Kuhn llama la ciencia normal. Una vez aceptada una teoría, la comunidad científica aceptará sin mayores reservas aquellos resultados que, además de estar comprendidos dentro de la teoría vigente, intuitivamente hagan sentido. Esto es, el

---

<sup>268</sup> Luce A.A. y Jessop T.E. (eds.) (1948) The works of George Berkeley Bishop of Cloyne. Nelson.

<sup>269</sup> Este tipo de trabajo se ha desarrollado principalmente con aplicaciones a la llamada *inteligencia artificial* cuyo exponente principal es John McCarthy. V. Por ej. McCarthy J. (1980) A logic for default reasoning. Artificial Intelligence 13: 81- 132.

conjunto de resultados que aceptaría la comunidad incluso si estos no estuviesen cubiertos explícitamente por la teoría. Con ello, describiremos informalmente al sentido común como aquella situación en que no es necesario conocer al detalle una teoría científica para saber qué resultados experimentales, propuestas de investigación, hipótesis,... pueden ser aceptados o merecen ser investigados más a fondo. Así por ejemplo, si bien una enzima ribonucleica parecería una violación a la primera acepción del “Dogma Central de la Biología” su introducción no supuso un cambio radical en los supuestos de la biología molecular sino simplemente, y tras un período de estira y afloja, la modificación del término *enzima* y la actualización del Dogma Central. Esto, porque intuitivamente había *algo* cierto dentro de la idea de que una molécula de ARN pudiese tener actividad catalítica, por que permitía ofrecer hipótesis a preguntas importantes sin respuesta hasta ese momento (¿cómo pudo surgir una primera molécula capaz de almacenar y heredar información?), y porque como ya se dijo, tampoco representaba un cambio radical en lo que se podría creer. El sentido común en este ejemplo, sería lo que Kitcher identifica como el conjunto del tipo de razonamiento empleado para resolver las preguntas científicas, según su esquema de *práctica científica*.

Para el caso que nos ocupa, el *sentido común* está muy ligado a la idea del axioma central. La explicación podría ser que el sentido común dice que la interpretación correcta para el sistema inmune se encuentra dentro de algo que se identifica como “propio” o como “peligroso”. El problema es que los avances teóricos, metodológicos, tecnológicos, etc... no permiten discernir con precisión qué es aquella entidad o conjunto de entidades que se identifican con tales términos. Así pues, se van tomando decisiones intuitivas, guiados como en Peirce, por el

razonamiento que se va reforzando al encontrar los datos empíricos que lo avalen (nótese que he empleado la palabra “encontrar” ya que así como con la historia, los resultados experimentales son también un campo amplísimo en que el investigador se recrea en busca de aquellos que demuestren su hipótesis).

El término *sentido común* merecería una investigación más profunda pero ello no es el objetivo del presente trabajo. Ya para terminar con esta sección comentaré que desde Peirce se reconocía la importancia de esta idea en la práctica científica pero no se encontraban los trabajos que la estudiaran a fondo. Hoy día pasa exactamente lo mismo y eso que el sentido común está ligado profundamente a temas de moda tanto epistemológicos (significado de los términos científicos, vaguedad, metáforas, individualización de teorías,...) como cognitivos.

La introducción de **A** ofrece además, una manera de comprender el cambio de una teoría a otra. En las versiones clásicas de la CS, para decidir si dos teorías **T**<sub>1</sub> y **T**<sub>2</sub> son la misma, se utiliza el concepto de isomorfismo: esto es, si se puede construir un teorema de representación que demuestre que **M**<sub>1</sub> y **M**<sub>2</sub> (los modelos que forman las teorías) son equivalentes estructuralmente; el ejemplo clásico sería la demostración de von Neumann sobre la equivalencia de la teoría cuántica y el espacio de Hilbert. Otra propuesta, también dentro del contexto de CS, es la de van Fraassen donde las teorías son equivalentes empíricamente si para cada modelo **M** de **T**<sub>1</sub>, existe un modelo **M'** de **T**<sub>2</sub> tal que todas las estructuras empíricas de **M** sean isomorfas con las de **M'**: esto es, dos teorías son equivalentes empíricamente si sus aserciones empíricas dan cuenta de los mismos hechos. Como ya se han mencionado (quizá en exceso) los defectos del

concepto *isomorfismo* aplicado a las teorías de biología, comentaré la propuesta de Wolfgang Balzer desde la versión estructuralista.

En este trabajo, el propósito de Balzer<sup>270</sup> es estudiar los métodos científicos en el sentido de aquellas estructuras que sustentan una hipótesis teórica: en términos del estructuralismo, estudia los estados que pueden adquirir los elementos teóricos ( $\tau$ ), donde un elemento teórico es una clase de modelos  $\mathbf{M}$ , un conjunto de estructura de datos  $\mathbf{D}$ , un aparato de aproximación entre datos y modelo  $\mathbf{U}$ , y el grado de relación  $\mathbf{F}$  entre teoría y datos. Con esto, Balzer pretende estudiar la dinámica de los métodos científicos según se vaya corroborando o modificando la hipótesis, esto es, según se modifiquen los elementos que conforman el elemento teórico. A cada modificación, Balzer le llama estado de transición. Ahora bien, dado que cualquier método de investigación será ya sea inductivo o deductivo, Balzer analiza ambas situaciones auxiliándose de lo que se ha mencionado e ilustrándolo con unos diagramas de flujo como se ven en la figura 4. En el caso de la deducción, los estados de transición se suceden hasta el infinito: si bien podría decirse que todo acabaría en cuanto el grado de relación entre hipótesis y datos fuese elevado, el diagrama de flujo correspondiente no tiene salida por lo que siempre habrá un nuevo miembro de  $\mathbf{M}$ ,  $\mathbf{D}$  ó  $\mathbf{U}$  para probar la hipótesis. En el caso de la inducción, Balzer la divide en inducción por enumeración (digamos que la habitual), y en la construcción de hipótesis por inducción, esto es, el caso en que la hipótesis se construye a partir de los datos. Si bien en ambos casos el diagrama correspondiente tiene salida si los datos y la hipótesis se corresponden positiva o negativamente, Balzer construye un tercer esquema que incorpora las dos propuestas y que es infinito: como en el caso de la deducción, el investigador que

---

<sup>270</sup> Balzer W. (2002). Methodological Patterns in a structuralist setting. *Synthese* 130: 49-69.

persiga cierto elemento teórico lo seguirá hasta la muerte. El problema es que  $\tau$ , como ya se mencionó, no le da sentido al mundo y por eso en esta visión teórica de la investigación, siempre se podrán encontrar modelos o datos (nuevos miembros de **M** ó **D**) con que contrastar la teoría. En la propuesta presente, una teoría será diferente si y sólo si sus axiomas centrales son diferentes. Como en el caso de la TSC y la TP, las teorías podrían compartir buena parte de sus presupuestos teóricos y ser distintas; en el caso de la CS, y haciendo a un lado los problemas de este concepto, habría que ver si sería capaz de distinguir dos teorías con una diferencia (computable) tan pobre.

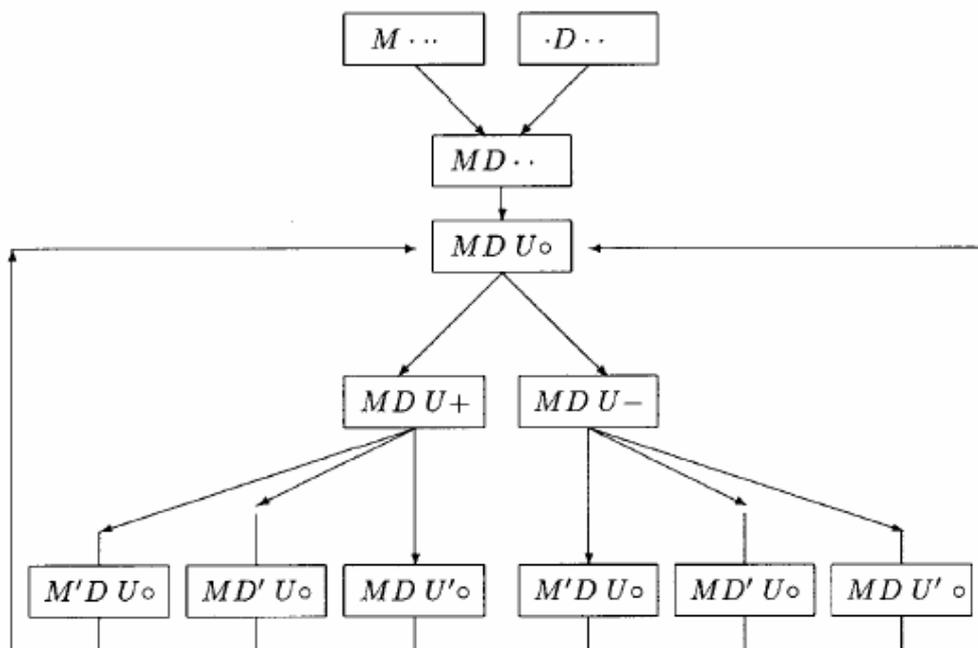


Fig. 4 Diagrama de los estados de transición de un método de investigación según Balzer. El ejemplo muestra las decisiones que se toman según varíen los elementos M, D o U. Balzer W. (2002) p. 57.

En cuanto a los modelos, si bien se acepta que **M\*** podría ser expuesto de cualquier manera, los trabajos abordados desde un punto de vista semántico han fracasado en su intento por formalizar las teorías en biología. En el presente trabajo se ve como los resultados de Beatty, Lloyd y Thompson son bastante modestos, en tanto que Schaffner habla de algo en que no estaría de acuerdo ni la misma comunidad científica (sobre la

multitud de teorías científicas). Desde el punto de vista del estructuralismo, el intento formal de Balzer y Dawe se quedó a la espera del tercer artículo que aclarara las críticas hechas en éste y otros trabajos; a pesar de ser motivo de especulación ociosa preguntarse por qué nunca fue publicado, una respuesta plausible bien podría ser que ellos tampoco encontraron respuesta a las críticas. Centrándose en aspectos más formales, si bien los elementos (o algunos de ellos) de una teoría física podrían ser definidos formalmente de manera que se construyese una estructura abstracta que después se asociase a un sistema físico, esto parece poco plausible en biología. Ya de entrada, la gran mayoría de las teorías en biología trabajan con objetos físicos: animales, células, proteínas,... cuya caracterización no queda clarificada por el uso de un lenguaje formal sino en la descripción minuciosa de sus características. Si bien se podría argumentar que las teorías hablan de la relación entre éstos objetos y que dichas relaciones sí pueden ser descritas en lenguaje formal, la biología utiliza herramientas como la vaguedad, la metáfora, o la analogía como instrumentos de teorización. Lo amplio del término “propio” ha permitido sistematizar un gran número de observaciones lo que ha permitido el desarrollo de aquello que conocemos como inmunología. De la misma manera, tal parece que hicieron mucho más por la Teoría de la Cadena Lateral aquellos esquemas fáciles pero ilusorios que representaban al anticuerpo, que la teoría en sentido estricto. En biología abundan los términos de difícil traducción incluso de una lengua (natural) a otra: por ejemplo, el término *fitness* tiene un significado bastante claro dentro de la Teoría de la Evolución contemporánea sólo que no parece haber un consenso sobre qué término sea el más adecuado en castellano. Como éste, en biología se utilizan cotidianamente una multitud de términos que surgieron a partir de una metáfora o de una analogía entre un fenómeno del que se pretendía dar cuenta y algo que lo evocaba o con lo que guardaba cierta similitud. Con ello, no se ve cómo un

lenguaje formal tenga cualquier aplicación en la biología siendo que no tiene mayor sentido representar conceptos vagos por medio de una definición formal. Quizá sea por ello que hasta ahora la aplicación de la CS en biología se centre en cuestiones puntuales de la biología evolutiva, específicamente en teorías matematizadas como en el caso de Lloyd o Beatty (el paso de una construcción matemática a una formal parece ser mucho más simple que la que pasa desde una construcción física), o bien, sean intentos harto controvertidos como los casos de Schaffner, Thompson o Mary Williams. Otro problema en el mismo sentido, es que si bien una teoría en el campo de la física podría ser un modelo abstracto general aplicable después a un cierto número de sistemas físicos, en biología los modelos son construidos directamente sobre el sistema físico que pretende explicar. Al contrario de lo que pasa en el ejemplo de Giere sobre qué es un modelo (teórico)<sup>271</sup> ¿a cuántos sistemas fuera del sistema inmune se puede aplicar la selección clonal? ¿Cómo se mide la similitud (o el isomorfismo) entre ésta y la selección que desembocó en el hombre moderno? La opción sería decir que la selección y diferenciación celular según la TSC es un subconjunto de la Teoría de Selección según Darwin, pero en ese caso, sólo la Teoría de la Evolución según Darwin sería una teoría (de hecho sería la única teoría) en biología y todo lo demás hablaría sobre los mecanismos o los corolarios de ésta. Me parece que tal visión de la biología es bastante pobre y no hace justicia a la diversidad del campo. Para terminar, recordemos que existe la crítica formal que hace Downes en la sección anterior y que comparten autores contrarios a la CS como Bunge<sup>272</sup> quien también piensa que las características de la CS la vuelven completamente inadecuada para la ciencia: según su punto de vista, al hablar

---

<sup>271</sup> “(...) inicialmente, tal expresión (se refiere a las leyes del movimiento de Newton) tan sólo necesita un significado abstracto, tal como  $m$  se refiere a algo llamado la masa de un cuerpo, y  $v$  es su velocidad en un tiempo  $t$ . Después, las ecuaciones pueden ser utilizadas para construir una gran cantidad de sistemas mecánicos abstractos, como por ejemplo, un sistema de dos cuerpos sujeto únicamente a la fuerza gravitatoria entre ellos. A un sistema abstracto tal, yo lo llamo *modelo*”. Giere (1999) p. 92

<sup>272</sup> Mahner M y Bunge M (1997) Foundations of Biophilosophy. Springer.

de modelo dentro de los límites de la TM, la CS habla de construcciones matemáticas que sólo pueden ser isomorfas a otras estructuras matemáticas, esto es, la CS no puede ser aplicada a estructuras del mundo real y dado que la ciencia habla de modelos concretos y basados en hechos: “la teoría de modelos y la visión [semántica] de las teorías científicas no son de utilidad para la filosofía de la ciencia y la tecnología”<sup>273</sup>.

Ya que una propuesta formal ha quedado descartada, falta resolver qué tipo de representación sería el adecuado para los modelos científicos. En el trabajo presente se utilizan enunciados en lenguaje natural para dar una mayor cohesión al relato dado que así fueron presentadas las teorías en el primer capítulo y porque de Schaffner y Giere, se acepta que la ciencia se piensa y aprende del *libro de texto avanzado* (o de las *publicaciones científicas avanzadas*) donde las propuestas se suelen presentar así y acompañadas de esquemas como en la ilustración de la TSC presentada en la figura 5. Dado que en la propuesta presente, el modelo científico pretende servir como una herramienta heurística tanto en la comprensión del contenido de una teoría como en su aplicación experimental, ¿cómo estaría mejor representado? ¿Mediante una serie de pasos, una lista de enunciados, un diagrama,...? Quizá una pista esté en aquella *explicación fácil pero ilusoria* que proveían los diagramas de Ehrlich (v. fig. 3, p. 31): si bien no daban cuenta de qué era una cadena lateral, lo que sí hacían era dar una idea bastante clara que se trataba de proteínas presentes en la membrana celular capaces de reconocer *toxinas*; esta idea perduraría en el tiempo a pesar de que la cadena lateral como tal perdería todo apoyo. Quizá de la misma manera, los modelos científicos habrían de presentarse con esquemas fáciles pero ilusorios (ideales) dado que lo más importante de la teoría no es la descripción rigurosa de las entidades que la conforman

---

<sup>273</sup> Op. Cit., p. 349. La crítica de Bunge a la CS es mucho más amplia pero en este caso, sigue una línea de razonamiento parecida a la presentada por Downes en el capítulo anterior. Lo interesante es que mientras que Downes pretende renovar la CS, para Bunge está es una razón importante para descartarla.

sino su poder heurístico: sentar las bases del fenómeno y dar idea de qué se podrá aceptar como verdadero según la interpretación que se le atribuya a la naturaleza. A partir de aquí, cualquier resultado, descripción mecánica, entidad hipotética,... es bienvenida.

Independientemente del método elegido, el modelo debe dar cuenta de todo lo que involucre su proposición **a**; esto es:

- Cualquier elemento novedoso tendría que ser caracterizado (en caso de tratarse de un objeto) o definido (en caso de ser un concepto). En los ejemplos presentados, debe quedar claro qué es *selección clonal*, célula *sensible* al antígeno, célula *de ayuda*, etcétera.
- El modelo debe cuenta de la relación entre la proposición y la parte de la naturaleza que pretende describir. Esta tarea podría ser abordada desde varios puntos de vista y siguiendo varias estrategias cognitivas pero lo importante es que al final muestre explícitamente, las preguntas relacionadas con **a** que pretende responder el modelo. Como ya se dijo, **M\*** no debe ser un tratado científico ya que, por ejemplo, ni Matzinger ni Burnet conocen al detalle todo lo que involucra el sistema inmune hoy día (de hecho, es prácticamente imposible saberlo dada la gran cantidad de información). Lo importante es que el modelo marque las pautas de aquello que será posible creer (aceptar) así se trate de fenómenos relacionados que no existían cuando fue postulada la teoría.

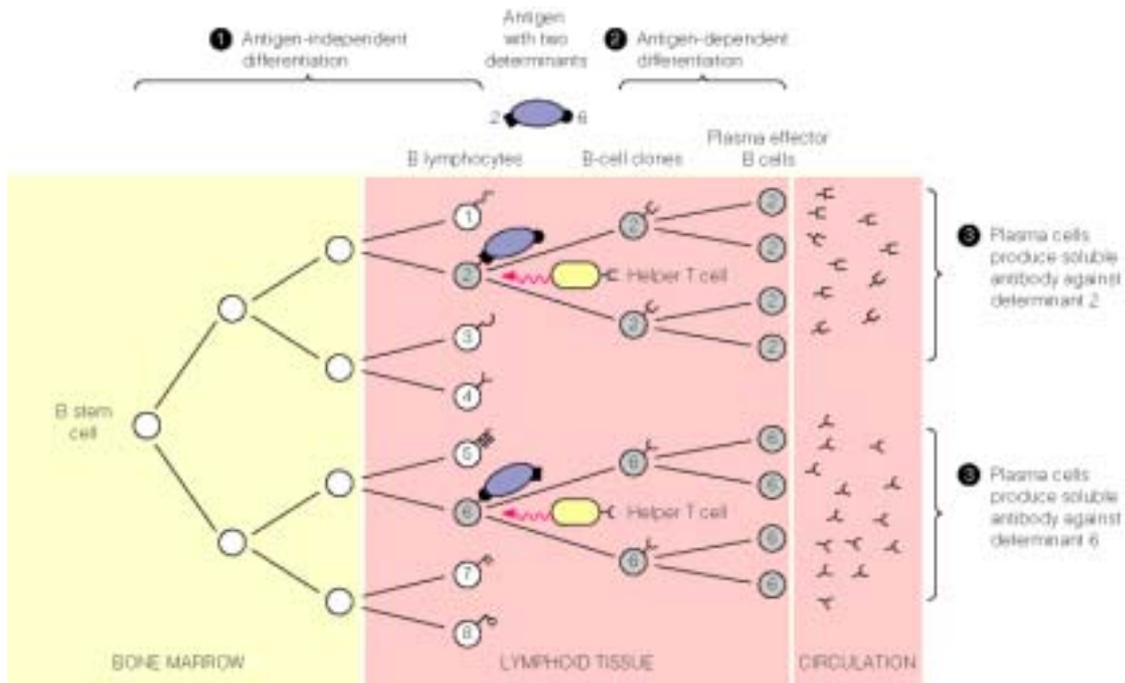


Fig. 5. Esquema de la Teoría de la Selección Clonal.

En este sentido **a** sería aquello que guía del proyecto de investigación según las propuestas de Kitcher o Downes. Para dar mejor cuenta de esto, el modelo se ha dividido en modelo empírico y modelo hipotético, esto es, mientras que Burnet y compañía postularon la teoría y luego buscaron los datos que la corroboraran, ahora es cada vez más común, por ejemplo, explotar las técnicas moleculares como el micro array<sup>274</sup> y teorizar a partir de los datos. De esta manera, a diferencia de Suppe, no habría un modelo de datos ya que en realidad, cada modelo está construido fundamentalmente de la relación entre la descripción y los resultados que lo corroboran. Los modelos, así pues, no están jerarquizados ni como en el sentido de Suppe, ni como en el sentido de Schaffner (teorías de Rango Medio) sino que todos

<sup>274</sup> Brevemente, se trata de una técnica de genética molecular donde un conjunto de genes es colocado en una matriz sobre una placa de cristal sobre la que se puede estudiar la expresión simultánea de miles de fragmentos genéticos.

ellos forman una red donde cada elemento es indispensable para la cohesión de la teoría.

- Siguiendo el punto anterior, creo que la teoría debe volver explícita la relación tan estrecha que mantiene con los datos experimentales: en la práctica científica contemporánea no existe una jerarquización donde lo teórico tenga un papel más destacado sobre lo práctico. Como se puede ver a lo largo de la exposición sobre la historia de la inmunología, ambas van de la mano y se complementan e incluso, en muchos casos, los datos experimentales tienen un papel más destacado sobre los teóricos. Si esto ya resultaba evidente hace 50 años (*“el pensamiento inmunológico durante la primera mitad del siglo veinte encontró su fuente en los problemas prácticos de la producción y la estandarización de los antisueros, y en la naturaleza de la reacción entre antígeno y anticuerpo”*<sup>275</sup>), más lo es ahora con el avance espectacular que han tenido las técnicas experimentales en general. Por citar un ejemplo:

*“El campo tradicional de la inmunología, guiado por modelos, está a punto de chocar contra el nuevo y exitoso campo de la genómica guiado por el descubrimiento. La investigación tradicional tanto en biología como en inmunología molecular, puede ser vista como si se tratase de entender una película al examinar sucesivamente unos cuantos píxeles (los genes) de cada fotograma. Las técnicas genómicas permiten a los científicos ver toda la película en una sentada y descubrir las relaciones complejas que existen entre la trama, los personajes, y los temas recurrentes. La tensión que existe entre las*

---

<sup>275</sup> Mazumdar (1995), p. 115 citada en la pag. 26.

*estrategias genómicas y esta orientación tradicional de la biología molecular por estudiar genes individuales, genera la crítica frecuente de que las primeras no son aproximaciones guiadas por la hipótesis. Aquellos que prefieren la genómica, toman como propia dicha crítica, haciendo notar que, deliberadamente, las técnicas genómicas no están guiadas por la hipótesis. Cuando se aplican las poderosas herramientas moleculares de la genómica a una nueva pregunta biológica, ciertamente se harán (sic) descubrimientos que generen hipótesis nuevas y que necesitarán el replanteamiento de los modelos existentes”.*<sup>276</sup>

El furor detrás de las nuevas técnicas en biología molecular está claramente expresado en la cita anterior: éstas son tan poderosas, que literalmente se puede estudiar la función de miles de genes en unas horas. Estas nuevas técnicas están siendo utilizadas cada vez más en los laboratorios de todo el mundo, y debido a la cantidad de experimentos que se pueden hacer en un tiempo relativamente corto, casi se podría decir que se hacen experimentos “para ver qué pasa”. Así por ejemplo, el artículo menciona con entusiasmo el descubrimiento sorprendente de la producción del Factor de Inhibición de Macrófagos (una proteína que sirve para la regulación de la respuesta inmune), por un tipo de células llamadas cebadas, anteriormente, se creía que sólo era expresado o por los mismos macrófagos o por células de la pituitaria. Este resultado inesperado se logró gracias a estas técnicas no prejuiciadas por los modelos antiguos (esas obsoletas aproximaciones guiadas por la hipótesis). Si este ejemplo es poco convincente, los autores hablan de nuevas observaciones

---

<sup>276</sup> Staudt L.M. y Brown P. O. (2000) Genomic views of the immune system. Annual Review of Immunology 18: 829- 861.

que según ellos, le dan un giro completo a lo que se pensaba de la inmunología, e incluso, a la forma misma de hacer investigación. Como ejemplo, se cita un estudio que involucró unos 9000 fragmentos genéticos humanos<sup>277</sup> para estudiar la respuesta de un tipo de células llamadas fibroblastos ante la presencia o ausencia de suero. Tradicionalmente se esperaba estudiar el ciclo celular (esto es, la serie de pasos que lleva la célula para su reproducción), pero al final se descubrió que los fibroblastos juegan un papel muy importante en la respuesta inmune sirviendo de directores de orquesta durante la cicatrización. Además, los resultados insinuaron la posibilidad de que no tan sólo las células tradicionalmente asociadas al sistema inmune sean llamadas para responder a una herida u otro desafío inmunológico, sino cualquier otra que se encuentre cerca del problema. (Este es uno de los postulados de la Teoría del Peligro, sólo que este dato y sus implicaciones se obtuvieron independientemente de *esta* o (según dicen) cualquier otra teoría.) El cambio radical que están generando las nuevas técnicas es la cantidad prácticamente inmanejable de información: ¿cómo estudiar la cascada de datos que pueden generar 9000 fragmentos genéticos trabajando al unísono? ¿Qué consideraciones se deben tomar para no pasar por alto resultados espectaculares que podrían aportar evidencia para una nueva teoría? ¿Cómo discriminar la información? Sea como fuere, lo importante es la preeminencia que toman ya los resultados sobre las “consideraciones teóricas”. Nótese de cualquier manera, que la investigación anterior podría no haber nacido de una hipótesis pero que por ningún motivo está por encima de la teoría (no están por encima de **A**): aparentemente, los autores de la cita anterior

---

<sup>277</sup> 9000 secuencias de cDNA de unas 14pb. Brevemente, la técnica permite obtener secuencias de ADN (llamado cDNA por ser ADN *complementario*) del ARN mensajero por medio de la enzima reversa transcriptasa (que justamente viola el sentido original del “dogma central” al pasar la información de ARN a ADN).

pasan por alto que cualquier dato sin un marco que le dé sentido no es un resultado.

Para dar mejor cuenta del desarrollo diacrónico de una teoría, se propone agrupar los modelos ordenadamente según fueron incorporados. La pretensión es comprender cabalmente el contenido de la teoría en un tiempo determinado al seguir el desarrollo de los elementos teóricos y observar cómo se han modificado para salvar el axioma central.

Por ejemplo, recordemos que la Teoría Pauling- Haurowitz descrita en el primer capítulo<sup>278</sup>, dice en términos generales que la especificidad antígeno anticuerpo se debe a que el antígeno participa en la síntesis del anticuerpo al hacer que éste adquiera una conformación tridimensional complementaria a la suya. Esta teoría estaría formada por dos conjuntos cronológicos de modelos, uno que explicaría el proceso de síntesis del anticuerpo, y otro que explicaría cómo llega el antígeno hasta el sitio de síntesis del anticuerpo. Esto, no porque se trate de dos problemas distintos que deban ser explicados por separado, a fin de cuentas, en este caso ambas explicaciones son bioquímicas, sino que se trata de dos preguntas que muestran el desarrollo de la teoría a lo largo del tiempo. Como se recordará del primer capítulo, la Teoría Pauling- Haurowitz es la estrella de las teorías de instrucción, un grupo de teorías que explicaba la diversidad inmunológica por la acción directa del antígeno sobre el anticuerpo, y sobre todo, se trataba de un grupo de teorías que pretendía reducir la inmunología al ámbito de la (bio)química. La pregunta general era: ¿Cómo es posible que el antígeno instruya la

---

<sup>278</sup> Sección 3.2.1

síntesis del anticuerpo? Durante bastante tiempo, la mayoría de ellas se limitó a especular cómo sería esto posible pero sin ofrecer un mecanismo plausible. No sería sino hasta la llegada de Pauling que este problema recibiría la atención necesaria, cosa que se refleja incluso en su propio nombre: no es la Teoría de instrucción de Pauling, a pesar de que bien puede decirse que él la dotó de contenido, sino que se trata de la Teoría de Haurowitz y Pauling aceptando que éste incorporó nuevos elementos a una teoría ya existente. Así pues, la Teoría Pauling – Haurowitz estaría conformada por los siguientes elementos:  $T_{P-H} = \{A, C_1, C_2\}$ , donde **A** es el axioma central de la teoría, y **C<sub>1</sub>** y **C<sub>2</sub>** sus modelos: **C<sub>1</sub>** involucraría la aportación de Haurowitz y sus modelos científicos explicarían el proceso de captación del antígeno hasta el sitio de síntesis del anticuerpo, en tanto **C<sub>2</sub>** sería la aportación de Pauling y explicaría cómo sería posible que el antígeno regulase la síntesis de la globulina.

De la misma manera, aquello asociado a la Teoría de la Biología Molecular, estaría formado por un conjunto de modelos cada uno de los cuales reflejaría el desarrollo histórico de la disciplina. En este sentido, difiere del trabajo de Balzer y Dawe presentado en la sección sobre el estructuralismo del capítulo anterior, donde los autores buscan demostrar como la Teoría de Mendel ha sido reducida al núcleo central de la Teoría de la Biología Molecular (MOLGEN): no creo que se trate de una reducción sino de una misma teoría que se ha expandido hasta convertirse en aquello que conocemos como la Biología Molecular: es por esta razón que los autores fracasan en su intento por demostrar este punto y de hecho (ellos mismos lo dicen) vuelven trivial su reconstrucción: la Teoría de Mendel y el núcleo central de MOLGEN son lo mismo.

Al igual que en el caso del modelo científico, habría que preguntarse cuál sería el mejor método de representación del conjunto cronológico para volver más evidente su contenido. Quizá habría que preguntarse si ante el desarrollo de los métodos cognitivos se está volviendo obsoleta la presentación de la teoría por medio de enunciados, sean proposiciones, leyes, axiomas,... y la teoría debería estar dividida en una parte *verbal*, el axioma central, la definición de términos plásticos y las proposiciones generales de los modelos, y otra *pictórica* que sería el modelo científico.

Por último, aquellos términos vagos que forman el corazón y el eje de desarrollo de una teoría se les llamaron *términos plásticos*. La pretensión es mostrar como dichos términos son utilizados como guía heurística y permiten la incorporación de distintos elementos en una misma teoría. Podemos destacar los siguientes aportes del término plástico a la teoría científica:

1. Un término plástico podría dirigir en un primer momento la investigación científica: existe una idea vaga que explica un fenómeno, solo que como no se conoce cabalmente, se introduce un término que más o menos abarque aquello de que se quiere, pero que no se puede (o no se sabe como) definir. Eventualmente, ya sea por el avance tecnológico, teórico,... el término deja de ser plástico al referirse a una entidad determinada bien definida.
2. Un término plástico guía la investigación pero nunca llega a ser definido cabalmente: eventualmente, aquella serie de observaciones que se le asocian dejan de poder ser englobadas dentro de este término y otra corriente

introduce un término nuevo (igual de vago, pero que al reagrupar las observaciones bajo una nueva rúbrica parece tener mayor poder explicativo): *propio*, según sus críticos, ya no puede defenderse de los datos empíricos y por ello *peligro* parece ser *ciencia revolucionaria*<sup>279</sup>.

3. Un término plástico confiere a una teoría virtudes científicas tales como simplicidad o poder explicativo, puede presentar una nueva teoría de tal manera que no suponga un cambio radical en lo que (ya) se cree (presumiblemente, de entre dos hipótesis  $H_1$  y  $H_2$  que den cuenta de los mismos datos empíricos, se preferirá aquella que encaje mejor con lo que ya creemos), etc.
  
4. Un enunciado formado por términos plásticos no puede hacer predicciones y gracias a ello, pueden escapar con mayor facilidad de las críticas y variar su definición conforme sea necesario. Ahora que si bien un enunciado formado por términos tales como *peligro*, *propio* o *evolución* no permiten hacer predicción alguna, ésta sí se puede construir a partir de los elementos asociados a ellos: las células linfáticas, la tolerancia inmunológica, el tratamiento de las enfermedades autoinmunes o la presencia de tal o cual rasgo genético, sí pueden ser sometidos a examen según las pautas dictadas por el axioma central de la teoría; el problema, o la virtud según se vea, recae en la interpretación de los datos y en cómo poder evaluar si una teoría es más precisa, más adecuada empíricamente, más cierta,...

---

<sup>279</sup> Según la propia Polly Matzinger.

5. Los términos plásticos pueden ser extrateóricos pero aún así tener un impacto importante dentro del desarrollo científico. Como ejemplo se puede nombrar al *Horror Autotoxicus*: Ehrlich no tenía ningún apoyo empírico para probar su punto y sin embargo, fuese su autoridad moral o la aceptación de un concepto teórico aparentemente contrastado pero sin fundamento, el historiador de la medicina Arthur Silverstein<sup>280</sup> lo cuenta entre las razones que retrasaron el estudio de las enfermedades autoinmunes durante la primera mitad del siglo XX.
  
6. La ciencia es una actividad que únicamente organiza el conocimiento para darle sentido. El término plástico permite darle sentido a un número de observaciones y las agrupa en un conjunto determinado. El sistema inmune, el sistema neurológico, el sistema endocrino, son una muestra que la ciencia sólo sirve para ordenar un conjunto de conocimientos de manera que se puedan aprehender de una manera más fácil pero por lo mismo, no refleja la realidad (quizá caótica) de la naturaleza.

Un problema que genera el término plástico, es que el término puede ser interpretado (dentro de ciertos límites) de diferente manera por varios grupos de investigación. Es por esta razón, que autores como Beatty o Schaffner creen encontrar una multitud de teorías científicas en biología: según ellos, la riqueza conceptual en biología hace que se necesita de más de una propuesta. Este extremismo en la riqueza

---

<sup>280</sup> Silverstein A.M. (1989) History of Immunology. Academic Press.

conceptual de las teorías los lleva tanto a rechazar la existencia de leyes en biología, como llegar al extremo de asumir que una teoría puede ser un caso particular de una clase general. Este *pluralismo teórico* como le llama Beatty, no habla de la “necesidad de teorías diferentes para un mismo dominio de fenómenos”, sino, como diría Hull “del grado de nuestra ignorancia”<sup>281</sup>. Esta postura merece dos respuestas:

1. Dado que, y tal como apuntan Schaffner y Beatty, los fenómenos biológicos están sometidos a un número considerable de factores y a lo largo de la evolución cada organismo ha desarrollado la estrategia que mejor se adapte a sus intereses, los grupos de investigación se centrarían en diversos aspectos de un mismo fenómeno general: esto es, no que se requieran de teorías científicas diferentes, sino que la teoría científica se trataría en realidad de un conjunto de subteorías (llamémosle  $\{T^*_1, T^*_2, T^*_3, \dots, T^*_n\}$  etc.) a su vez parte de la teoría general ( $T^*$ ) que pretende dar cuenta de un fenómeno particular; para utilizar los términos de la concepción semántica que presuntamente defiende Beatty,  $T^*$  sería el conjunto universo ( $U$ ) y  $T^*_i$  (algunas de) sus clases. En este sentido,  $T^*$  vendría a ser la suma de todas las subteorías que la formasen. De la misma manera, incluso se podría distinguir entre teorías *generales* y teorías *particulares*. Las primeras vendrían a ser las que se han expuesto a lo largo de este trabajo que hablarían sobre la intención atribuida al sistema inmune en general, en tanto que las segundas serían las teorías que pretenden dar cuenta sobre fenómenos particulares: los operones, la regulación de las

---

<sup>281</sup> Hull D (1987). Genealogical actors in ecological roles. *Biology and Philosophy* 2: 168-184, p. 178.

células T, la diversidad del sitio de unión del anticuerpo, etcétera. La clave sería que cada una de estas teorías particulares tendría muy presente si lo que dice pudiese estar en contra del axioma central de su campo de estudio.

2. Dado que  $\mathbf{T}^*$  está dirigida por un axioma central expresado con términos vagos, no existe un consenso preciso sobre su significado entre la comunidad científica. Es por ello, que varios grupos le dan un significado diferente y pareciera que se producen muchas teorías alrededor de un mismo fenómeno. La situación, no obstante, es similar a la anterior y la  $\mathbf{T}^*$  estaría formada por la intersección de sus subteorías  $T^* = \prod_{i=1}^n T^* i$ ; obsérvese que a diferencia de la respuesta 1,

aquí no se trataría de la unión dado que la Teoría General mostraría únicamente aquellos elementos comunes entre las distintas subteorías; esto es: mientras que en el caso de los operones, para citar un ejemplo de Schaffner, el término *operón* tiene un significado preciso, la Teoría General de los Operones mencionaría aquello que es común a todos los operones y las diferencias que hubiese entre los tipos distintos de organismos. Por el contrario, cuando el problema se centra en un término plástico, la Teoría General del Sistema Inmune ha de hablar sobre aquello que es común al sistema inmunológico de los vertebrados y dejar como tema a investigar el porqué de las diferencias.

## Conclusión

*La teoría en biología es una herramienta heurística diacrónica que pretende interpretar una parte de la naturaleza. T\** está cimentada en el axioma central **A** que representa su posición ontológica y está formada por un conjunto de modelos científicos que sientan las bases de todas las entidades y mecanismos que podrán ser tomados como verdaderos para el fenómeno en cuestión.

## **Bibliografía General.**

Abbas A.K., Lichtman A.H. y Pober JS (2003) Cellular and Molecular Immunology. WB Saunders.

Adams E.W. y Adams W.Y. (1987) Purpose and Scientific Concept Formation. The British Journal for the Philosophy of Science, 38(4): 419- 440.

Andersen H. y Nersessian N.J. (2000) Nomic Concepts, Frames, and Conceptual Change. Philosophy of Science, Proceedings of the 1998 Biennial Meetings of the Philosophy of Science Association. Part II: s224- s241.

Anderson, C. C., Carroll, J. M., Gallucci, S., Ridge, J. P., Cheever, A. W., y Matzinger, P. (2001). Testing time, ignorance, and danger-based models of tolerance. Journal of Immunology, 16:3663-3671.

Anderson C.C. y Matzinger P. (2000) Danger: the view from the bottom of the cliff. Seminars in immunology, 12: 231–238, p. 233.

Ankeny R.A. (2000). Fashioning descriptive models in biology: of worms and wiring diagrams. Philosophy of Science, vol. 67, supplement. Proceedings of the 1998 Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association. Part II: s260-s272

Armstrong D.M. (1984). Replies. En D.M. Armstrong. Bogdan R.J. (ed). 225- 269.

Armstrong D.M. (1983). What is a Law of Nature? Cambridge University Press.

Aronson J.L., Harré R., y Way E.C. (1995). Realism Rescued: How scientific progress is possible. Duckworth.

Arroyo Santos A. (1998). Análisis Teórico y Experimental de la constante de afinidad. Tesis de licenciatura. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Avrameas S. (1993). Natural Auto antibodies: Their physiological role and regulatory significance. En Shoenfeld Y y Gershwin M.E. (eds) (2000) Cancer and Autoimmunity. Elsevier.

Bailer- Jones D.M. (2003). When scientific models represent. International Studies in the Philosophy of Science, 17(1): 59-74.

Balzer W. (2002). Methodological Patterns in a Structuralist Setting. Synthese, 130: 49-69.

Balzer W., Moulines U., y Sneed J. (1987). An architectonic for science, Reidel-Dordrecht.

Balzer W. y Dawe C.M. (1986a). Structure and Comparison of Genetic Theories: (I) Classical Genetics. British Journal of Philosophy of Science; 37: 55- 69.

Balzer W. y Dawe C.M. (1986b). Structure and Comparison of Genetics Theories (2) The reduction of Character- Factor Genetics to Molecular genetics. British Journal of Philosophy of Science, 37: 177-191.

- Bartelborth T. (2002). Explanatory Unification. *Synthese* 130: 91- 107.
- Beatty J. (1997). Why do biologists argue like they do? *Philosophy of Science* 64, supplement. Proceedings of the biennial meetings of the Philosophy of Science Association. Part II: s432- s443.
- Beatty J. (1987). On Behalf of the Semantic View. *Biology and Philosophy*, 2(1): 17-23.
- Beatty J. (1980). Optimal- Design Models and the Strategy of Model Building in Evolutionary Biology. *Philosophy of Science*, 47: 532-561.
- Billingham, R. E., Brent L., y Medawar P.E. (1953). Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 172:603-606
- Bona C., Murai C., Sasak T. (1999). The role of exogenous stimulation in pathogenesis of autoimmune diseases. En Paul S (ed.) (1999) *Autoimmune reactions*. Humana Press., pp.130-143.
- Bowler P.J. (1992). *The Non- Darwinian Revolution: Reinterpreting a Historical Myth*. Johns Hopkins University Press.
- Bowler P.J. (2000). Philosophy, Instinct, Intuition: What Motivates the Scientist in Search of a Theory? *Biology and Philosophy* 15: 93- 101.
- Bretscher, P. (2000). Contemporary models for peripheral tolerance and the classical 'historical postulate'. *Seminars in Immunology* 12: 221-229.
- Bretscher, P. (1999). A two-step, two-signal model for the primary activation of precursor helper T cells. *Proceedings of the National Academy of Science .U.S.A* 96: 185-190.
- Bretscher P. y Cohn M. (1970). A Theory of Self- Nonsel Self Discrimination. *Science* 169: 1042-1049.
- Brown R. (1994) *Smoke and mirrors: How science reflects reality*. Routledge.
- Burnet F.M y Fenner E. (1949) *Production of antibodies*. Macmillan.
- Burnet F.M. (1959). *The Clonal Selection of Acquired Immunity*. Cambridge University Press.
- Burnet M.F. (1972). *Auto-Immunity and Auto- Immune Disease*. Medical and Technical Publishing Co.
- Bynum W.F. (1994). *Science and the Practice of Medicine in the Nineteenth Century*. Cambridge University Press.
- Cartwright N. (1983). *How the laws of physics lie*. Oxford University Press.
- Cartwright N. (1989). *Nature's capacities and their measurements*. Oxford University Press.
- Chernyak L y Tauber A.I. (1990) The idea of Immunity. *Metchnikoff's Metaphysics and Science. Journal of the History of Biology* 23 (2): 187-249.

Chernyak L. y Tauber A.I. (1988). The birth of immunology: Metchnikoff, the Embriologist. *Cellular Immunology* 117 (1): 218-233.

Churchland P.M (1990). On the Nature of Theories: A Neurocomputational Approach. En *Scientific Theories*. Savage W.C. (ed) Minnesota Studies in the Philosophy of Science, XIV. University of Minnesota Press, 59- 101.

Churchland P.M. y Hooker C.A. (1985) (eds). *Images of Science*. The University of Chicago Press.

Clark W.R. (1991): *The Experimental Foundations of Modern Immunology*. John Wiley & Sons, Inc.

Cohen, I. R. (1992) The cognitive paradigm and the immunological homunculus. *Immunology Today* 13: 490-494.

Cohen, I. R. y Young, D. B. (1991). Autoimmunity, microbial immunity and the immunological homunculus. *Immunology Today* 12: 105-110.

Cohn M. (1981) Conversations with Niels Kaj Jerne on immune regulation: Associative versus Network recognition. *Cellular Immunology* 61: 425- 436.

Collard P. (1976): *The Development of Microbiology*. Cambridge University Press.

Collins H, y Pinch T. (1996) *El Gólem: Lo que todos deberíamos saber acerca de la ciencia*. Crítica.

Collins H. (1985) *Changing order: Replication and induction in scientific practice*. University of Chicago Press.

Coutinho I (1995) The Network Theory: 21 years later. *Scandinavian Journal of Immunology*, 42(1): 3- 8.

Creath R. y Maienschein J. (ed) (2000) *Biology and Epistemology*. Cambridge University Press.

Crosby A.W. (1993) *The Cambridge World History of Human Disease*. Kiple K.F. (ed.) Cambridge University Press.

Culp S. y Kitcher P. (1989). Theory Structure and Theory Change in Contemporary Molecular Biology. *The British Journal for the Philosophy of Science*. 40(4): 459- 483.

Culp S. (1995) Objectivity in experimental inquiry: breaking data- technique circles. *Philosophy of Science*, 62: 430- 450.

David Lewis ((1986) *Counterfactuals*. Basil Blackwell.

Descartes R (1999) *Meditaciones Metafísicas*. Ediciones del Orto.

Dewey J. (1948) Common sense and science: Their respective frames of reference. *The Journal of Philosophy* 45(8): 197- 208.

- Downes S.M. (1992) The importance of models in theorizing: A deflationary semantic view. *Philosophy of Science. Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association. Vol I:* 142- 153.
- Dretske F.I. (1977) Laws of Nature. *Philosophy of Science* 44: 248- 268.
- Earman J. y Roberts J. (1999). *Ceteris Paribus*, There is no problem of provisos. *Synthese* 118: 439-478.
- Earman J. (1987) The problem of irreversibility. *PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association. Vol. I:* 226-233.
- Earman J. (1984). *Laws of Nature: The Empiricist Challenge*. En D.M. Armstrong, Bogdan R.J. (ed) D. Reidl Publishing Company, 191- 223.
- Ehrlich P. (1900) On immunity with special reference to cell life. *Proceedings of the Royal Society (London)* 66: 424-448.
- Feyerabend P. (1964) Reduction, Empirism and Laws. En Feigl H. y Grover M. *Minnesota Studies in the Philosophy of Science*, vol 3. University of Minnesota Press.
- Fodor J.A. (1991) You can fool some of the people all the time, everything else being equal; hedged laws and psychological explanations. *Mind* 100: 19- 34.
- Forge J. (2002). *Reflections on Structuralism and Scientific Explanation*. *Synthese* 130: 109-121.
- Forge J. (1999) *Explanation, Quantity and Law*. Gower.
- Friedman M. (1974) *Explanation and Scientific Understanding*. *Journal of Philosophy* 71: 5- 19.
- Fuchs E.J., Ridge J.P. y Matzinger P (1996) Response to AM Silverstein. *Science* 272: 1406.
- Gabriel M.L. y Fogel S. (1955): *Great Experiments in Biology*. Prentice-Hall, Inc.
- Gale E.F. (1971): *The development of Microbiology*. En *The Chemistry of Life*, Needham J. (ed) Cambridge University Press
- Gallucci S y Matzinger P. (2001) Danger signals: SOS to the immune system. *Current Opinion in Immunology* 13:114–119.
- Giere R.N. (1999) *Science without laws of Nature*. The University of Chicago Press.
- Giere R.N. (ed.) (1992) *Cognitive Models of Science*. *Minnesota Studies in the Philosophy of Science*. University of Minnesota Press.
- Giere R.N. (1990). *Implications of the Cognitive Sciences for the Philosophy of Science*. *Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association. Vol. II:* 419-430.
- Giere R.N. (1988). *Explaining Science. A cognitive approach*. The University of Chicago Press.

Giere R.N. (1985a) Constructive Realism. En Images of Science. Churchland P.M. y Hooker C.A. (eds). The University of Chicago Press, pp. 75- 98.

Giere R.N. (1985b) Philosophy of Science Naturalized. *Philosophy of Science* 52(3): 331-356.

Gooding D., Pinch T., y Schaffer S. (eds.) (1989) *The Uses of Experiment*. Cambridge University Press.

Goodman N (1954) *Fact, Fiction and Forecast*, Athlone Press.

Griesemer J.R. (1990) Modelling in the museum. On the role of remnant models in the work of Joseph Grimell. *Biology and Philosophy* 5(1): 3- 36.

Grossman Z. (2000). Hopeful monsters and other ideas. *Seminars in Immunology*, 12: 265-267.

Guillet J.G. (1985) Beta- adrenergic agonist activity of a monoclonal anti- idiotypic antibody. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*. 82: 1781- 1784.

Guillet JG (1984) Production and detection of monoclonal anti- idiotypic antibodies directed against a monoclonal anti- beta- adrenergic ligand antibody. *Journal of Immunological Methods* 74: 163- 171.

Hacking I. (1996.) *Representar e Intervenir*. Paidós.

Haldane J. (ed). (2002). *The Philosophy of Thomas Reid*. *The Philosophical Quarterly*, 52 (209).

Halpin J.F. *Scientific Law: A Perspectival Account*. *Erkenntnis* 58: 137- 168.

Hanson N.R. (1971) *Patrones de descubrimiento/ Observación y explicación*. Alianza.

Harré R. (1998) *The powers of nature*. *Philosophy*, 73: 353- 377.

Harré R y Madden E.H. (1975) *Causal powers. A theory of natural necessity*. Basil Blackwell.

Harré R. (1973) *Surrogates for necessity*. *Mind, New series*, 82(327), 358- 380.

Hawking S.W. (1988). *A brief history of time: form big bang to black holes*. Bantam Books.

Hipócrates (2003). *Sobre la Naturaleza del Hombre 4*. *Tratados Hipocráticos vol. viii*, De la Villa Polo, J., et.al. (trads.). Gredos.

Hollinger H.B. y Zenzen M.J. (1982) An interpretation of macroscopic irreversibility within the Newtonian Framework. *Philosophy of Science* 49(3): 309- 354.

Horan B.L. (1988) *Theoretical Models, Biological complexity and the Semantic view of Theories*. *Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*. Vol.II: 265-277.

- Hohwy J. (2003) Capacities, explanation and the possibility of disunity. *International studies in the philosophy of science* 17(2): 179- 190
- Howes M. (2000) Self, intentionality, and immunological explanation. *Seminars in Immunology*, 12: 249- 256.
- Hull D (1987). *Genealogical actors in ecological roles.* *Biology and Philosophy* 2: 168-184.
- Hull D.L. (1974) *Philosophy of Biological Science.* Prentice Hall.
- Jackson M (2003), *The Clinical and Laboratory Origins of Allergy.* en Jackson M. (Ed.) (2003) *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences.* 34C(3): 383-531.
- Janeway Jr. C.A. (1992) The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunology Today* 13(1): 11-16.
- Jerne J.K. (1985) The Generative Grammar of the Immune System. *EMBO Journal* 4(4): 847- 852
- Jerne J.K. (1955) The Natural- Selection Theory of Antibody Formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA.* 41, 849- 857.
- Kant I. (1996) *Prolegòmens a tota metafísica futura que pugui presentar-se com a ciencia.* Edicions 62.
- Kitcher P. (1993) *The Advancement of Science.* Oxford University Press.
- Kitcher P (1989). *Explanatory Unification and Causal Structure of the World.* En *Scientific Explanation.* Kitcher P. y Salmon W.C. (eds). *Minnesota Studies in the Philosophy of Science*, vol. XIII. Minnesota University Press, 410-505.
- Klein J. (1998) *Immunology: The Science of Self-Nonself Discrimination.* John Wiley & Sons.
- Kroker K. (1999) Immunity and its others: The anaphylactic selves of Charles Richet. *Studies in the History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 30: 273- 293
- Kuhn T.S. (1971) *La estructura de las revoluciones científicas.* F.C.E.
- Lafferty KJ, Cunningham AJ. (1975) A new analysis of allogeneic interactions. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Sciences* 53(1):27-42.
- Lafferty KJ. y Gazda L.S. (1997) A case of self/not-self discrimination maintained by clonal deletion? *Human Immunology* 52: 119-126.
- Lakatos I. (1970) Falsificationism and the methodology of scientific research programmes. En Lakatos I. y Musgrave A.E. (eds) *Criticism and the Growth of knowledge.* Cambridge University Press, 91- 195.
- Lange M (1999). *Laws, Counterfactuals, and Degrees of Lawhood.* *Philosophy of Science* 66(2): 243-267.

- Lange M. (2002). Who's afraid of *ceteris paribus* laws? Or: how I learned to stop worrying and love them. *Erkenntnis* 57(3): 407- 423.
- Latour B. y Woolgar S. (1986) *Laboratory Life: The Construction of Scientific Facts*. Princeton University Press.
- Laudan L. (1981 ) A confutation of convergent realism. *Philosophy of Science*, 48, 19- 49.
- Laudan L. (1984) *Science and Values*. University of California Press.
- Lechevalier H.A. y Solotorovsky M. (1974): *Three centuries of microbiology*. Dover Publications.
- Lederberg J. (1959) *Genes and Antibodies*. *Science* 129, 1649-1653.
- Leplin J. y Laudan L. (1991) Empirical equivalence and underdetermination. *The Journal of Philosophy* 88 (9), pp. 449- 472.
- Lipton P. (1999) All else being equal. *Philosophy* 74: 1555-168
- Lloyd E. (1988a) *The Structure and Confirmation of Evolutionary Theory*. Greenwood Press.
- Lloyd E. (1988b) *The Semantic Approach and its application to Evolutionary Theory*. *Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*, vol. 1988, vol 2: 278- 285.
- Lloyd E. (1987) Response to Sloep and Van der Steen. *Biology & Philosophy* 2(1): 23- 26.
- Lloyd E. (1984) A semantic approach to the structure of population genetics. *Philosophy of Science*, 51(2): 242-264
- Löwy I. (2003): *On guinea pigs, dogs and men: anaphylaxis and the study of biological individuality, 1902-1939*. En Jackson M (Ed.) *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. 34C(3):399-423
- Löwy I. (1991): *The Immunological Construction of the Self*. En Tauber A.I. (ed). (1991b), 43-75
- Mahner M y Bunge M (1997) *Foundations of Biophilosophy*. Springer.
- Matzinger P. (2002). The danger model: a renewed sense of self. *Science*, 296: 301- 305.
- Matzinger, P. (2001a). Introduction to the series. *Danger model of immunity*. *Scandinavian Journal of Immunology*, 54: 2-3.
- Matzinger P. (2001b) *The Danger theory in its historical context*. *Scandinavian Journal of Immunology*, 54: 4- 9.
- Matzinger, P. (1998). An innate sense of danger. *Seminars in Immunology*, 10: 399-415
- Matzinger P. (1994a) *Tolerance, Danger and the Extended Family*. *Annual Review of Immunology*, 12: 991- 1045.
- Matzinger, P. (1994b). *Immunology. Memories are made of this?* *Nature* 369: 605-606.

- Mazumdar P.H. (1995). *Species and Specificity. An Interpretation of the History of Immunology.* Cambridge University Press,
- McCarthy J. (1980) A logic for default reasoning. *Artificial Intelligence* 13: 81- 132.
- Medzhitov R. y Janeway Jr. C.A. (2002) Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science*: 296: 298- 300.
- Medzhitov R. y Janeway Jr. C.A. (2000). How does the immune system distinguish self from nonself? *Seminars in Immunology* 12: 185- 188.
- Mellor D.H. (1967) Imprecision and Explanation. *Philosophy of Science*, 34(1): 1-9.
- Mitchell S. (2002). *Ceteris Paribus-* An inadequate representation for biological consistency. *Erkenntnis* 57: 329- 350.
- Morange M (2000) *A History of Molecular Biology.* Harvard University Press.
- Morrison M. (2000) *Unifying Scientific Theories: Physical concepts and mathematical structure.* Cambridge University Press.
- Moulin A.M. (2000) *The Defended Body.* En Cooter R. y Pickstone J. *Companion to Medicine in the Twentieth Century.* Routledge.
- Moulin A.M. (2000): *The defended body.* En Cooter R, y Pickstone J. *Companion to Medicine in the Twentieth Century.* Routledge, pp. 385-398.
- Moulines C.U. (ed.) (2002) *Structuralism.* *Synthese* 130(1).
- Moulines C.U. (2002) *Introduction: Structuralism as a program for modelling theoretical science.* En Moulines ed. (2002), 1- 11.
- Nagel E. (1981) *La estructura de la ciencia: problemas de la lógica de la investigación científica.* Paidós.
- Nersessian N.J. (1988) *Reasoning from Imagery and Analogy in Scientific Concept Formation.* *PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association.* Vol I: 41- 47.
- Newton-Smith W.H. (1981) *The rationality of science.* Routledge & Kegan Paul.
- Owen R.D.(1945) *Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins.* *Science* 102:400-401.
- Pagès J. (2002). *The Dretske- Tooley- Armstrong theory of natural laws and the inference problem.* *International Studies in the Philosophy of Science*, 16(3): 227- 243.
- Parnes O.S. (2003) *The Specificity of the Clonal Selection Theory.* *Nature Immunology* 4(2): 95.
- Pasteur L. *On the Extension of the Germ Theory to the Etiology of Certain Common Diseases.* Louis Pasteur (1822–95). *Scientific Papers.* Harvard Classics, Vol. 38, Part 7.

- Pasteur L. The Germ Theory and Its Applications to Medicine and Surgery. Louis Pasteur (1822–95). Scientific Papers. Harvard Classics, Vol. 38, Part 7
- Paul E.W. (ed.) (1999) Fundamental Immunology. Lippincot-Raven Publications.
- Paul S. (Ed.) (1999): Autoimmune diseases. Humana Press.
- Peirce C.S. (1958) The Collected Papers of Charles Sanders Peirce. Harvard University Press.
- Pickering A. (1992). Science as practice and culture, Oxford University Press.
- Pietroski P y Rey G. (1995) When other things aren't equal: saving *ceteris paribus* laws from vacuity. The British Journal for the Philosophy of Science, 46(1): 81- 110
- Pillay A. (2000) Model Theory. Notices of the American Mathematical Society 47(11): 1373- 1381.
- Podolsky S.H. y Tauber A.I. (1997) The Generation of Diversity: Clonal Selection Theory and the Rise of Molecular Immunology. Harvard University Press.
- Poerksen U. (1995). Plastic Words: The Tyranny of a Modular Language. Pennsylvania University Press.
- Popper K. (1967). A revised definition of natural necessity. British Journal for the Philosophy of science, 18: 316- 321.
- Prigogine I. y Stengers I. (1997) The end of certainty: time, chaos, and the new laws of nature. Free Press.
- Raz I., Elias D., Avron A., Tamir M., Metzger M., Cohen I.R. (2001).  $\beta$ -cell function in new-onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): A randomized, double-blind, phase II trial. The Lancet 358: 1749-1753.
- Rosenberg A. (2001) Reductionism in a Historical Science. Philosophy of Science, 68(2): 135-163.
- Ruse M (1979) La filosofía de la biología. Alianza Universidad.
- Savage W.C. (ed) (1990). Scientific Theories. Minnesota Studies in the Philosophy of Science, XIV. University of Minnesota Press.
- Schaffner K. (1998) Model Organisms and Behavioral Genetics: A rejoinder. Philosophy of Science 65(2): 276-288.
- Schaffner K. (1994) Interactions among Theory, Experiment, and Technology in Molecular Biology. Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science. Vol. II: 192-205.
- Schaffner K. (1993) Theory Structure, Reduction and Disciplinary Integration in Biology. Biology and Philosophy, 8(3): 319- 347.
- Schaffner K (1986) Computerized implementation of biomedical theory structures: An artificial intelligence approach. Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association. Vol II: 17- 32.

- Schaffner K. (1964) Approaches to reductionism. *Philosophy of Science*, 34: 137- 147.
- Silverstein A.M. (2002) The Clonal Selection Theory. What it really is and why modern challenges are misplaced. *Nature Immunology* 3(9): 793- 796.
- Silverstein A.M. (1999) Paul Ehrlich's Passion: The Origins of his Receptor Immunology. *Cellular Immunology* 194: 213-221.
- Silverstein A.M. y Rose N.R. (1997): On the mystique of the immunological self. *Immunological Reviews*, 159: 197-206.
- Silverstein A.M. (1989) *History of Immunology*. Academic Press.
- Skipper Jr. R.A. (1999) Selection and the Extent of Explanatory Unification. *Philosophy of Science* 66, supplement. Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association. Part I: s196- s209.
- Sklar L. (1987) The elusive object of desire. In pursuit of the kinetic equations and the second law. *PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*, Vol. II: 209- 225.
- Sloep P.B. y Van der Steen W.J. (1987a) The Nature of Evolutionary Theory. The semantic challenge. *Biology and Philosophy* 2(1): 1- 15.
- Sloep P.B. y Van der Steen W.J. (1987b) Syntacticism *versus* Semanticism: Anotehr Attempt at Dissolution. *Biology and Philosophy* 2(1): 33- 41.
- Smart J.J.C. (1963) *Philosophy and Scientific Realism*. International Library of Philosophy and Scientific Method. Routledge & Kegan Paul.
- Sober, E. (1997) Two outbreaks of lawlessness in recent philosophy of biology. *Philosophy of Science* 64, Supplement. Proceedings of the 1996 Biennial Meetings of the Philosophy of Science Association, Part II: s458- s467.
- Sober, E. (1994) *From a biological point of view*. Cambridge University Press.
- Söderqvist T. (1994), Darwinian overtones: Niels K. Jerne and the Origin of the Selection Theory of Antibody Formation.(1994) *Journal of the History of Biology* 27(3): 481-529.
- Spohn W. (2002) Laws, *ceteris paribus* conditions, and the dynamics of belief. *Erkenntnis* 57(3): 373-394.
- Spurrett D. (2001) Cartwright on laws and composition. *International studies in the philosophy of science*, 15(3): 253- 268
- Staudt L.M. y Brown P. O. (2000) Genomic views of the immune system. *Annual Review of Immunology* 18: 829- 861.
- Stewart, J. y Coutinho, A. (2004). The affirmation of self: a new perspective on the immune system. *Artificial Life* 10: 261-276.
- Suárez M. (2003) Scientific Representation: against similarity and isomorphism. *International Studies in the Philosophy of Science* 17(3): 225- 244.

- Suppe F. (2000) Understanding scientific theories: an assessment of developments, 1969-1998. *Philosophy of Science. Proceedings of the 1998 Biennial Meetings of the Philosophy of Science Association, Part II*: s102-s115.
- Suppe F. (1989) *The Semantic Conception of Theories and Scientific Realism*. University of Illinois Press.
- Suppe F (1979) *La estructura de las teorías científicas*. Editora Nacional.
- Suppes P. (1969) *Studies in the Methodology and Foundations of Science*. D. Reidel Publishing Company.
- Talmage D. (1959) Immunological Specificity. *Science*, 129, 1643-1648.
- Tauber A.I. (1998) Conceptual shifts in immunology: Comments on the "Two- Way Paradigm". *Theoretical Medicine and Bioethics*, 19: 457- 473.
- Tauber A.I. (1994) *The Immune Self: Theory or Metaphor*. Cambridge Studies in Philosophy and Biology.
- Tauber A.I. (1992) The fate of the phagocytosis theory. *Cellular Immunology* 139: 505-530.
- Tauber A.I. (ed.) (1991). *Organism and the Origins of Self*. Kluwer Academic Publishers
- Tauber A.I. y Chernyak L. (1989) Metchnikoff and his critics. *Cellular Immunology* 121(2): 447-473; p. 450.
- Thagard P. (1988) *Computational Philosophy of Science*. MIT Press.
- Thagard P. (1984) Conceptual Combination and Scientific Discovery. *PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*. Vol. I: 3- 12.
- Thompson P. (1989) *The Structure of Biological Theories*. State University of New York Press.
- Thompson P. (1987) A Defense of the semantic conception of Evolutionary Theory. *Biology and Philosophy* 2(1): 26- 32.
- Thompson P (1983) The structure of evolutionary theory: A semantic approach. *Studies in History and Philosophy of Science* 14: 215- 229.
- Tonegawa S. (1983) Somatic Generation of Antibody Diversity. *Nature* 302, 575-581.
- Tooley M. (1987). *Causation. A realist approach*. Clarendon Press.
- Van Fraassen B.C. (1989) *Laws and Symmetry*. Clarendon Press.
- Van Fraassen B.C. (1980). *The Scientific Image*. Clarendon Press.
- Van Fraassen B.C. (1970) On the Extension of Beth's Semantics of Physical Theories. *Philosophy of Science* 37(3): 325-339.
- Van Fraassen B.C. (1967) Meaning Relations among Predicates. *Noûs* 1(2): 161- 179.
- Vance R.E. (2000) A Copernican revolution? Doubts about the Danger Theory. *The Journal of Immunology*, 165: 1725-1728.

- Water K.C. (1994) Genes made molecular. *Philosophy of Science* 61: 163- 185.
- Weindling P. (1993) The Immunological tradition. En *Companion Encyclopedia of the History of Medicine*. Bynum W.F. y Porter R. (eds.). Routledge.
- Williams M. (1970) Deducing the consequences of evolution: a mathematical model. *Journal of Theoretical Biology* 29: 343- 385.
- Woodward J. (2002). There is no such thing as a *Ceteris Paribus* law. *Erkenntnis* 57: 303-328.
- Woolgar S. (1991): *Ciencia: Abriendo la caja negra*. Trotta.
- Zamora Bonilla J. (2003) Meaning and Testability in the structuralist theory of science. *Erkenntnis* 59(1): 47- 76.
- Zinkernagel R.M. y Doherty P.C. (1975), H-2 compatibility requirement for T- cell-mediated lysis of target cells infected with lymphocytic choriomeningitis virus. *The Journal of Experimental Medicine*, 141: 1427-1436.
- Zinkernagel R.M. y Doherty P.C. (1974) Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngenic and semiallogeneic system. *Nature* 248: 701- 702.

## **Bibliografía por Capítulos:**

### **Capítulo 1. Historia de las Teorías en inmunología.**

#### **Fuentes primarias:**

Anderson C.C. y Matzinger P. (2000) Danger: the view from the bottom of the cliff. *Seminars in Immunology*, 12: 231–238.

Anderson, C. C., Carroll, J. M., Gallucci, S., Ridge, J. P., Cheever, A. W., & Matzinger, P. (2001). Testing time, ignorance, and danger-based models of tolerance. *Journal of Immunology* 166:3663-3671.

Arroyo Santos A. (1998). Análisis Teórico y Experimental de la constante de afinidad. Tesis de licenciatura. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Avrameas S. (1993) Natural Auto antibodies: Their physiological role and regulatory significance. En Shoenfeld Y y Gershwin M.E. (eds) (2000) *Cancer and Autoimmunity*. Elsevier.

Billingham, R. E., Brent L., y Medawar P.E. (1953) Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 172:603-606.

Bona C., Murai C., Sasak T. (1999) The role of exogenous stimulation in pathogenesis of autoimmune diseases. En Paul S (ed.) (1999) *Autoimmune reactions*. Humana Press., pp.130-143.

Bretscher, P. (2000). Contemporary models for peripheral tolerance and the classical 'historical postulate'. *Seminars in Immunology* 12: 221-229.

Bretscher, P. (1999). A two-step, two-signal model for the primary activation of precursor helper T cells. *Proceedings of the National Academy of Science .U.S.A* 96: 185-190.

Bretscher P. y Cohn M. (1970) A Theory of Self- Nonspecific Discrimination. *Science* 169:1042-1049.

Burnet M.F. (1972) *Auto-Immunity and Auto- Immune Disease*. Medical and Technical Publishing Co.

Burnet F.M. (1959), *The Clonal Selection of Acquired Immunity*. Cambridge University Press.

Burnet F.M y Fenner E. (1949) *Production of antibodies*. Macmillan.

Cohen, I. R. (1992) The cognitive paradigm and the immunological homunculus. *Immunology Today*,13:490-494.

Cohen, I. R. & Young, D. B. (1991). Autoimmunity, microbial immunity and the immunological homunculus. *Immunology Today* 12: 105-110.

Cohn M. (1981) Conversations with Niels Kaj Jerne on immune regulation: Associative versus Network recognition. *Cellular Immunology* 61: 425- 436.

Coutinho I (1995) The Network Theory: 21 years later. *Scandinavian Journal of Immunology*, 42(1): 3- 8.

Coutinho, A. (1980). The self-nonsel self discrimination and the nature and acquisition of the antibody repertoire. *Annales Immunologie (Paris)* 131D: 235-253.

Ehrlich P. (1900) On immunity with special reference to cell life. *Proceedings of the Royal Society (London)* 66: 424-448

Gallucci S y Matzinger P. (2001) Danger signals: SOS to the immune system. *Current Opinion in Immunology* 13:114–119.

Guillet J.G. (1985) Beta- adrenergic agonist activity of a monoclonal anti- idiotipic antibody. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA.* 82: 1781- 1784.

Guillet JG (1984) Production and detection of monoclonal anti- idiotypic antibodies directed against a monoclonal anti- beta- adrenergic ligand antibody. *Journal of Immunological Methods* 74: 163- 171.

Howes M. (2000) Self, intentionality, and immunological explanation. *Seminars in Immunology*, 12: 249- 256.

Jerne J.K. (1985) The Generative Grammar of the Immune System. *EMBO Journal* 4(4): 847-852

Jerne J.K. (1955) The Natural- Selection Theory of Antibody Formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA.* 41: 849- 857.

Lafferty KJ. y Gazda L.S. (1997) A case of self/not-self discrimination maintained by clonal deletion? *Human Immunology* 52: 119-126.

Lafferty KJ, Cunningham AJ. (1975) A new analysis of allogeneic interactions. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Sciences* 53(1):27-42.

Lederberg J. (1959) Genes and Antibodies. *Science* 129: 1649-1653.

Matzinger P. (2002). “The danger model: a renewed sense of self”. *Science* (296): 301- 305.

Matzinger, P. (2001a). Introduction to the series. Danger model of immunity. *Scandinavian Journal of Immunology*, 54: 2-3.

Matzinger P. (2001b) The Danger theory in its historical context. *Scandinavian Journal of Immunology*, 54: 4- 9.

Matzinger, P. (1998). An innate sense of danger. *Seminars in Immunology*, 10: 399-415

Matzinger P. (1994a) Tolerance, Danger and the Extended Family. *Annual Review of Immunology*, 12: 991- 1045.

Matzinger, P. (1994b). Immunology. Memories are made of this? *Nature* 369: 605-606.

Medzhitov R y Janeway Jr. C.A. (2000). How does the immune system distinguish self from nonself? *Seminars in Immunology* 12: 185- 188.

Owen R.D.(1945) Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science* 102:400-401.

Pasteur L. On the Extension of the Germ Theory to the Etiology of Certain Common Diseases. Louis Pasteur (1822–95). *Scientific Papers. Harvard Classics, Vol. 38, Part 7.*

Pasteur L. The Germ Theory and Its Applications to Medicine and Surgery. Louis Pasteur (1822–95). *Scientific Papers. Harvard Classics, Vol. 38, Part 7*

Shoenfeld Y y Gershwin M.E. (eds) (2000) *Cancer and Autoimmunity.* Elsevier.

Stewart, J. y Coutinho, A. (2004). The affirmation of self: a new perspective on the immune system. *Artificial Life* 10: 261-276.

Talmage D. (1959) Immunological Specificity. *Science.* 129: 1643-1648.

Tonegawa S. (1983) Somatic Generation of Antibody Diversity. *Nature* 302: 575-581.

Zinkernagel R.M. y Doherty P.C. (1974) Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngenic and semiallogeneic system. *Nature* 248, 701-702.

Zinkernagel y Doherty (1975), H-2 compatibility requirement for T- cell- mediated lysis of target cells infected with lymphocytic choriomeningitis virus. *The Journal of Experimental Medicine* 141, 1427-1436.

## **Fuentes Secundarias.**

Abbas A.K., Lichtman AH. y Pober JS (2003) *Cellular and Molecular Immunology.* WB Saunders.

Bowler P.J. (1992) *The Non- Darwinian Revolution: Reinterpreting a Historical Myth.* Johns Hopkins University Press.

Bynum W.F. (1994) *Science and the Practice of Medicine in the Nineteenth Century.* Cambridge University Press.

Chernyak L y Tauber A.I. (1990) The idea of Immunity. Metchnikoff's Metaphysics and Science. *Journal of the History of Biology*, 23 (2): 187-249.

Chernyak L and Tauber A.I. (1988) The birth of immunology: Metchnikoff, the Embriologist. *Cellular Immunology*, 117 (1): 218-233;

Clark W.R. (1991): *The Experimental Foundations of Modern Immunology.* John Wiley & Sons, Inc.

- Collard P. (1976) *The Development of Microbiology*. Cambridge University Press.
- Crosby A.W. (1993) *The Cambridge World History of Human Disease*. Kiple K.F. (ed.) Cambridge University Press.
- Gabriel M.L. y Fogel S. (1955) *Great Experiments in Biology*. Prentice-Hall, Inc.
- Gale E.F. (1971) *The development of Microbiology*. En *The Chemistry of Life*, Needham J. (ed) Cambridge University Press
- Hipócrates (2003) *Sobre la Naturaleza del Hombre 4*. *Tratados Hipocráticos vol. viii*, De la Villa Polo, J., et.al. (trads.). Gredos.
- Jackson M (2003) *The Clinical and Laboratory Origins of Allergy*. en Jackson M. (Ed.) (2003) *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 34C(3): 383-531.
- Klein J. (1998) *Immunology: The Science of Self-Nonself Discrimination*. John Wiley & Sons.
- Kroker K. (1999) *Immunity and its others: The anaphylactic selves of Charles Richet*. *Studies in the History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 30: 273- 293
- Lechevalier H.A. y Solotorovsky M. (1974): *Three centuries of microbiology*. Dover Publications.
- Löwy I. (2003): *On guinea pigs, dogs and men: anaphylaxis and the study of biological individuality, 1902-1939*. En Jackson M (Ed.) *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. 34C(3):399-423.
- Löwy I. (1991): *The Immunological Construction of the Self*. En Tauber A.I. (ed). (1991), 43-75
- Mazumdar P.H. (1995): *Species and Specificity. An Interpretation of the History of Immunology*. Cambridge University Press.
- Morange M (2000) *A History of Molecular Biology*. Harvard University Press.
- Moulin A.M. (2000) *The Defended Body*. En Cooter R. y Pickstone J. *Companion to Medicine in the Twentieth Century*. Routledge.
- Paul S. (Ed.) (1999): *Autoimmune diseases*. Humana Press.
- Podolsky S.H. y Tauber A.I. (1997) *The Generation of Diversity: Clonal Selection Theory and the Rise of Molecular Immunology*. Harvard University Press.
- Silverstein A.M. (1999) *Paul Ehrlich's Passion: The Origins of his Receptor Immunology*. *Cellular Immunology* 194: 213-221.
- Silverstein A.M. y Rose N.R. (1997): *On the mystique of the immunological self*. *Immunological Reviews*, 159: 197-206.
- Silverstein A.M.(1989) *History of Immunology*. Academic Press.

Söderqvist T. (1994), Darwinian overtones: Niels K. Jerne and the Origin of the Selection Theory of Antibody Formation. (1994) *Journal of the History of Biology* 27(3): 481-529.

Tauber A.I. (1994) *The Immune Self: Theory or Metaphor*. Cambridge Studies in Philosophy and Biology.

Tauber A.I. (1992) The fate of the phagocytosis theory. *Cellular Immunology* 139: 505-530.

Tauber A.I. (ed.) (1991) *Organism and the Origins of Self*. Kluwer Academic Publishers

Tauber A.I. y Chernyak L. (1989) Metchnikoff and his critics. *Cellular Immunology* 121(2): 447-473; p. 450.

Weindling P. (1993) The Immunological tradition. En *Companion Encyclopedia of the History of Medicine*. Bynum W.F. y Porter R. (eds.). Routledge.

## **Capítulo 2. La Concepción Semántica: La CS, La CS en Biología y Críticas.**

Balzer W., Moulines U., y Sneed J. (1987). *An architectonic for science*, Reidel-Dordrecht.

Balzer W. y Dawe C.M. (1986a) Structure and Comparison of Genetic Theories: (I) Classical Genetics. *British Journal of Philosophy of Science*. 37:55- 69.

Balzer W. y Dawe C.M. (1986b) Structure and Comparison of Genetics Theories (2) The reduction of Character- Factor Genetics to Molecular genetics. *British Journal of Philosophy of Science*. 37:177-191.

Bartelborth T. (2002). Explanatory Unification. *Synthese* 130: 91- 107.

Beatty J. (1997). Why do biologists argue like they do? *Philosophy of Science* 64, supplement. Proceedings of the biennial meetings of the Philosophy of Science Association. Part II: s432-s443.

Beatty J. (1987). On Behalf of the Semantic View. *Biology and Philosophy*, 2(1): 17-23.

Beatty J. (1980). Optimal- Design Models and the Strategy of Model Building in Evolutionary Biology. *Philosophy of Science*, 47: 532-561.

Culp S. y Kitcher P. (1989). Theory Structure and Theory Change in Contemporary Molecular Biology. *The British Journal for the Philosophy of Science*. 40(4): 459- 483.

Downes S.M. (1992) The importance of models in theorizing: A deflationary semantic view. *Philosophy of Science*. Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association. Vol 1992. vol 1: 142- 153.

- Forge J. (2002). Reflections on Structuralism and Scientific Explanation. *Synthese* 130: 109-121.
- Forge J. (1999) *Explanation, Quantity and Law*. Gower.
- Giere R.N. (ed.) (1992) *Cognitive Models of Science*. Minnesota Studies in the Philosophy of Science. University of Minnesota Press.
- Giere R.N. (1990). Implications of the Cognitive Sciences for the Philosophy of Science. *Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*. Vol. II: 419-430.
- Giere R.N. (1988). *Explaining Science. A cognitive approach*. The University of Chicago Press.
- Giere R.N. (1985a) Constructive Realism. En *Images of Science*. Churchland P.M. y Hooker C.A. (eds). The University of Chicago Press, pp. 75- 98.
- Giere R.N. (1985b) Philosophy of Science Naturalized. *Philosophy of Science* 52(3): 331- 356.
- Griesemer J.R. (1990) Modelling in the museum. On the role of remnant models in the work of Joseph Grimell. *Biology and Philosophy* 5(1): 3- 36.
- Horan B.L. (1988) Theoretical Models, Biological complexity and the Semantic view of Theories. *Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*, vol. 1988, vol.2: 265-277
- Lloyd E. (1988a) *The Structure and Confirmation of Evolutionary Theory*. Greenwood Press.
- Lloyd E. (1988b) The Semantic Approach and its application to Evolutionary Theory. *Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*, vol. 1988, vol 2: 278- 285.
- Lloyd E. (1987) Response to Sloep and Van der Steen. *Biology & Philosophy* 2(1): 23- 26.
- Lloyd E. (1984) A semantic approach to the structure of population genetics. *Philosophy of Science*, 51(2): 242-264
- Moulines C.U. (ed.) (2002a) *Structuralism*. *Synthese* 130(1).
- Moulines C.U. (2002b) Introduction: Structuralism as a program for modelling theoretical science. En Moulines ed. (2002a), 1- 11.
- Pillay A. (2000) Model Theory. *Notices of the American Mathematical Society* 47(11): 1373-1381.
- Schaffner K (1986) Computerized implementation of biomedical theory structures: An artificial intelligence approach. *Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*. Vol. 1986, vol 2, pp. 17- 32.
- Schaffner K. (1993) Theory Structure, Reduction and Disciplinary Integration in Biology. *Biology and Philosophy*, 8(3): 319- 347.

Schaffner K. (1994) Interactions among Theory, Experiment, and Technology in Molecular Biology. Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science, Vol. 1994, vol. 2, pp. 192- 205.

Schaffner K. (1998) Model Organisms and Behavioral Genetics: A rejoinder. Philosophy of Science 65(2): 276-288.

Skipper Jr. R.A.(1999) Selection and the Extent of Explanatory Unification. Philosophy of Science 66, supplement. Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association. Part I: s196- s209.

Sloep P.B. y Van der Steen W.J. (1987) Syntacticism *versus* Semanticism: Anotehr Attempt at Dissolution. Biology & Philosophy 2(1): 33- 41.

Sloep P.B. y Van der Steen W.J. (1987) The Nature of Evolutionary Theory. The semantic challenge. Biology & Philosophy 2(1): 1- 15.

Suárez M. (2003) Scientific Representation: against similarity and isomorphism. International Studies in the Philosophy of Science 17(3): 225- 244.

Suppe F. (2000) Understanding scientific theories: an assessment of developments, 1969-1998. Philosophy of Science. Proceedings of the 1998 Biennial Meetings of the Philosophy of Science Association, Part II: s102-s115.

Suppe F. (1989) The Semantic Conception of Theories and Scientific Realism. University of Illinois Press.

Suppe F (1979) La estructura de las teorías científicas. Editora Nacional.

Suppes P. (1969) Studies in the Methodology and Foundations of Science. D. Reidel Publishing Company.

Thompson P. (1989) The Structure of Biological Theories. State University of New York Press.

Thompson P. (1987) A Defense of the semantic conception of Evolutionary Theory. Biology and Philosophy 2(1): 26- 32.

Thompson P (1983) The structure of evolutionary theory: A semantic approach. Studies in History and Philosophy of Science 14: 215- 229.

Van Fraassen B. (1967) Noûs 1(2): 161- 179.

Van Fraassen B. (1970) Philosophy of Science 37(3): 325-339.

Van Fraassen B. (1980). The Scientific Image. Claredon Press.

Williams M. (1970) Deducing the consequences of evolution: a mathematical model. Journal of Theoretical Biology 29: 343- 385

Zamora Bonilla J. (2003) Meaning and Testability in the structuralist theory of science. Erkenntnis 59(1): 47- 76

## **Leyes de la Naturaleza, Cláusulas *Ceteris Paribus* y Contrafactuales**

- Armstrong D.M.(1984). Replies. En D.M. Armstrong, Bogdan R.J. (ed). 225- 269.
- Armstrong D.M. (1983) What is a Law of Nature? Cambridge University Press.
- Cartwright N. (1989) Nature's capacities and their measurements. Oxford University Press.
- Cartwright N. (1983) How the laws of physics lie. Oxford University Press.
- David Lewis ((1986) Counterfactuals. Basil Blackwell
- Dretske F.I. (1977) Laws of Nature. Philosophy of Science 44: 248- 268.
- Earman J. y Roberts J. (1999). *Ceteris Paribus*, There is no problem of provisos. Synthese 118: 439-478.
- Earman J. (1987) The problem of irreversibility. PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association. Vol. I: 226-233.
- Earman J. (1984). Laws of Nature: The Empiricist Challenge. En D.M. Armstrong, Bogdan R.J. (ed) D. Reidl Publishing Company, 191- 223.
- Feyerabend P. (1964) Reduction, Empirism and Laws. En Feigl H. y Grover M. Minnesota Studies in the Philosophy of Science, vol 3. University of Minnesota Press.
- Fodor J.A. (1991) You can fool some of the people all the time, everything else being equal; hedged laws and psychological explanations. Mind 100: 19- 34
- Goodman N (1954) Fact, Fiction and Forecast, Athlone Press.
- Halpin J.F. Scientific Law: A Perspectival Account. Erkenntnis 58: 137- 168.
- Harré R. (1998) The powers of nature. Philosophy, 73: 353- 377.
- Harré R y Madden E.H. (1975) Causal powers. A theory of natural necessity. Basil Blackwell.
- Harré R. (1973) Surrogates for necessity. Mind, New series, 82(327), 358- 380.
- Hohwy J. (2003) Capacities, explanation and the possibility of disunity. International studies in the philosophy of science 17(2): 179- 190
- Hollinger H.B. y Zenzen M.J. (1982) An interpretation of macroscopic irreversibility within the Newtonian Framework. Philosophy of Science 49(3): 309- 354.
- Hull D.L. (1974) Philosophy of biological science. Prentice Hall.
- Lange M. (2002). Who's afraid of *ceteris paribus* laws? Or: how I learned to stop worrying and love them. Erkenntnis 57(3): 407- 423.

Lange M (1999). Laws, Counterfactuals, and Degrees of Lawhood. *Philosophy of Science* 66(2): 243-267

Lipton P. (1999) All else being equal. *Philosophy* 74: 1555-168

Mitchell S. (2002). *Ceteris Paribus*- An inadequate representation for biological consistency. *Erkenntnis* 57: 329- 350.

Pagès J. (2002). The Dretske- Tooley- Armstrong theory of natural laws and the inference problem. *International Studies in the Philosophy of Science*, 16(3): 227- 243.

Pietroski P y Rey G. (1995) When other things aren't equal: saving *ceteris paribus* laws from vacuity. *The British Journal for the Philosophy of Science*. 46(1): 81- 110

Popper K. (1967). A revised definition of natural necessity. *British Journal for the Philosophy of science*, 18: 316- 321.

Prigogine I. y Stengers I. (1997) *The end of certainty: time, chaos, and the new laws of nature*. Free Press.

Rosenberg A. (2001) Reductionism in a Historical Science. *Philosophy of Science*, 68(2): 135- 163

Ruse M (1979) *La filosofía de la biología*. Alianza Universidad.

Sklar L. (1987) The elusive object of desire. In pursuit of the kinetic equations and the second law. *PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*, vol 1986, vol. 2, 209- 225.

Smart J.J.C. (1963) *Philosophy and Scientific Realism*. International Library of Philosophy and Scientific Method. Routledge & Kegan Paul.

Sober, E. (1997) Two outbreaks of lawlessness in recent philosophy of biology. *Philosophy of Science* 64, Supplement. *Proceedings of the 1996 Biennial Meetings of the Philosophy of Science Association, Part II*: s458- s467.

Sober, E. (1994) *From a biological point of view*. Cambridge University Press.

Spohn W. (2002) Laws, *ceteris paribus* conditions, and the dynamics of belief. *Erkenntnis* 57(3): 373-394

Spurrett D. (2001) Cartwright on laws and composition. *International studies in the philosophy of science*, 15(3): 253- 268

Tooley M. (1987). *Causation. A realist approach*. Clarendon Press

Van Fraassen B.C. (1989) *Laws and Symmetry*. Clarendon Press.

Woodward J. (2002). There is no such thing as a *Ceteris Paribus* law. *Erkenntnis* 57: 303- 328.

## **OTROS.**

Churchland P.M. y Hooker C.A. (1985) (eds). *Images of Science*. The University of Chicago Press.

Friedman M (1974) *Explanation and Scientific Understanding*. *Journal of Philosophy* 71: 5- 19.

Hanson N.R. (1971) *Patrones de descubrimiento/ Observación y explicación*. Alianza.

Hawking S.W. (1988). *A brief history of time: from big bang to black holes*. Bantam Books.

Kitcher P. (1993) *The Advancement of Science*. Oxford University Press.

Kitcher P (1989). *Explanatory Unification and Causal Structure of the World*. En *Scientific Explanation*. Kitcher P. y Salmon W.C. (eds). *Minnesota Studies in the Philosophy of Science*, vol. XIII. Minnesota University Press, 410-505.

Kuhn T.S. (1971) *La estructura de las revoluciones científicas*. F.C.E.

Lakatos I. (1970) *Falsificationism and the methodology of scientific research programmes*. En Lakatos I. y Musgrave A.E. (eds) *Criticism and the Growth of knowledge*. Cambridge University Press, 91- 195.

Moulin A.M. (2000): *The defended body*. En Cooter R, y Pickstone J. *Companion to Medicine in the Twentieth Century*. Routledge, pp. 385-398.

Nagel E. (1981) *La estructura de la ciencia: problemas de la lógica de la investigación científica*. Paidós.

Schaffner K. (1964) *Approaches to reductionism*. *Philosophy of Science* 34: 137- 147.

Silverstein A.M. (2002) *The Clonal Selection Theory. What it really is and why modern challenges are misplaced*. *Nature Immunology* 3(9): 793- 796.

## **Capítulo 3. La Propuesta.**

Adams E.W. y Adams W.Y. (1987) *Purpose and Scientific Concept Formation*. *The British Journal for the Philosophy of Science*, 38(4): 419- 440.

Andersen H. y Nersessian N.J. (2000) *Nomic Concepts, Frames, and Conceptual Change*, *Philosophy of Science, Proceedings of the 1998 Biennial Meetings of the Philosophy of Science Association*. Part II: s224- s241.

Ankeny R.A. (2000). Fashioning descriptive models in biology: of worms and wiring diagrams. *Philosophy of Science*, vol. 67, supplement. Proceedings of the 1998 Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association. Part II: s260-s272

Aronson J.L., Harré R., y Way E.C. (1995). *Realism Rescued: How scientific progress is possible*. Duckworth.

Bailer- Jones D.M. (2003) When scientific models represent. *International Studies in the Philosophy of Science*. 17(1), pp.59-74.

Balzer W. (2002). Methodological Patterns in a structuralist setting. *Synthese* 130: 49-69.

Bowler P.J. (2000). Philosophy, Instinct, Intuition: What Motivates the Scientist in Search of a Theory? *Biology and Philosophy* 15: 93- 101.

Brown R. (1994) *Smoke and mirrors: How science reflects reality*. Routledge.

Churchland P.M (1990). On the Nature of Theories: A Neurocomputational Approach. En *Scientific Theories*. Savage W.C. (ed) *Minnesota Studies in the Philosophy of Science*, XIV. University of Minnesota Press, pp. 59- 101.

Collins H, y Pinch T. (1996) *El Gólem: Lo que todos deberíamos saber acerca de la ciencia*. Crítica.

Collins H. (1985) *Changing order: Replication and induction in scientific practice*. University of Chicago Press.

Creath R. y Maienschein J. (ed) (2000) *Biology and Epistemology*. Cambridge University Press.

Descartes R (1999) *Meditaciones Metafísicas*. Ediciones del Orto

Dewey J. (1948) Common sense and science: Their respective frames of reference. *The Journal of Philosophy* 45(8): 197- 208.

Giere (1999) *Science without laws of Nature*. The University of Chicago Press.

Gooding D., Pinch T., y Schaffer S. (eds.) (1989) *The Uses of Experiment*. Cambridge University Press.

Grossman Z. (2000). Hopeful monsters and other ideas. *Seminars in Immunology*, 12: 265- 267.

Hacking I. (1996.) *Representar e Intervenir*. Paidós.

Haldane J. (ed). (2002). The Philosophy of Thomas Reid. *The Philosophical Quarterly* 52 (209).

Hull D (1987). Genealogical actors in ecological roles. *Biology and Philosophy* 2: 168-184.

Janeway Jr. C.A. (1992) The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunology Today* 13(1): 11-16.

Kant I. (1996) *Prolegòmens a tota metafísica futura que pugui presentar-se com a ciencia*. Edicions 62.

Latour B. y Woolgar S. (1986) *Laboratory Life: The Construction of Scientific Facts*. Princeton University Press.

Laudan L. (1984) *Science and Values*. University of California Press.

Laudan L. (1981) A confutation of convergent realism. *Philosophy of Science*, 48, 19- 49.

Leplin J. y Laudan L. (1991) Empirical equivalence and underdetermination. *The Journal of Philosophy* 88 (9), pp. 449- 472.

Mahner M y Bunge M (1997) *Foundations of Biophilosophy*. Springer.

McCarthy J. (1980) A logic for default reasoning. *Artificial Intelligence* 13: 81- 132.

Medzhitov R. y Janeway Jr. CA. (2002) Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science* 296: 298- 300.

Mellor D.H. (1967) Imprecision and Explanation. *Philosophy of Science*, 34(1): 1-9.

Morrison M. (2000) *Unifying Scientific Theories: Physical concepts and mathematical structure*. Cambridge University Press.

Nersessian N.J. (1988) Reasoning from Imagery and Analogy in Scientific Concept Formation. *PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*. Vol I: 41-47.

Newton-Smith W.H. (1981) *The rationality of science*. Routledge & Kegan Paul.

Parnes O.S. (2003) The Specificity of the Clonal Selection Theory. *Nature Immunology* 4(2): 95.

Peirce C.S. (1958) *The Collected Papers of Charles Sanders Peirce*. Harvard University Press.

Pickering A. (1992). *Science as practice and culture*, Oxford University Press.

Poerksen U. (1995). *Plastic Words: The Tyranny of a Modular Language*. Pennsylvania University Press.

Raz I., Elias D., Avron A., Tamir M., Metzger M., Cohen I.R. (2001).  $\beta$ -cell function in new-onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): A randomized, double-blind, phase II trial. *The Lancet* 358: 1749-1753.

Savage W.C. (ed) (1990). *Scientific Theories*. Minnesota Studies in the Philosophy of Science, XIV. University of Minnesota Press

Staudt L.M. y Brown P. O. (2000) Genomic views of the immune system. *Annual Review of Immunology* 18: 829- 861.

Tauber A.I. (1998) Conceptual shifts in immunology: Comments on the "Two- Way Paradigm". *Theoretical Medicine and Bioethics*, 19: 457- 473.

Thagard P. (1984) Conceptual Combination and Scientific Discovery. *PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association*. Vol. I: 3- 12.

Vance R.E. (2000) A Copernican revolution? Doubts about the Danger Theory. *The Journal of Immunology*, 165: 1725-1728.

Water K.C. (1994) Genes made molecular. *Philosophy of Science* 61: 163- 185

Woolgar S. (1991): *Ciencia: Abriendo la caja negra*. Trotta.