

**LA INVESTIGACIÓN CON CÉLULAS
MADRE: ANÁLISIS MULTIFACTORIAL
DE UNA CONTROVERSIA.**

Tesis doctoral.

Autora: Mónica Delgado Carreira

Directores: Anna Estany Profitós y Jordi Vallverdú Segura.

Departamento de Filosofía, UAB 2009.

3.4.1. Posibilidades de la utilización de las <i>esc</i>	95
3.4.1.1. Repercusiones de las <i>esc</i> para la investigación básica	95-98
3.4.1.2. Repercusiones de las <i>esc</i> para la investigación privada	98-100
3.4.2. Límites de la investigación de las <i>esc</i>	100-105
3.5. Las células madre adultas	106-108
3.5.1. Tipos de células madre adultas	108
3.5.1.1. Células madre hematopoyéticas y mesenquimales	108-110
3.5.1.1.1. Potencialidad de las <i>hsc</i> y las <i>msc</i>	110-112
3.5.1.2. Células madre del sistema nervioso	113-114
3.5.1.2.1. Potencialidad de las <i>nsc</i>	115
3.5.1.3. Las <i>MAPC</i>	115-116
3.5.1.3.1. Potencialidad de las <i>MAPC</i>	116
3.5.2. Posibilidades de las <i>asc</i>	117
3.5.2.1. Repercusiones de las <i>asc</i> para la investigación básica.....	117
3.5.2.2. Repercusiones de las <i>asc</i> para la investigación aplicada	118
3.5.3. Límites de las células madre adultas	118
3.6. Células madre cancerígenas.....	119-123
3.7. Células madre germinales.....	124-126
3.8. Células madre pluripotentes inducidas	127-128
3.8.1. Abriendo la caja negra de la reprogramación.....	128-130
3.8.2. Células madre sin embriones. Posibilidades de las <i>iPS</i>	130-132
4. La controversia de las células madre	133-136
4.1. La controversia acerca de la pluripotencialidad de las <i>asc</i> ¿Fusión o transdiferenciación?.....	137-143
4.1.1. El problema de la replicación	143-149
4.2. Implicaciones ético-morales de la investigación con <i>esc</i>	150-151
4.2.1. Células madre y embriones.....	151-154
4.2.2. La distinción entre embriones creados y embriones descartados	154-157
4.2.3. La escasez de ovocitos.....	157-160
4.2.4. Clonación reproductiva vs clonación terapéutica	160-165
4.3. La religión en la controversia de las células madre	166-171
4.4. Factores económicos y políticos en la investigación con <i>sc</i>	172-186

4.5. El impacto de la sociedad civil en la controversia de las sc	187-193
4.5.1. La comunicación científica: información vs valores	193-204
5. Valores en controversias: ciencias cognitivas y neuroética.....	205-208
5.1. Las ciencias cognitivas y el programa naturalizador en filosofía de la ciencia	209-211
5.2. La neuroética	212-217
5.2.1. Ética de la neurociencia	218-223
5.2.2. La neurociencia de la ética	223-229
5.3. La neurociencia cognitiva moral	230
5.3.1. Daños cerebrales & Daños morales.....	230-234
5.3.2. Mentes morales: hacia una cognición moral	235-242
6. El papel de las emociones en las controversias científicas	243-245
6.1. De vuelta a la controversia	246-253
6.2. El científico emocionado	254-270
6.2.1. Sesgando sesgos	270-275
6.3. Controversias emocionales	275-288
7. Epílogo: consideraciones finales	289-293
7.1. Tipología de controversias.....	294-296
7.2. Hacia una clausura de las controversias emocionales	296-300
8. BIBLIOGRAFÍA	301-322
9. Índice de cuadros	324
10. Índice de figuras.....	325-326
11. Índice de tablas.....	327
12. GLOSARIO.....	328-331

AGRADECIMIENTOS

Esta sección es básicamente lo que su título indica: “agradecimientos” a varias personas que por un motivo u otro me han acompañado en este periplo y reto personal que supone hacer una tesis doctoral.

En primer lugar, mi agradecimiento a todo el Departamento de Filosofía de la Universidad Autònoma de Barcelona. Especialmente, a las profesoras Marta Tafalla y Jèssica Jaques que me han soportado en más de una ocasión mis quejas y agobios varios relacionados con la tesis.

A mis compañeros de grupo de investigación y de departamento: David Casacuberta quien, además de recomendarme muy buenas series, me ofreció en diferentes momentos consejos muy valiosos. A mis colegas becarios con los que he compartido no sólo charlas fructíferas sino también momentos divertidos y amenos: Rafael González del Solar e Iván Redondo Orta. Gracias a ambos por los momentos de distensión en congresos y en alguna que otra cena.

A mis directores de tesis Anna Estany Profitós y Jordi Vallverdú Segura. Por mostrarme no sólo el camino, sino también, por escucharme y levantarme el ánimo cuándo éste decaía. Especialmente a Jordi Vallverdú por transmitirme la energía necesaria y el input para seguir adelante.

A mi amigo y profesor de filosofía de instituto Juan Antonio Rivera. Gracias por haber mostrado siempre esa confianza en mí y en mis posibilidades.

A mi familia por todo su cariño y apoyo: a mi madre, mis hermanos Juan, Pilar, Asun y Patricia. Y a mi padre que, aunque ya no se encuentre entre nosotros, le debo muchos de los valores que ahora he hecho míos.

Y especialmente, gracias a mi marido Manuel por su paciencia infinita y su amor incondicional que en no pocos momentos he puesto a prueba en este tiempo de mi vida que he pasado escribiendo esta tesis.

INTRODUCCIÓN

“Cualquier libro que se escribe en contra mía, es la más clara prueba de mi conclusión y justifica mi conducta: pues las controversias y razones sólo son necesarias para desposeer el dogma y rescatar el entendimiento de la esclavitud que le quita el uso de su discurso y el privilegio de su libertad; pero si fuera cierta y averiguada la esencia de la fiebre y demás teoremas físicos que yo he impugnado, ya no era menester argumentos, ni libros: pues nadie escribe libros para probar que es de día porque luce el sol”

Martín Martínez, *Censura* (1730)

Las controversias científicas son momentos clave en los análisis de los procesos de dinámica científica. En ellas la metodología e ideales científicos, así como, las creencias acerca de la verdadera naturaleza de la ciencia son puestos a prueba y discutidos. El estudio de las mismas, no obstante, no ha sido del todo satisfactorio desde la filosofía de la ciencia por diferentes motivos. Por una parte, la concepción heredada o empirista subestimó su importancia centrando su interés durante la primera mitad del siglo xx en la ciencia como producto, o contexto de justificación. Desde esta perspectiva las controversias no revestían de mayor importancia, puesto que se confiaba en el método científico para su resolución. Solamente los factores puramente epistémicos eran tenidos en cuenta y se ignoraba la lógica del descubrimiento y, con ella los factores no epistémicos considerados irrelevantes para la epistemología.

La nueva filosofía de la ciencia, por su parte, enfatizó los factores no epistémicos en el contexto de descubrimiento para explicar la dinámica científica. En estos estudios, de corte mayoritariamente relativista, el estudio de las controversias fue fructífero en el intento de mostrar cómo estos factores dominaban la práctica científica y amenazaban la autonomía de la ciencia. Estos estudios descuidaron (y aquí es donde reside la otra razón) el factor cognitivo implicado en las controversias y por ende, en la ciencia. Además de toda opción de seguir considerando a la ciencia una actividad racional.

Las controversias científicas constituyen un elemento central para la inteligibilidad de una disciplina. Ellas caracterizan el cambio intelectual y desarrollo de la misma. Un análisis completo debe diferenciar y estudiar no sólo la evidencia proporcionada por los hechos, sino también, la ofrecida por los valores presentes en la investigación. Y es que, aunque tradicionalmente sólo los valores epistémicos tenían un peso legítimo en la práctica científica es necesario ampliar este marco y dar cabida a los valores no epistémicos. La razón de ello es que la existencia de los primeros no garantiza la inevitabilidad de las controversias en ciencia, por lo que es necesario reflexionar acerca del papel de los segundos en la práctica científica sin que represente una amenaza a la racionalidad científica.

La controversia estudiada en esta tesis doctoral es la controversia en torno a la investigación con células madre. Esta controversia surge a partir de unas investigaciones realizadas por el Dr. James Thomson en 1998 que le permitieron aislar y mantener en cultivo por primera vez células madre embrionarias. Estas células tienen teóricamente el potencial de crear cualquier célula del cuerpo, característica que las hace muy atractivas, no sólo por sus aportaciones para la ciencia básica, sino también para las posibles terapias y curas que se deriven de estas investigaciones.

El problema con estas células reside en la fuente de la que se obtienen. Para derivarlas es necesario recurrir a embriones humanos que, en principio, serán destruidos para obtenerlas. El componente moral de la controversia anida en la duda de si es lícito o no destruir un embrión para obtener estas células en pos de posibles terapias. Una de las dificultades de esta controversia es que a su vez retoma temas controvertidos como es el tema del aborto y cuándo un ser humano comienza a serlo.

De esta manera, encontramos dos posiciones predominantes en esta controversia. Por un lado, están los detractores de esta investigación que consideran que no es moralmente aceptable destruir un embrión por sus células. Esta posición estará dominada por grupos pro-vida y con creencias religiosas fuertemente arraigadas acerca del comienzo de la vida. Y por otro, se encuentran los que están a favor de la investigación. Algunos de ellos formarán grupos o asociaciones de pacientes que ejercerán una gran presión para que la investigación siga su curso.

Mi tesis es que una de las principales diferencias entre ambos grupos reside en sus valores morales, puesto que la evidencia empírica es aún insuficiente para sostener y reafirmar la posición tomada en la controversia. Estos valores son los que están jugando un papel esencial en el desarrollo de la controversia. No obstante, no sólo la sociedad civil es la que se está dejando dominar por los mismos, sino también a menudo los científicos participantes de la propia investigación se guían por valores morales más que por razones puramente epistémicas. Esta afirmación puede parecer priori que cae en un relativismo puesto que los valores morales se han considerados subjetivos. Es por tanto, uno de los objetivos de esta tesis mostrar cómo se pueden incluir a los mismos en la práctica científica y seguir defendiendo la racionalidad científica. Para ello, me serviré de los resultados obtenidos en diferentes campos de las ciencias cognitivas y, en especial, de las neurociencias. En

este sentido ellas ofrecen un nuevo marco de estudio en el análisis de controversias. Mi estudio, en definitiva, sigue el programa naturalizador no radical en filosofía de la ciencia subrayando la importancia de las ciencias empíricas para muchas cuestiones filosóficas, en la tesis que nos ocupa la relación entre valores (en este caso morales) y la ciencia.

El análisis cognitivo toma a los científicos como unidad básica de estudio. Entender la ciencia y su dinámica es entender los procesos cognitivos de los mismos. Asimismo, estudios recientes en neurociencias están aportando datos que demuestran que en algunas ocasiones determinados juicios morales están anclados en los mismos procesos de racionalidad mediante las emociones. Por tanto, la afirmación de que la ciencia es una actividad subjetiva en base a la existencia o participación de estos valores, intentaré demostrar en la tesis, se hace insostenible. La controversia de las células madre me servirá de nicho desde el cual analizar esta hipótesis.

En la controversia acerca de la investigación con células madre existe una multiplicidad de factores y de problemas asociados. No obstante, uno de los problemas que más se ha enquistado en la misma es el referente al estatuto moral del embrión. ¿Podemos considerar que un embrión de seis días es y debe tener los mismos derechos que cualquier otro ser humano? Dependiendo de la respuesta a este interrogante podremos aceptar o no la investigación. Otro punto de vital importancia es que esta respuesta no puede ser proporcionada empíricamente. Es decir, no se pueden trazar fronteras que sean aceptadas universalmente. El derecho y la legalidad pueden marcar puntos y leyes legislativas, pero éstas pueden no ser aceptadas por partes de la población, puesto que los criterios que dictan cuándo un blastocisto pasa a ser un feto con derechos no puede determinarse empíricamente. Este factor nos conduce a una situación en la que coexisten diferentes opiniones y en las que lograr un consenso es una tarea harto compleja.

La controversia ha ido creciendo en intensidad y también en problemas a resolver. Dentro de la misma conviven otras controversias cuyos desacuerdos están basados en problemas más internalistas o puramente epistémicos. Sirva como ejemplo la utilización de productos animales en las placas de cultivo, protocolos de diferenciación celular, etc. Entre ellos uno capta mi atención por encima de los

demás y es el referente a la potencialidad de las células madre adultas. La razón es que esta controversia dentro de la controversia esconde en realidad motivos que escapen al interés epistémico y se ampara en intereses y valores considerados tradicionalmente no epistémicos como los de tipo moral/religioso.

A lo largo de la tesis saldrá a la luz cómo diferentes grupos implicados en la controversia, entre ellos los científicos, continuamente mediante sus juicios de valor están determinando el grado de desarrollo de la disciplina. ¿Cómo interpretar la influencia de dichos valores? Partiendo de un punto o bien relativista, o bien empirista, la respuesta consistirá en afirmar o negar la influencia de los mismos considerados desde ambas perspectivas como externos a la práctica científica. Esta idea explorada anteriormente en un artículo escrito por el Dr. Jordi Vallverdú y yo es retomada en la tesis para intentar demostrar que estos valores, no sólo no son externos a la actividad científica, sino que son inherentes a ella en tanto en cuanto están marcando la dirección en el tipo de juicio moral relacionado a su vez con los procesos emocionales de los científicos.

La neurociencia y especialmente la neuroética son totalmente relevantes en la tesis, puesto que ofrecen nuevas perspectivas en el debate ciencia/valores mostrando cómo los valores morales, considerados hasta el momento ajenos a la toma racional de decisiones, son consustanciales a la propia racionalidad científica. Así como, la importancia de las emociones en estos juicios y, no sólo en ellos, sino en todo el pensamiento científico. Esta idea se ampara en el trabajo desarrollado por Paul Thagard y su noción de cognición emocional. Gracias a ella el análisis de la controversia de las células madre adquiere una nueva dimensión que en esta tesis se resume bajo la idea de “controversia emocional”. Ello me permite analizar de forma racional cuándo las emociones fomentan buenas decisiones y cuándo no. Sin perder de vista la idea de que cuando hacemos juicios, no sólo llegamos a conclusiones acerca de qué creer, sino también a evaluaciones emocionales. Esto responde a la tesis de la neurociencia afectiva de que cuanto más afectivamente está cargado un acto mayor poder tendrán nuestras intuiciones y emociones en determinar un juicio moral u otro. Si a esto le añadimos el desconocimiento y prolijidad de información y datos, como sucede en momentos de controversia, es más probable que nuestros valores conducidos por las emociones tomen el mando de nuestros juicios. Juicios que reflejarán la preferencia de un agente por una situación o una acción. Traducido en la controversia: favorables o no hacia la investigación.

La tesis sigue el hilo argumental desarrollado anteriormente. Así, en el capítulo 1 hago un repaso histórico tanto del empirismo como del relativismo y sus aportaciones al análisis de las controversias. La pertinencia del análisis histórico en la confección de mi tesis doctoral viene justificada por la voluntad de poner al descubierto qué factores han sido relevantes en cada una de estas perspectivas remarcando la necesidad de ofrecer un marco nuevo que intente abarcar la gran riqueza de análisis que supone para el filósofo de la ciencia el estudio de una controversia científica.

El capítulo 2 se centra en las controversias científicas en sí. Es decir, cómo se han analizado, sus características y análisis diversos y cómo se clausuran. Todo ello me sirve para enfrentarme al estudio de caso en sí: la controversia de las células madre. El capítulo 3 consiste en una radiografía de la controversia desde un punto de vista lo más riguroso que me ha sido posible. Considero que sólo así podía probar mi tesis posterior. Al final de la misma adjunto un pequeño glosario en el que se recogen la mayoría de los tecnicismos utilizados con la intención de que sirva de pequeña guía en los momentos oportunos.

Como he indicado anteriormente, en esta controversia coexisten muchos problemas implicados. El capítulo 4 es un análisis de todos estos factores que participan en la controversia. En él se analizan principalmente la controversia de la potencialidad de las células madre adultas, los problemas éticos, económicos y políticos y el papel de la sociedad civil en la controversia. Hasta aquí se consideraría un análisis clásico de una controversia científica. La idea de esta tesis es más ambiciosa. Puesto que es un intento de mostrar cómo los juicios morales que dominan la controversia pueden ser enmarcados en la propia racionalidad de sus participantes. El capítulo 5 explora esta idea a partir de un acercamiento científico a la moral. Estos estudios comenzaron con los análisis de pacientes con daños cerebrales, por lo que he considerado que era importante hacer una pequeña introducción a los mismos. A partir de aquí, podré justificar la idea de que en la controversia de las células madre los actores implicados toman decisiones morales más en base a sus emociones que a un cálculo de coste/beneficio. En este capítulo también se introduce la neuroética, un nuevo campo disciplinar que ha aparecido dentro de las neurociencias. Tras ese sugerente nombre se engloban dos tipos de

investigación: la ética de la neurociencia y la neurociencia de la ética. Es esta última el abono de esta tesis doctoral, puesto que desde este campo disciplinar se está demostrando, gracias a técnicas de fMRI, la implicación de la emoción en la formación de juicios y elecciones morales.

Si el capítulo 5 muestra la importancia de la emoción en la toma de decisión moral, el capítulo 6 hace extensiva esta idea a toda la práctica científica. En este capítulo se pone a prueba la tesis de Thagard que incluye a la emoción como parte inextricable de la actividad científica. En él también se exploran las consecuencias de incluir a la emoción en la cognición científica y en cómo neutralizar los sesgos que de ella pueden derivarse.

Por último, en las conclusiones ofrezco una síntesis y posibles vías de análisis alternativas de las controversias científicas fruto de la investigación de esta tesis doctoral.

1. PERSPECTIVAS FILOSÓFICAS EN LOS ANÁLISIS DE CONTROVERSIAS CIENTÍFICAS.

“Controversy studies constitute a fruitful strategic site, and can provide an empirical basis for construction of a new conceptual apparatus in the philosophy and sociology of science”

Thomas Brante & Margareta Hallberg, 1991.

Uno de los objetivos de la filosofía de la ciencia es desentrañar los procesos de dinámica científica. Es decir, llegar a comprender los mecanismos que posibilitan que la ciencia cambie y mute a lo largo del tiempo. En este proceso, en el que se muestran los entresijos acerca del funcionamiento de la propia ciencia, es de vital importancia conocer las razones por las que un científico elige una teoría y rechaza otra. La naturaleza de dichas razones ha trazado una línea entre diversas reflexiones que desde la filosofía se han vertido hacia la ciencia. ¿Son estas razones puramente internas y objetivas? O por el contrario, ¿responden a intereses externos o subjetivos?

El análisis de la dinámica científica a través del estudio de las controversias científicas ha resultado ser una metodología prometedora en cuanto a resultados interesantes para el filósofo de la ciencia. Como muy bien señalan Engelhardt y Caplan (Engelhardt y Caplan, 1987 p.1)

“Controversies characterize intellectual change and developments within and about science”

No en vano, su sola presencia en la práctica científica plantea problemas a la vez que abre nuevas vías de análisis del producto científico. Inevitablemente, la filosofía de la ciencia ha tenido que hacerles frente e intentar explicar desde su marco teórico el porqué de la controversia y su resolución. Por tanto, el análisis que hagamos de la misma dependerá en gran medida de las asunciones filosóficas que poseamos y de lo que consideremos qué es ciencia. Norman Campbell en su libro *What's Is Science*¹? ofreció una definición de ciencia: “Science is the study of those judgements concerning which universal agreement can be obtained” Partiendo de esta afirmación la controversia no es algo inherente a la propia ciencia, sino que puede y tiene que ser el resultado de una mala praxis del científico. Podemos afirmar que éste fue el punto de vista adoptado por la filosofía del empirismo lógico. Las opiniones enfrentadas entre científicos surgían de errores detectables que eran corregibles, sólo se necesitaba una correcta aplicación del método científico.

El año 1962 con la publicación de la obra de Thomas Kuhn *The Structure of Scientific Revolutions* marca un punto de no retorno para la filosofía de la ciencia.

¹ Campbell, N (1929) *What Is Science?* New York, Dover. P. 27

En primer lugar, este libro hirió de muerte a la filosofía dominante hasta el momento: el empirismo lógico; y en segundo lugar, sembró la semilla de los estudios de Ciencia Tecnología y Sociedad o CTS en los que predominó una perspectiva más bien relativista en filosofía y sociología de la ciencia. Fue dentro del marco de los estudios CTS donde el análisis de controversias científicas saltó a la popularidad como lugar estratégico desde el cual analizar la ciencia. De esta manera, muchos estudios se centraron en la cuestión de cómo el consenso era alcanzado en momentos de disputa. La ciencia contrariamente a lo que tradicionalmente se pensaba estaba cargada de controversia y confrontación. El análisis de las mismas sacaba a la luz las múltiples relaciones de la ciencia con factores considerados hasta el momento ajenos a la buena praxis científica como los sociales, así como su imbricación con estos actores o agentes considerados externos hasta el momento.

Curiosamente, aunque las dos perspectivas estudiadas (la empirista y la relativista) disienten en el análisis de las controversias científicas, ambas comparten una simetría: mientras que los positivistas se preguntan ¿por qué existen controversias?; los relativistas podrían plantearse ¿por qué no todo es controversia?

A su vez, este análisis entre diferentes tradiciones en filosofía de la ciencia puede verse nutrido si paralelamente dirigimos la vista al papel de los valores en la ciencia y por ende, en las controversias científicas. Para ello, suscribo la idea de Richard Rudner de que los valores son una parte esencial del trabajo en ciencia. Como muy bien suscribe McMullin:

“Nevertheless, I shall try to show that the watershed between “classic philosophy of science (by this meaning, not just logical positivism but the logicist tradition in theory of science stretching back through Kant and Descartes to Aristotle) and the “new” philosophy of science can best be understood by analyzing the change in our perception of the role placed by values in science”²

² McMullin, Ernan (1982) “Values in science” *Philosophy of Science Association*, 2: 3-28.

A lo largo de la tesis mostraré cómo el papel de estos valores será muy relevante en momentos de controversia científica.

1.1 El legado positivista.

“Gustav Hempel, Ernst Nagel, Hans Reichenbach, and Karl Popper endeavored to analyze good science by focusing on questions about the confirmation of hypotheses and evidence, the nature of scientific theories, and the features of scientific explanation”

Philip Kitcher, 1995.

Hasta 1960 el empirismo lógico³ dominó el paisaje de la filosofía de la ciencia. Entre sus autores más destacados figura R. Carnap, H. Reichenbach, C. Hempel y E. Nagel entre otros. Este movimiento intelectual hunde sus cimientos a principios de la década de los años 20 cuando el filósofo alemán Moritz Schlick ocupó la cátedra de filosofía de la Universidad de Viena. Además, sirvió para caracterizar el punto de vista de filósofos, científicos, etc. que se autodenominaron “Círculo de Viena⁴” (Ayer, 1965).

Según Giere (Giere, 1988) el empirismo lógico heredó el trabajo matemático y lógico de Hilbert, Peano, Frege o Russell. Su fundamentación de las matemáticas proporcionó el modelo y método para el estudio lógico-empiricista de la ciencia. Así justificaba Carnap el objetivo de la lógica aplicada y de la teoría del conocimiento:

³ Wesley C. Salmon traza una barrera por un lado entre el positivismo lógico encarnado por el Círculo de Viena y el empirismo lógico originado en Berlín y que sustituyó al primero. Según este autor aunque puede considerarse obsoleto al positivismo lógico, el empirismo lógico sigue siendo una fuerza vital en filosofía de la ciencia. Salmon, W. C (1999) “The spirit of logical empiricism: Carl G. Hempel’s role in twentieth-century philosophy of science” *Philosophy of Science*, 66(3): 330-350.

⁴ En 1929 se publicó un manifiesto que recogía las posturas filosóficas del grupo: *Wissenschaftliche Weltauffassung Der Wiener Kreis*. Y en 1930 se celebró el primer congreso internacional con intención de ampliar el Círculo a nivel internacional.

“Las investigaciones de la lógica aplicada o de la teoría del conocimiento, cuyo propósito es esclarecer por medio del análisis lógico el contenido cognoscitivo de las proposiciones científicas y, a través de ello, el significado de las palabras que aparecen en dichas proposiciones, conducen a un resultado positivo y a otro negativo. El resultado positivo, es elaborado en el ámbito de la ciencia empírica: se esclarecen los conceptos particulares de distintas ramas de la ciencia, se explicitan tanto sus conexiones lógico-formales como epistemológicas.⁵”

El estudio lógico facilitaba el criterio de demarcación entre lo que propiamente podía ser considerado ciencia y lo que no. Además de que permitía esclarecer lenguajes carentes de sentido. Esto último sería el resultado negativo al que hacía referencia Carnap anteriormente y en el que disciplinas como la metafísica se habían visto abocadas. Sus proposiciones no podían ser sometidas a pruebas empíricas, por lo que automáticamente quedaban relegadas al ámbito de las pseudoproposiciones⁶. Cabe señalar que aunque pudiesen contar con cierto significado emotivo carecían de sentido.

Giere añade un factor heredado más al empirismo lógico. Éste se remonta al empirismo clásico de Hume, Mill o Mach, y se resume con la máxima de que sólo mediante la experiencia y la observación podemos fundamentar el conocimiento. Esta idea tenía consecuencias directas a la hora de reflexionar acerca de cómo se hacía ciencia, demarcando claramente a la vez que ofreciendo, elementos clave para una buena metodología científica. De esta manera, si lo expresado por una proposición no podía ser sometido a contrastación empírica quedaba relegado al reino de lo carente de sentido, al menos científicamente.

Podemos remarcar dos características básicas del método científico:

⁵ Carnap, R. “La superación de la metafísica mediante el análisis lógico del lenguaje” en Ayer, A.J (comp) (1965) *El positivismo lógico*. México. Fondo de Cultura Económica. P. 66.

⁶ Hay dos géneros de pseudoproposiciones,

- Las que contienen palabras a las que se les ha asignado un significado erróneo
- Aquellas que aun contando las palabras con un significado han sido reunidas de forma asintáctica. Carnap (1965) *Ibid*. P. 67.

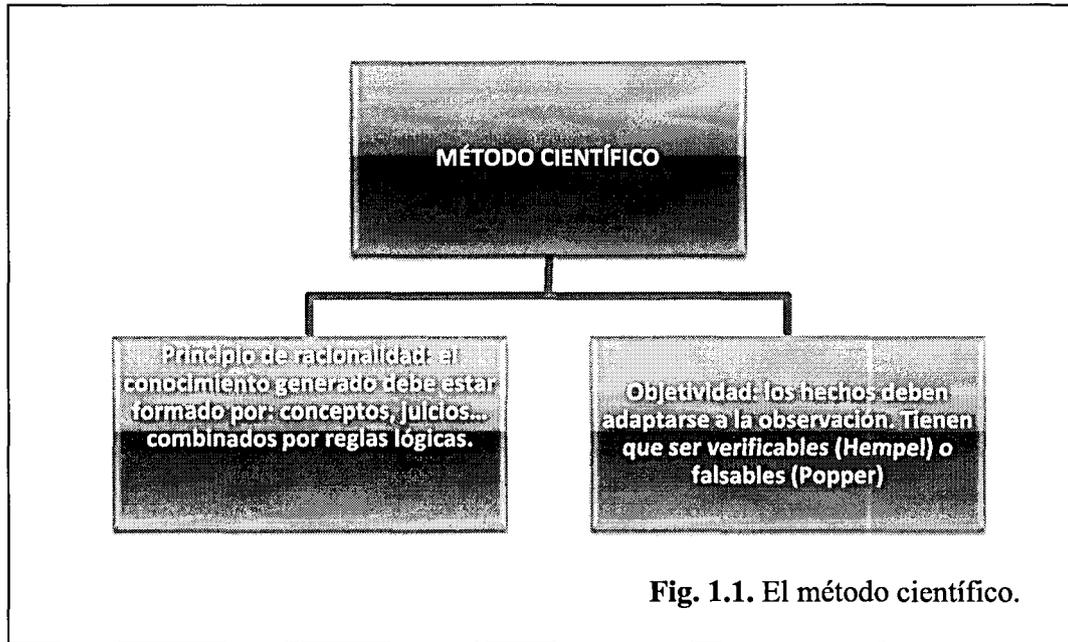


Fig. 1.1. El método científico.

Estos presupuestos cristalizaron en el denominado “criterio empirista del significado” acuñado por Carl Hempel:

“El principio fundamental del empirismo moderno es la idea de que todo conocimiento no analítico se basa en la experiencia. Llamemos a esta tesis el principio del empirismo. El empirismo lógico contemporáneo le ha añadido la máxima según la cual una oración constituye una oración cognoscitivamente significativa y puede, por lo tanto, decirse que es verdadera o falsa únicamente si es, bien 1) analítica o contradictoria, o bien 2) capaz, por lo menos en principio, de ser confirmada por la experiencia. De acuerdo con este criterio, llamado criterio empirista del significado cognoscitivo, o de significatividad cognoscitiva, muchas de las formulaciones de la metafísica tradicional y grandes partes de la epistemología resultan carentes de significado cognoscitivo⁷:”

El resultado de esta concepción en filosofía de la ciencia perfilaba una ciencia cuyo contenido estaba formado por un conjunto de proposiciones empíricas

⁷ Ayer, A.J (comp) (1965) *El positivismo lógico*. México. Fondo de Cultura Económica. P. 66.

y verdaderas. Provista de un arsenal de proposiciones reguladas por la lógica y de carácter verdadero, este tipo de filosofía ignoró el proceso mediante el cual se llegaba a dichas formulaciones (contexto de descubrimiento) para centrarse en la justificación y el estudio de las relaciones lógicas entre proposiciones científicas (contexto de justificación⁸). Es más, el éxito de la empresa científica dependía del desarrollo de un modelo riguroso de justificación, cosa que no resultó ser tarea fácil.

La ciencia podía considerarse como una actividad teórica cuyo producto eran las teorías científicas. Éstas últimas se encontraban ancladas al mundo de la experiencia mediante reglas semánticas. Además, estaban libres de toda carga valorativa y compromisos prácticos, consecuencia directa de un método regulado por una lógica autónoma aislada de cualquier factor no epistémico⁹. Éstos últimos, se consideraba que corrompían la *buena ciencia*, que únicamente debía estar centrada y regida por factores epistémicos evitando así las preferencias subjetivas o presiones contextuales.

Dentro de este marco con una metodología tan estricta, la disidencia de opiniones y la controversia parece que no tienen una cabida legítima. ¿Cómo encajar dentro de este contexto una confrontación entre teorías científicas?

“En situaciones de incertidumbre, por ejemplo ante la alternativa de dos desarrollos teóricos igualmente aceptables en un momento dado (sobre la base de la evidencia empírica y la coherencia teórica), tal autonomía era preservada apelando a algún criterio metacientífico igualmente objetivo. Virtudes cognitivas habitualmente invocadas en tales casos son los de simplicidad, poder predictivo, fertilidad teórica o poder

⁸ Fue el positivista H. Reichenbach quien en 1951 diferenció entre contexto de descubrimiento y contexto de justificación en *The Rise of Scientific Philosophy*, aunque esta distinción había sido hecha con anterioridad por John Herschel. En el contexto de descubrimiento se tiene en cuenta aquellos factores que permiten que el descubrimiento se lleve a cabo como por ejemplo: valores existentes en la sociedad, parámetros económicos, *ethos* de la comunidad científica... Podemos afirmar que una de las posibles razones por las que el empirismo lógico ignoró estos factores es por la herencia antipsicologista de Frege. La psique del investigador era irrelevante para evaluar los productos de los mismos. Lo realmente relevante para el filósofo de la ciencia era justificar las teorías científicas. El contexto de justificación se centra en los procesos que permiten la validación de una teoría científica, así como en demostrar los elementos formales que permiten constituir algoritmos que puedan dar una fórmula para poder determinar cuándo una teoría es verdadera. Como veremos a lo largo de la tesis, la separación taxativa entre contexto de descubrimiento y contexto de justificación será insostenible a la luz de estudios más críticos en filosofía de la ciencia.

⁹ Los factores no epistémicos son los considerados externos a la ciencia. Tradicionalmente dentro de este grupo se encontramos factores religiosos, morales, económicos, sociales...

explicativo. Estas virtudes son así, supuestamente, las que concurren en auxilio de la razón cuando los factores epistémicos demuestran ser insuficientes¹⁰»

Cualquier disputa entre teorías rivales era considerada transitoria, debido a que los científicos compartían cánones metodológicos entre los que fue necesario incluir —como apuntan González, López y Luján— virtudes cognitivas o valores epistémicos en la práctica científica.

1.1.1 El papel de los valores en la ciencia.

Históricamente, la relación entre ciencia y valores nunca ha sido ni fácil ni deseable. La justificación de una ciencia autónoma, objetiva y neutral pasaba por no admitir entre sus filas consideraciones con carga valorativa. Este rechazo se debía en parte a la neutralidad valorativa promovida por Max Weber quien potenció una visión de la ciencia *limpia* o libre de ideologías¹¹. Únicamente tras ese ideal de pureza se podían legitimar los procedimientos científicos y tecnológicos, así como la toma de decisiones de todo tipo.

¹⁰ González, M., López, J. y Luján J. (1996) *Ciencia, Tecnología y Sociedad. Una introducción al estudio social de la ciencia y la tecnología*. Madrid. Tecnos.

¹¹ Weber se enfrentó a los académicos de izquierdas dados a establecer lazos entre ciencia y política a través de la creciente institucionalización de las ciencias sociales en las universidades alemanas. Dice al respecto: “Ciertamente no cabe demostrar a nadie científicamente de antemano cuál es su deber como profesor. Lo único que se le puede exigir es que tenga la probidad intelectual necesaria para comprender que existen dos tipos de problemas perfectamente heterogéneos: de una parte la constatación de los hechos, la determinación de contenidos lógicos o matemáticos o de la estructura interna de fenómenos culturales; de la otra, la respuesta a la pregunta por el *valor* de la cultura y de sus contenidos concretos y, dentro de ella, de cuál debe ser el *comportamiento* del hombre en la comunidad cultural y en las asociaciones políticas. Si alguien se pregunta que por qué no se pueden tratar en el aula los problemas de este segundo género hay que responderle que por la simple razón de que no está en las aulas el puesto del demagogo o del profeta (...) Me parece de una absoluta falta de responsabilidad que el profesor aproveche estas circunstancias para marcar a los estudiantes con sus propias opiniones políticas, en lugar de limitarse a cumplir su misión específica, que es la de serles útil con sus conocimientos y con su experiencia científica.” Weber, M. (1967) *El político y el científico*. Madrid. Alianza editorial. Pp. 214-215.

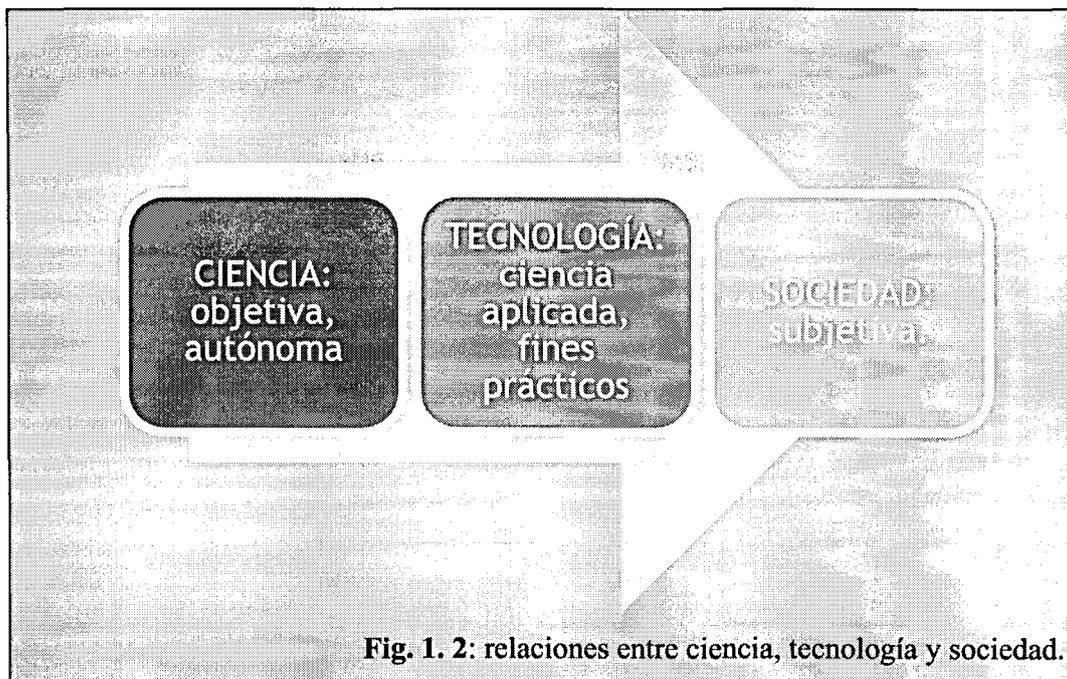


Fig. 1. 2: relaciones entre ciencia, tecnología y sociedad.

La relación entre ciencia → tecnología → sociedad era unidireccional. Es decir, desde la ciencia a la sociedad. Pero no a la inversa, puesto que la sociedad no tenía ni voz ni voto en la actividad que los científicos llevaban a cabo. Estos últimos realizaban su actividad de forma autónoma y libre de constreñimientos¹². El científico se convertía en un ser humano capaz de desligar su vida profesional y social. Capaz de aislar de una forma totalmente eficiente consideraciones valorativas que pudiese tener en su vida no profesional. Este proceso sólo sería posible bajo la asunción de que la racionalidad científica se encontraba separada de todo tipo de consideraciones valorativas o emocionales. Por lo que el científico se torna objetivo y neutral como consecuencia de que sus investigaciones son el resultado de una racionalidad científica perfectamente descontaminada de cualquier consideración valorativa y no digamos emocional.

Mediante la tecnología se cristalizaba la relación entre ciencia y sociedad. La tecnología era el resultado de aplicar una ciencia que se consideraba buena y superior al resto de los productos generados por los seres humanos. La ciencia se utilizaba como garantía, no sólo de los productos tecnológicos, sino de todo aquello que quisiese dar imagen de prestigio y seguridad.

¹² Por constreñimientos me refiero a cualquier tipo de demanda exigida al científico que la haga caer en una investigación aplicada o intencional.



Fig. 1.3 Etiqueta de *Anís del Mono*. Fuente: Internet.

En esta etiqueta de *Anís del Mono*¹³, el mono sostiene un pergamino que reza: “es el mejor, la ciencia lo dijo y yo no miento”. Esta aseveración resume la confianza que generaban los productos de la ciencia, aun manteniéndose la distancia entre ciencia básica y aplicada.

1.1.1.1 Los valores epistémicos en la práctica científica.

La ciencia básica era la ciencia que se practicaba mayoritariamente en las universidades. Libres de todo constreñimiento, los científicos investigaban aquello que consideraban importante sin atender a demandas de ningún tipo. Aunque en principio se negó cualquier participación de los valores, paulatinamente un tipo de valor entró en la actividad científica. Tal vez, como señalaba la cita de González,

¹³ No he podido resistir reproducir esta genial imagen que conocí gracias al Dr. Jordi Vallverdú. La he utilizado porque considero que refleja perfectamente el gran prestigio del que gozaba la ciencia y que en mi opinión sigue gozando. Como muestra de ello la publicidad recurre una y otra vez a la ciencia y a estudios científicos para probar la bondad del producto que intenta vender. El lenguaje científico es recurrente y a menudo innecesario: investigación, laboratorios, bacterias o principios activos de nombres imposibles invaden todo tipo de productos desde los alimenticios hasta los cosméticos.

López y Luján, como auxilio en momentos donde el resto de criterios epistémicos no eran suficientes. Y, por que no, en situaciones donde había que elegir entre teorías rivales.

Estos valores fueron denominados valores epistémicos o constitutivos (Longino, 1981) y ayudaban a la buena práctica científica, puesto que eran guías para los investigadores. Cualquier disputa entre teorías rivales era necesariamente transitoria debido a que los científicos no compartían sólo cánones metodológicos sino también axiológicos. El conocimiento obtenido era objetivo y racional. Otra característica de estos valores era que servían como caparazón de influencias externas e indeseables como podían ser cualquier valor no epistémico o contextual¹⁴.

La sociología de la ciencia a través de Robert Merton complementó la lógica de la ciencia. Merton realizó una investigación pionera en los años 30 con su estudio sobre la institucionalización de la ciencia moderna. Así como, el *ethos* o normas de la ciencia que facilitaban el funcionamiento de la misma como sistema social. Estas normas estaban formadas por un conjunto de valores que se consideraban obligatorios al científico:

“el ethos de la ciencia es ese complejo de valores y normas afectivamente templados que se consideraban obligatorios para el hombre de ciencia. Las normas se expresaban en forma de prescripciones, preferencias y autorizaciones. Se legitiman en relación a los valores constitucionales. Estos imperativos transmitidos por el precepto y el ejemplo y reforzados por sanciones son interiorizados en grados variables por el científico, formando así su conciencia científica¹⁵”

Comunalismo, universalismo, desinterés, originalidad y escepticismo¹⁶, frecuentemente agrupados bajo el acrónimo CUDOS, eran los valores que guiaban

¹⁴ Los valores contextuales son aquellos ajenos a la práctica científica como los religiosos, estéticos, metafísicos... Como intentaré mostrar a lo largo de la tesis, estos valores han jugado y están jugando un papel determinante en la controversia de las células madre.

¹⁵ Merton, R.K (1964) *Teoría y estructuras sociales*. México. Fondo de Cultura Económica. P. 543.

¹⁶ Por *comunalismo* se quería transmitir la idea de que el conocimiento científico era público y disponible a cualquiera. Este concepto causó problemas durante el periodo de la guerra fría, pues recordaba a comunismo, Merton insistió en *comunalismo* para evitar cualquier posible relación. *Universalismo* refiere a la universalidad de las reglas de la ciencia y, *desinterés* remitía a una actitud

al buen científico para hacer buena ciencia. Este *ethos* científico formaba parte de la tesis mertoniana de que los valores puritanos¹⁷ del s. XVIII habían contribuido significativamente al nacimiento de la ciencia moderna en Inglaterra. En otras palabras, en los primeros estadios de la institucionalización de la ciencia su legitimación fue una consecuencia de los valores y prácticas del protestantismo. Curiosamente, aunque el desarrollo de la ciencia fue posible gracias a este conjunto de valores una vez institucionalizados dotaban a la ciencia de autonomía e inmunidad hacia valores ajenos al *ethos* científico.

Merton trataba a la ciencia como una institución autónoma y era consciente de las posibles disfunciones y mal hacer de la institución. Es mediante el seguimiento de los valores o normas, con lo que pretendía bloquear estas disfunciones. Tal es el caso de los premios por autoría que se otorgan a los científicos. Estos premios servían para promover la originalidad en la investigación disuadiendo de los posibles fraudes o mala conducta¹⁸.

A raíz de los trabajos de Merton se asumía por primera vez que en la ciencia, además de existir conocimiento y metodología, coexistían valores y normas de conducta interna e intersubjetiva (Echeverría, 2002). ¿Afectaba esto de algún modo a las relaciones que la ciencia mantenía con la sociedad? En mi opinión, no sólo no la aproximaba, sino que la exacerbaba pues creaba un sistema de valores propios de la ciencia y, por ende, ajenos a la sociedad.

de éstos hacia todo aquello ajeno a la ciencia. Y por último, *originalidad* en los nuevos descubrimientos para evitar posible fraude. Actitud reforzada por el *escepticismo* hacia todo aquello no comprobado científicamente.

¹⁷ Efectivamente, estos valores condujeron a “una promoción de la ciencia moderna en gran medida involuntaria” (Merton, 1970 p. 136). Parece ser que los puritanos subrayaron valores culturales como la utilidad, empirismo, nacionalidad, ect. Este conjunto interrelacionado de valores y normas se consideraban paralelos a las características de la ciencia. De esta manera, el crecimiento de la actividad científica fue un subproducto del creciente dominio del movimiento puritano que a causa de sus valores religiosos se centraron en cuestiones de índole racional, metódica e impersonal.

¹⁸ Otros mecanismos acudieron a la ayuda de la objetividad y protección de la autonomía científica: peer-review, replicación de experimentos, ect. Estos mecanismos cada vez más están en tela de juicio y existen diversas publicaciones acerca del fraude científico. Remito a una de reciente publicación: Freeland H. (2006) *Anatomía del fraude científico*. Barcelona. Crítica.

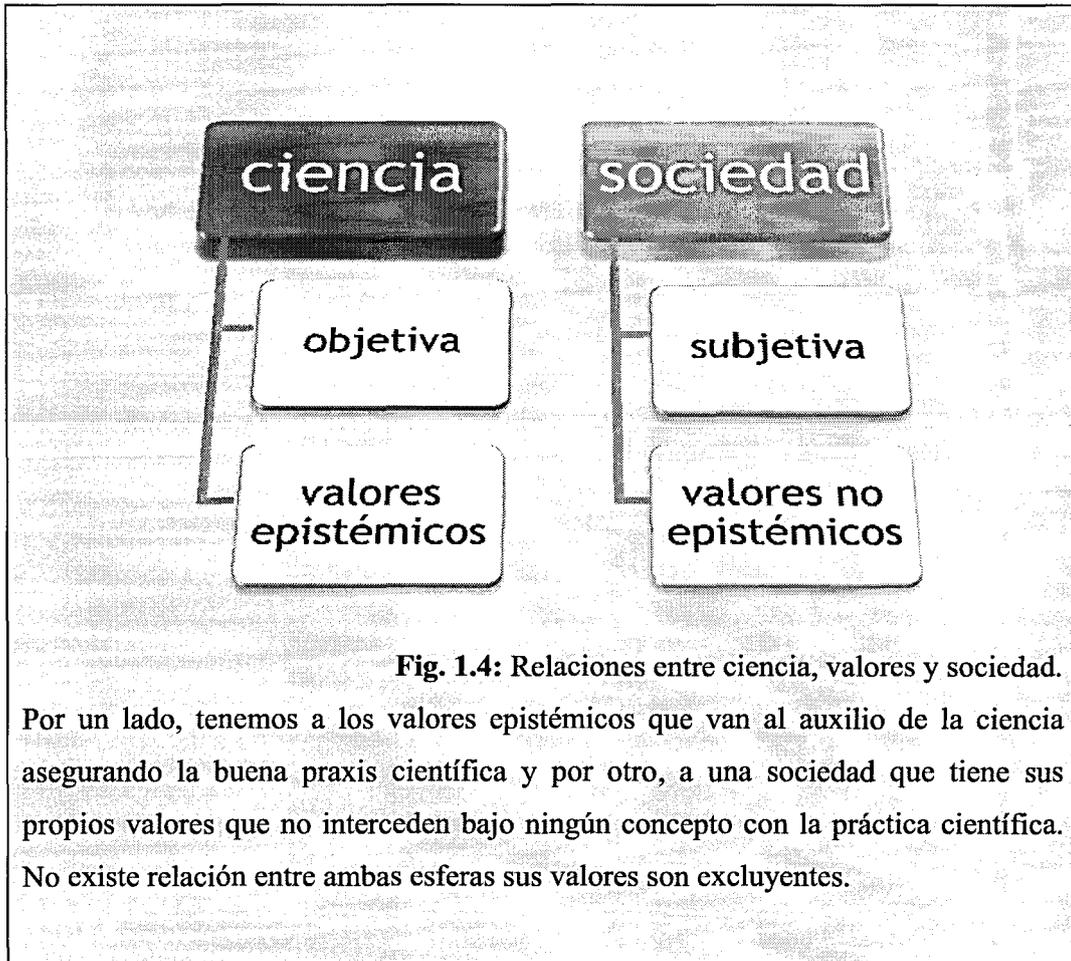


Fig. 1.4: Relaciones entre ciencia, valores y sociedad.

Por un lado, tenemos a los valores epistémicos que van al auxilio de la ciencia asegurando la buena praxis científica y por otro, a una sociedad que tiene sus propios valores que no interceden bajo ningún concepto con la práctica científica. No existe relación entre ambas esferas sus valores son excluyentes.

Parece ser que la ciencia además de una metodología estricta contaba con valores epistémicos que guiaban la praxis de los científicos, ahora bien, ¿eran suficientes el auxilio de estos valores en momentos de controversia científica?

1.1.2 ¿Por qué existen controversias? Las controversias científicas en la filosofía empirista.

La existencia de controversias desde el punto de vista del empirismo lógico constituía algo irracional, como señala Thomas Brante:

“According to this “received” view, a scientific controversy is something irrational, an embarrassment that really should not

occur at all (...) They do not arise by a strict application of the scientific method and must therefore be understood as extrascientific phenomena to be accounted for by psychological and sociological means¹⁹”

Es decir, si existía un criterio científico objetivo, un lenguaje neutro de observación y un orden producto de la integración de valores y normas epistémicas basadas en el consenso, la persistencia en el tiempo de las mismas no era racional. Su resolución debería ser algo tan sencillo como la aplicación del método científico capaz de guiarnos en la elección de la teoría correcta en momentos de errores ocasionales.

Esta visión de la ciencia como no controvertida hunde sus raíces en los inicios mismos de la filosofía y ha persistido en la reflexión filosófica sobre la ciencia.

“This view that science should be ultimately uncontroversial flourished at the time of the founders of modern science, although it dates back to Aristotle and to his idea of scientific knowledge as detection from evident and necessary principles. On this view, controversies in science should not arise, and if they do is because of inattention or lack of proper method. In his *Novum Organon*, Bacon writes that in science there is a method that “levels men’s wit” like a rule or compass, and therefore

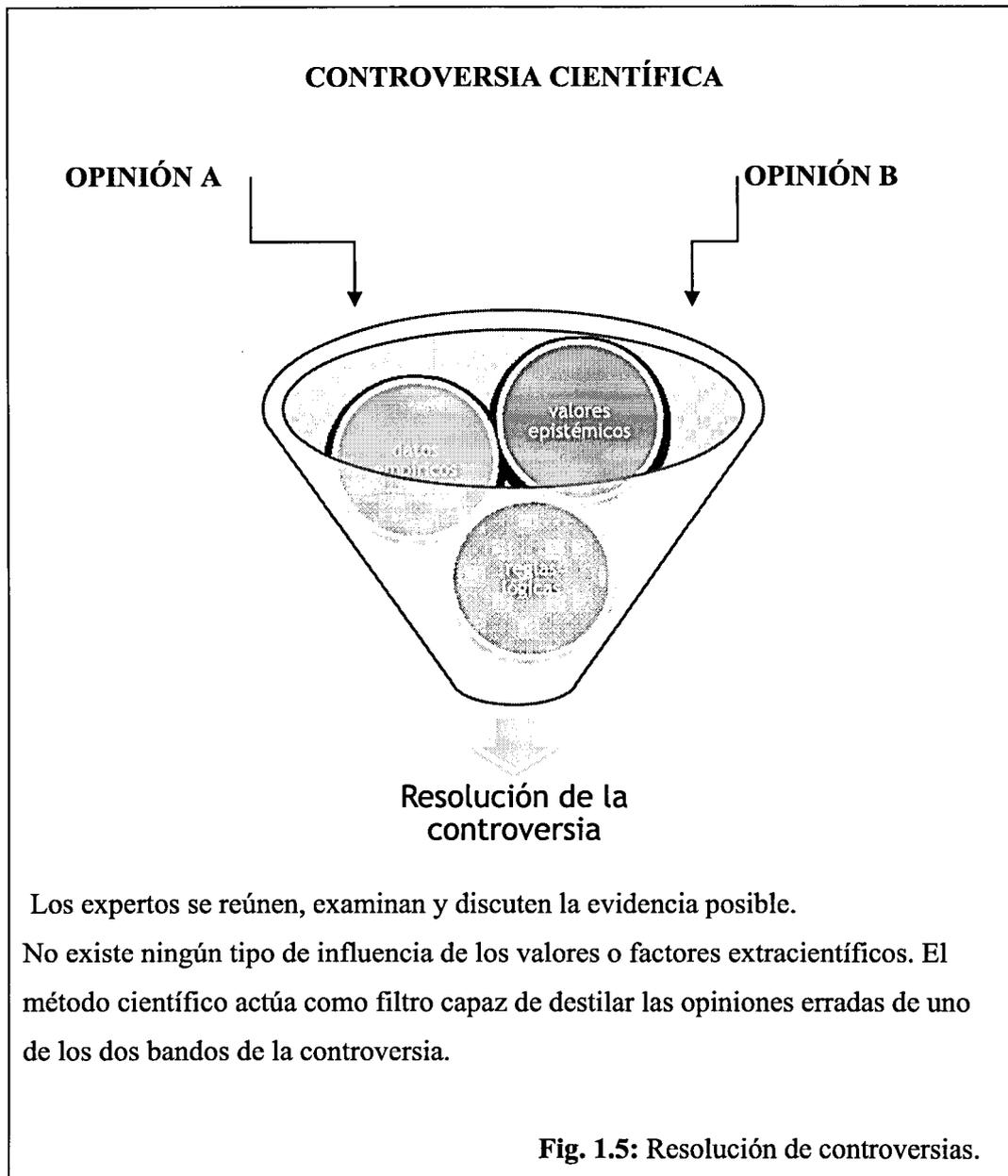
¹⁹ Brante, T. (1993) “Reasons for studying scientific and science-based controversies” En: Brante T.; Fuller S.; Lynch W. (1993) *Controversial Science, from Content to Contention*, New York, State University of New York. P.182.

Para Brante éste es uno de los motivos por los que las controversias no han sido bien estudiadas. Otros motivos que han propiciado esta situación son: la sociología funcionalista de Merton, Parsons y Sarton quienes mediante la existencia de valores internos de la ciencia han justificado su autonomía: “ this view of science, involving notions of shared norms that foster scientific cohesivness, peer review by which research are internally validated, and “gatekeepers” that restrict entry to science, have all helped to maintain and reinforce the authority and autonomy of the scientific enterprise” p. 184, *Ibid*. Y finalmente, la auto-imagen de los científicos mediante la cual pretenden conseguir soporte económico. Bajo esta perspectiva el conflicto y falta de consenso que se genera en las controversias no es deseable: “Regardless of particular value, the basic component of this ideology, the cultural platform fo the authority of science, has always been the superiority and certainty of its products. If this is the basic ingredient of the ideology of science, extended controversies, that is, internal animosity generated by a lack of consensus, would obviously fatal. Thus we can infer that scientists have a considerable interest in playing down disagreement” p.184. *Ibid*.

settles all disputes. In the *Assayer*, Galileo writes that there is nothing between necessary conclusions and paralogisms, making explicit that scientific arguments are stringent and disputable. Descartes in his *Rules*, maintains that “whenever two persons make opposite judgements about the same thing, it is certain that at least one of them is mistaken, and neither, it seems, has knowledge”²⁰

El empirismo reforzaba la idea de la ciencia como un diálogo entre una hipótesis *h* y una evidencia empírica *e*, donde esta última justifica a la primera. La relación entre ambas debía ser impersonal, objetiva e incontrovertible permitiendo una reconstrucción lógica del mundo. Por tanto, en ciencia no existían factores epistémicos relevantes ajenos a la lógica y los hechos. Ante una controversia el procedimiento a seguir consistía en la aplicación del método estándar científico para llegar a la correcta resolución.

²⁰ Machamer, P.; Pera, M. & Baltas, A. (Eds.), (2000) *Scientific Controversies: Philosophical and Historical Perspectives*, New York, Oxford University Press. P. 4.



Esta visión de la ciencia perteneciente al empirismo no permaneció inalterable en el tiempo y diversas críticas se alzaron ante esta visión objetiva y neutral de la práctica científica. El final de la 2ª Guerra Mundial y el inicio del período de la guerra fría acompañados de la publicación de la obra de Thomas Kuhn *La estructura de las revoluciones científicas* en 1962 son el detonante que transformará irremediabilmente la forma de reflexionar sobre la ciencia y, por ende, la filosofía de la ciencia.

1.2. La nueva era de la ciencia.

“Sociological accounts aim to show how scientific authority is constructed contingently and thereby to undermine the widespread illusion of natural or rational necessity which has often been associated with scientific theories and concepts”

Joseph Rouse, 1996.

Tras el cese de la 2ª Guerra Mundial las relaciones entre ciencia y estado fueron más evidentes que nunca. Sin duda alguna, una de sus consecuencias más importantes durante la guerra fue la consecución de la bomba atómica por parte del Proyecto Manhattan, uno de los frutos de la nueva era de la ciencia o *Big Science*.

1.2.1 La *Big Science*: origen y consecuencias.

La expresión “*Big Science*” aunque ha sido ampliamente utilizada no tiene un significado único y concreto sino que se utiliza para referirse a una nueva forma de hacer ciencia que cambió la naturaleza de la misma. Más bien, podemos considerarla como una etiqueta que sirvió para identificar proyectos científicos que requirieron de una gran organización, fondos y sistemas tecnológicos complejos. Alvin Weinberg en 1962 utilizó la expresión en la revista *Science* para referirse al “impacto de la investigación a gran escala en Estados Unidos”. Por su parte, Derek J. de Solla Price²¹ se centró en esta nueva ciencia como entidad medible prediciendo el crecimiento exponencial de la empresa científica.

Indudablemente, la ciencia estaba sufriendo una radical transformación desde el siglo XVII. Entre otras cosas pasó de ser una preocupación y ocupación de

²¹ Al contrario de otras opiniones, para de Solla Price la 2ª Guerra Mundial no fue el principal catalizador que propició el crecimiento de la ciencia. Más bien, la *Big Science* era una señal cuantitativamente diferente en el histórico progreso científico.

unos pocos filósofos en Europa, a la ocupación de varios millones de científicos en todo el mundo. Esta intensificación que culminó en la era de la *Big Science* podemos situarla geográficamente en Estados Unidos²²:

“What was distinctive in American science was the scale: the ability to bring large masses of men, money, and equipment together over great distances to achieve a result. Indeed, throughout all of American history, one of the leitmotifs has ever been the enlargement of scale²³”

Varios autores sitúan el nacimiento de esta nueva era de la ciencia en la 2ª Guerra mundial²⁴. La *Big Science* se caracterizaba por el cambio en la escala de la investigación. No obstante, no fue únicamente una cuestión de investigación a gran escala contando con: medios, financiación, tecnología, personas implicadas, etc. Sino que pasó a ser dirigida. Es decir, con un objetivo común a conseguir. Quizá el ejemplo más utilizado para mostrar esta metamorfosis en la manera de hacer ciencia sea la consecución de la bomba atómica. Este arma nuclear fruto del proyecto Manhattan fue el resultado de una gran cantidad de recursos económicos y personales que se pusieron a disposición en *Los Alamos* para su fabricación. Los científicos investigaban y colaboraban con el sólo propósito de conseguir dicha meta:

“It was no uncommon for a scientist to be switched overnight from one Project to another having higher priority; the laboratory’s director, J. Robert Oppenheimer, was empowered to function like a general in moving his scientific troops around. The various groups within the laboratory were expected by the leadership to cooperate closely; within and between groups,

²² Al respecto dice James Capshew y Karen Rader: “It is no accident that the existent of Big Science was first discerned in the United States, where growth is a way of life and bigger is often viewed as better” Capshew, J. & Rader K. “Big Science: Price to present” (1992) *Osiris*, 7: 2-25. p.3.

²³ Gillispie, C. (1983) *The Professionalization of Science: France, 1770- 1830, Compared to the United States, 1910-1970*. Kyoto, Doshisha University Press. P. 13.

²⁴ No parece ser así con la *Big Biology* que se sitúa antes de la guerra. Remito al siguiente artículo que defiende este punto de vista: Rasmussen, N. (2002) “Of “small men”, big science and bigger business: the second World war and biomedical research in the United States” *Minerva*, 40: 115-146.

scientists and engineers worked together, encouraging scientists to bring their own research tools to bear on engineering problems²⁵”

Esta investigación a gran escala y que demandaba tantos recursos económicos condujo a una implicación creciente entre ciencia y gobierno. Se forjaron nuevas relaciones desconocidas hasta el momento entre científicos y los que concedían el dinero para la investigación²⁶.

Este fue un periodo donde barreras existentes fueron haciéndose cada vez más difusas y donde el significado de muchas categorías y conceptos se fueron haciendo cada vez más vagos e inútiles. Muestra de ello fueron los cambios sufridos en la clásica dicotomía entre ciencia básica y aplicada cuya distinción y significado mutó dramáticamente como consecuencia de las nuevas relaciones entre ciencia y estado.

Según John Ziman hace 50 años la ciencia fue dividida en dos tipos de instituciones (Tabla 1.1)

	Ciencia académica	Ciencia industrial
Lugar donde se practicaba	Universidades.	CRO: Contract, Research, Organization
Financiación	Pública	Privada
Metas y objetivos	Conocimiento.	Los demandados por los que proporcionan la financiación.
Tipo de ciencia	Ciencia pura.	Ciencia aplicada

Tabla 1.1. División de las ciencias.

La ciencia básica se consideraba que era neutral y objetiva. Es decir, no se investigaba con vistas a ninguna meta sino que su dinámica correspondía al

²⁵ Hoddeson, L. (1992) “Mission change in the large laboratory: the Los Alamos implosion program, 1943- 1945” En Galison P. & Hevly B. (ed) (1992) *Big Science. The Growth of Large-Scale Research*. Stanford. Stanford University Press.

²⁶ Como refleja Joseph Turner en la editorial de *Science* en 1956: “to launch a satellite requires some knowledge about the laws of physics, but the decision to use that knowledge is not itself a matter of physics. This decision rests on a complex system of values which, although difficult to express, culminates in the judgement that available funds should be spent to further the IGY program rather than, say, to reduce the national debt”

desinterés y al puro afán del conocimiento por el conocimiento. La ciencia aplicada, al contrario, aunque partía del mismo conocimiento de base era considerada sociológicamente diferente. Esta ciencia industrial tenía un fin y unas metas precisas. Esto era en parte debido su carácter privado e industrial. Obviamente, la ciencia privada era practicada bajo fondos privados y empresariales por lo que tenía unas exigencias que cumplir. A menudo, los resultados de la ciencia aplicada eran destinados a la creación de nueva tecnología, ya que mayoritariamente se orientaban hacia este fin. La ciencia básica por su parte, aunque también podía ofrecer resultados que fuesen de utilidad tecnológica no era su objetivo. Paradójicamente, estos resultados (tecnológicos) serían subproductos de una investigación básica no orientada ni coaccionada para lograr ningún fin. Tal fue la idea en 1945 del director de la Oficina de investigación y Desarrollos científicos.

“Discoveries pertinent to medical progress have often come from remote and unexpected sources, and it is certain that this will be true in the future. It is wholly probable that progress in the treatment of cardiovascular disease, renal disease, cancer, and similar refractory diseases will be made as the result of fundamental discoveries in subjects unrelated to those diseases, and perhaps entirely unexpected by the investigator. Further progress requires that the entire front of medicine and the underlying sciences of chemistry, physics, anatomy, biochemistry, physiology, pharmacology, bacteriology, pathology, parasitology, etc., be broadly developed. Progress in the war against disease results from discoveries in remote and unexpected fields of medicine and the underlying sciences²⁷”.

Vannebar Bush era muy consciente de la necesidad de fondos para poder practicar una ciencia que cada vez necesitaba más recursos. Su estrategia consistió en pedir financiación para mantener una ciencia libre de coerciones prácticas y que en un futuro daría sus frutos en forma de avances para la medicina, farmacología y

²⁷ Bush, V. “Science The Endless Frontier” (1945) *A Report to the President by Vannevar Bush, Director of the Office of Scientific Research and Development*. Puede consultarse el texto íntegro a través de la red: <http://www.nsf.gov/od/lpa/nsf50/vbush1945.htm#summary>

otras necesidades de la sociedad o el estado. No obstante, esta visión de la ciencia básica fue derrumbándose poco a poco y pronto se consideró simplista e irreal. La universidad ya no era un espacio que proporcionaba la autonomía necesaria a los científicos para que exploraran según sus intuiciones, sino que entre los años 80' y 85' la relación entre universidad e industria no sólo fue necesaria sino que incluso se consideró deseable (Slaughter, 1993)

La ciencia académica se había mimetizado con la ciencia industrial dando lugar a la ciencia post-académica²⁸ (Ziman, 1998). Una ciencia en la que las diferencias entre ciencia básica y aplicada ya no eran tan evidentes, debido a que las presiones por obtener resultados fueron un denominador común tanto para la ciencia hecha en la universidad, como para la industrial. Y donde “investigación básica” se convierte en un término ambiguo y utilizado para varios fines:

““Basic Research” is a term that is often heard in science policy without much apparent consensus on what is meant by it. Despite this ambiguity, and despite long-standing dissatisfaction and debate over the definition of the term, crucially important decisions are made on the basis of this concept. Money is allocated, power is gained, and status is achieved (...) I argue that “basic research” provides a flexible repertoire of characteristics that can be drawn on selectively by scientists and policy makers in a variety of contexts to protect their scientific ideals²⁹”

²⁸ Ziman afirma que los problemas éticos en la ciencia post-académica están más presentes que nunca en la investigación científica debido a que las razones por las que se mantenían fuera son inconsistentes (separación entre ciencia académica e industrial) Dice Ziman: “My point that post-academic science has features that make nonsense of the traditional barriers between science and ethics. As we have seen, the two separate reasons for keeping ethical considerations out of two separate scientific traditions are essentially inconsistent. Applied simultaneously to this new hybrid culture, they do not reinforce each other but tend to cancel each other out. For example post-academic research is usually undertaken as a succession of projects each justified in advanced to a funding body whose members are usually not scientists. As the competition for funds intensifies, project proposals are forced to become more and more specific about the expected outcomes of the research, including its wider economic and social impact. This is no longer a matter for individual researchers to determine for themselves. Universities and research institutes are no longer deemed to be devoted entirely to the pursuit of knowledge “for its own sake”. They are encouraged to seek industrial funding for commissioned research, and to exploit to the full and patentable discoveries made in their academic staff-specially when there is a smell of commercial in the wind” Ziman, J. (1998) “Why must scientists become more ethically sensitive than they used to be?” *Science*, 282: 183-184.

²⁹ Calvert, J. (2006) “What’s special about basic research?” *Science, Technology and Human Values*, 31 (2) : 199-220.

Todos estos factores cuajarán en una visión más crítica de la ciencia que se replanteará la neutralidad y objetividad científica. El consenso referente a la idea de que las decisiones políticas son racionales y correctas porque se derivan automáticamente de los hechos descubiertos por la ciencia, poco a poco irá quebrándose. Aparecerá cierta desconfianza hacia los productos de la ciencia por parte de sectores de la sociedad que comienzan a cuestionarse los efectos de la misma en sus vidas. En este clima de protesta y de recelo nacen a finales de los sesenta los estudios académicos CTS³⁰ (ciencia, tecnología y sociedad) con el objetivo de estudiar las relaciones de la ciencia con otras esferas consideradas hasta el momento ajenas a ella.

1.2.2 Los estudios críticos de la ciencia.

La imagen de la ciencia sufrió una intensa revisión por parte de los estudios CTS. La relación de la ciencia con la sociedad y la tecnología pasó de ser un modelo lineal donde la investigación básica condicionaba las opciones para una innovación tecnológica a multidireccional donde habían interacciones recíprocas entre las tres esferas otrora separadas (Fig. 1.6).

³⁰ Primero en Estados Unidos y posteriormente en Europa.

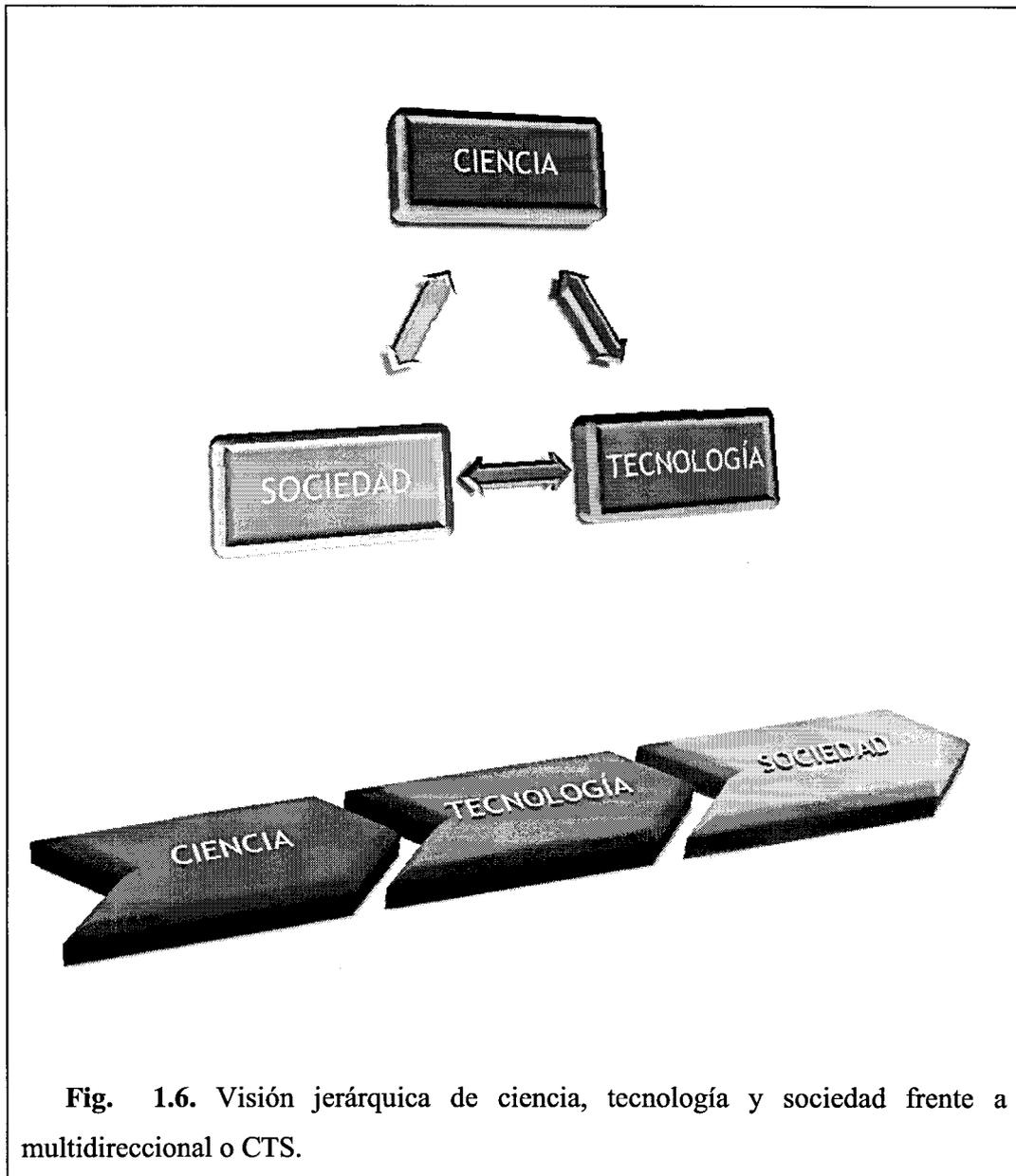


Fig. 1.6. Visión jerárquica de ciencia, tecnología y sociedad frente a multidireccional o CTS.

Paulatinamente la ciencia fue perdiendo la imagen de certidumbre que había mantenido durante años atrás. Asimismo, la pretendida neutralidad y progreso de la que la tecnología gozaba desde tiempos de la extensión del ferrocarril empezó a mirarse con cierta desconfianza. La crítica se convirtió en una constante por parte de sectores sociales perjudicando la imagen de ciencia que se tenía hasta el momento y facilitando una concienciación cada vez mayor de los riesgos e impactos de la ciencia y la tecnología en la sociedad³¹.

³¹ Quizá la obra más representativa y más citada que engloba esta concienciación y denuncia de riesgos sea la de Rachel Carson *Silent Spring* en 1962. En ella la autora denunció el daño que los

Dentro de este marco crítico, la filosofía de la ciencia del empirismo lógico que se había centrado en subrayar el contexto de justificación por encima del de descubrimiento como el propiamente genuino de la actividad científica, se quedó a un lado de esta nueva perspectiva que remarcaba cómo era posible que la ciencia tuviese lugar. Las relaciones de la ciencia con el estado, la demanda de fondos, etc. minaba los presupuestos de objetividad y autonomía que se habían defendido hasta entonces. Una de las primeras orientaciones metodológicas que aparecieron fue el llamado “strong programme” o programa fuerte en sociología del conocimiento científico. Sus autores más emblemáticos fueron David Bloor y Barry Barnes de la Universidad de Edimburgo que se basaron en una lectura radical de la obra de Thomas Kuhn *The Structure of Scientific Revolutions* ofreciendo una visión de la ciencia totalmente incompatible con la visión racionalista tradicional³².

1.2.2.1 Kuhn y los programas relativistas en filosofía y sociología de la ciencia.

El emergente cuestionamiento desde la sociología acerca de si la ciencia podía considerarse como una institución de acercamiento a la verdad por aplicación del método científico desembocó en un nuevo enfoque de análisis de las prácticas científicas. Esta tendencia se vio reforzada por el viraje desde los estudios semánticos hacia casos concretos en la ciencia.

pesticidas y otros productos químicos estaban haciendo al medio. Todo esto era fruto de la desinformación a la que sometía la industria química para salvaguardar sus intereses y de las diversas instituciones de aceptar acríticamente toda la información que ofrecían.

Otros flancos fueron duramente atacados e investigados gracias a la aparición de organizaciones ecologistas, movimientos antinucleares...

³² La contrarreacción de los científicos y distintos académicos quedó plasmada en los 90 con las denominadas *Science Wars* o Guerras de la ciencia, en las que se pretendió destapar intereses espurios tras las críticas al método científico (Bunge, 1996) A la vez que se intentó demostrar que las críticas desde el relativismo hacia la ciencia eran una consecuencia de la ignorancia de los sociólogos más que un defecto de las teorías: “although the article (se refiere a un artículo de Latour sobre física) itself may have limited influence in the field, it is a classic example of how a misinterpreted theory ends up as grist for the social constructivist program (...) The article is worth dissecting to show how very limited knowledge of a field can propagate into bold and unjustified claims about the structure of a theory.” Huth, J. (1998) “Latour’s relativity” en Koertge, N. (ed) (1998) *A House built on Sand. Exposing Postmodernists Myths about Science*. New York. Oxford University Press. P. 182.

1.2.2.1.1 La semilla: *La estructura de las revoluciones científicas.*

Thomas Kuhn ya no era un positivista lógico. No le interesaban las discusiones acerca de cuestiones lógicas del lenguaje sino que reflexionaba sobre casos concretos. Su obra, *The Structure of Scientific Revolutions*, introdujo una interpretación relativista³³ en filosofía de la ciencia que sería fagocitada posteriormente por la sociología del conocimiento científico.

Kuhn dirige su mirada hacia la práctica cotidiana de la ciencia, la unidad de análisis de la que se sirve es la de “paradigma” que lo define como: “realizaciones científicas universalmente reconocidas que, durante cierto tiempo, proporcionan modelos de problemas y soluciones a una comunidad científica” (Kuhn, 1962 p.13). Estos paradigmas definen la práctica de la “ciencia normal” dentro de un determinado campo. A su vez, sirven para estabilizar la práctica científica diaria puesto que establece unas normas y principios que todos aceptan. Dentro de esta ciencia normal lo novedoso es ignorado puesto que lo relevante son los problemas, o enigmas, a los que el propio paradigma puede ofrecer soluciones³⁴. Las anomalías, no obstante, no pueden ser ignoradas eternamente. Cuando son las suficientes aparecen los periodos de crisis que desafían al paradigma reinante y a los científicos instalados en él.

“Cuando por esas razones u otras similares, una anomalía llega a parecer algo más que otro enigma más de la ciencia normal, se inicia la transición a la crisis y a la ciencia fuera de lo ordinario. Entonces, la anomalía misma llega a ser reconocida de manera más general como tal en la profesión. Cada vez le presta más

³³ Hasta qué punto el propio Kuhn fue un relativista es una cuestión discutida. Indudablemente su trabajo estuvo y está muy relacionado con la aparición de los estudios relativistas en sociología y filosofía de la ciencia. No obstante, estos estudios fueron más *papistas que el papa*, o mejor dicho *más kuhnianos que Kuhn*. No hay que olvidar que Kuhn sostiene la existencia de una dinámica interna en la ciencia aislada de valores sociales. El propio Kuhn defendió la existencia de valores epistémicos: precisión, coherencia, amplitud, simplicidad, fecundidad, utilidad; que venían al auxilio cuando había de determinar si una teoría científica era buena o mala. Diversos autores defienden la idea de que Kuhn estaba preocupado por el método científico y en desacuerdo con el programa fuerte. Remito al siguiente artículo: Nola, R. (2000) “Saving Kuhn from the sociologists of science” *Science & Education*, 9: 77-90.

³⁴ He ahí otra bofetada a la visión tradicional de la ciencia. La visión kuhniana de la ciencia como resolución cotidiana de problemas o rompecabezas contrasta con weberiana de elevada vocación.

atención un número mayor de los hombres eminentes del campo de que se trate.³⁵”

En pocas palabras, si el desafío es demasiado grande para que la comunidad científica pueda resolverlo se entra en un periodo de revolución científica en el que los desacuerdos y las controversias son recurrentes. Este periodo finaliza cuando el paradigma anterior es sustituido por uno nuevo que retoma las riendas y que encauza la ciencia hacia otro estadio de ciencia normal.

¿Por qué un científico acepta o rechaza alinearse con un nuevo paradigma? Por factores no sólo epistémicos —es decir, porque considere que existe más evidencia empírica que apoye un paradigma— sino también sociales. Por primera vez se acepta que los factores sociales juegan un papel en la práctica científica. Por tanto, la ciencia no es tanto una cuestión de desvelar la realidad de la naturaleza, puesto que el nuevo paradigma no tiene por qué ser más verdadero que el otro, sino que los factores sociales pueden y de hecho tienen, un gran peso en la elección de teorías.

Este planteamiento caló muy hondo especialmente en la sociología del conocimiento científico. La idea de que son las causas sociales las que constituyen y causan el conocimiento científico fue haciéndose cada vez más popular en la sociología de la ciencia.

1.2.2.1.2 El fruto: la sociología del conocimiento científico

La ciencia internalista como sistema autónomo de análisis científico, filosófico y sociológico dio paso a una perspectiva más externalista. Continuamente era pasto de todo tipo de intereses externos a la comunidad científica. Los intereses y valores no epistémicos sustituyeron rápidamente a la evidencia experimental y racionalidad en la formación de las creencias científicas. Los datos fueron

³⁵ Kuhn, T. (1971) *La estructura de las revoluciones científicas*, México, Fondo de Cultura Económica. P 138.

sustituidos por construcciones sociales (Latour), el método por trucos o propaganda (P. Feyerabend) y las teorías por convenciones sociales.

El diálogo ordenado se transformó en una batalla campal cuyo resultado era determinado por las fuerzas e intereses presentes en un determinado momento. Finalmente, la máscara de racionalidad y objetividad había sido arrancada de la faz de la ciencia. Fueron los estudios relativistas en sociología de la ciencia quienes ofrecieron una nueva imagen inédita hasta el momento.

La sociología del conocimiento científico no fue algo homogéneo. Más bien, podemos encontrar diferentes perspectivas dentro del programa del relativismo³⁶, aunque el punto en común de todas ellas fue el relativismo epistemológico.

Aunque existen diferentes clasificaciones que hacen más hincapié en un acercamiento que en otros, analizaré sucintamente los que desde mi punto de vista son más relevantes para mi tesis:

✚ **Strong Program o Programa Fuerte:** sus principales adalides fueron Barry Barnes y David Bloor. Ambos argumentaron que todas las pretensiones de conocimiento verdaderas o falsas pueden ser explicadas por las mismas razones sociales. El contenido de la explicación científica es construido. Para construir esta ciencia de la ciencia propusieron 4 principios³⁷:

✚ **Causalidad:** ocuparse de las condiciones que dan lugar a las creencias o estados de conocimiento.

✚ **Imparcialidad:** con respecto a la verdad o falsedad, racionalidad o irracionalidad, éxito o fracaso.

✚ **Simetría:** los mismos tipos de causa deben explicar las creencias falsas o verdaderas.

³⁶ Muestra de ello es el libro *Science Observed: Perspectives on the Social Study of Science*; donde los editores Karin D Knorr-Cetina y Michael Mulkay ofrecen un espacio donde presentar estas diferentes tendencias. Knorr-Cetina K. & Mulkay M.(ed) (1983) *Science Observed: Perspectives on the Social Study of Science*, London, SAGE Publications.

³⁷ Bloor, D. (1988) *Conocimiento e imaginario social*. Barcelona. Gedisa. P. 38.

↓ **Reflexividad:** sus patrones de explicación, deben ser aplicables a la sociología misma.

↓ **Estudios etnográficos o de laboratorio:** Podemos considerar a Bruno Latour como la figura principal de esta perspectiva. Dos libros recogieron las observaciones etnográficas que durante dos años fueron tomadas en el Salk Institute for Biological Studies junto con Steve Woolgar. Fue el primer estudio de un caso práctico en el que se observaban y recogían las acciones de los científicos dentro de un laboratorio, convirtiéndose en la primera indagación antropológica del mismo³⁸. En *Ciencia en acción*, Latour se centra en el estudio de la ciencia antes de que sea un producto acabado transformándose en una “caja negra”. En este proceso, donde la ciencia se va modelando, las controversias y enfrentamientos de opinión son algo corriente. En la siguiente figura extraída del libro de Latour, se muestra cómo todos los hechos científicos son contruidos socialmente. A menudo, son el resultado de procesos colectivos de persuasión y de presiones de personas de más autoridad. Autoridad otorgada por las publicaciones, las citas de otros artículos, etc. Los hechos no son verdaderos intrínsecamente son el resultado de lo que creen el suficiente número de personas. Es el contenido de la ciencia quien define la realidad, no al contrario.

³⁸ Remito al trabajo en cuestión: Latour, B & Woolgar, S. (1995) *La vida en el laboratorio. La construcción de los hechos científicos*. Madrid, Alianza Universidad.

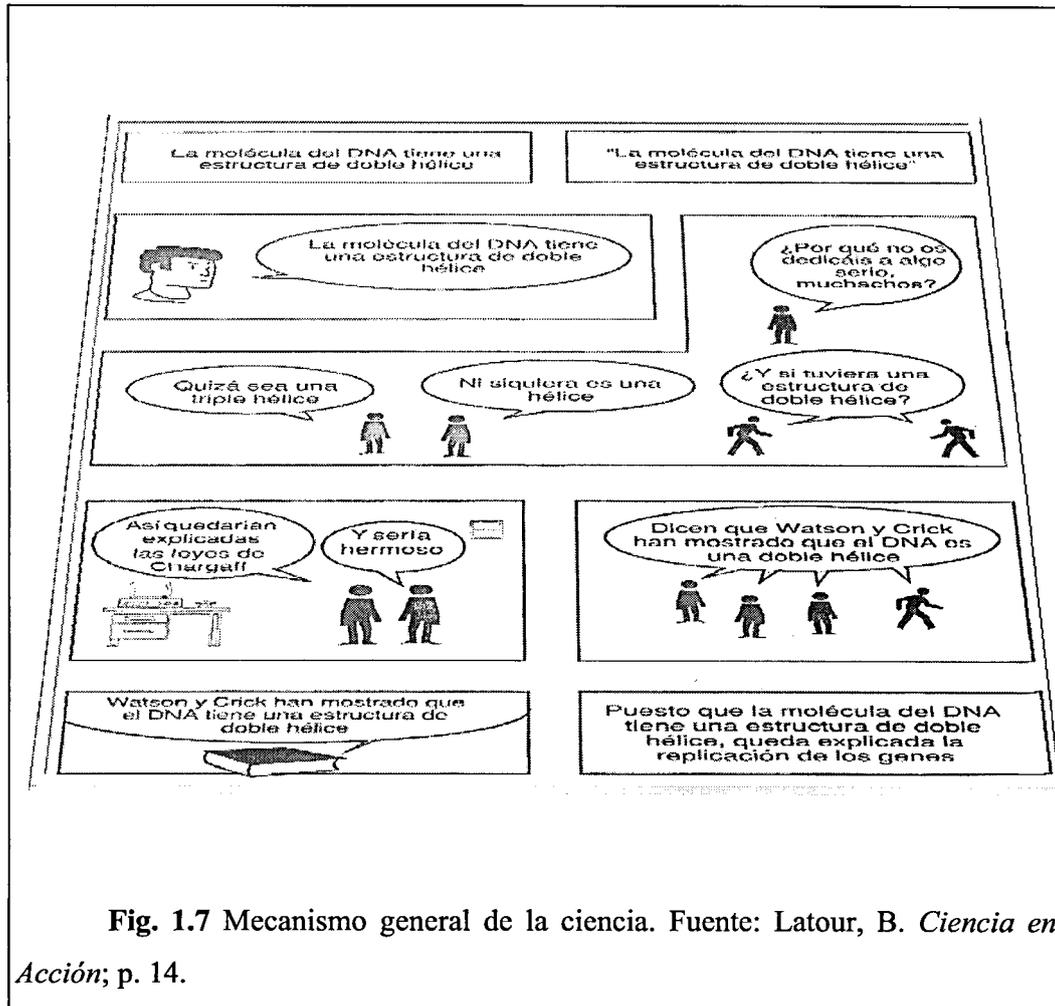


Fig. 1.7 Mecanismo general de la ciencia. Fuente: Latour, B. *Ciencia en Acción*; p. 14.

✦ **EPOR (Empirical Program of Relativism):** H. M. Collins es el mayor exponente del programa empírico de relativismo. Collins se centra en lo microsocioal³⁹ mediante el análisis de casos concretos y específicamente en el análisis de controversias científicas. Collins define tres tipos de labor científica que hay que examinar desde su modelo wittgensteniano / fenomenológico / kuhniano (Collins, 1983).

1. Los científicos intentan desarrollar un paradigma siguiendo un conjunto de reglas.

³⁹ Posteriormente trabajos de Latour, Callon o Law intentarán superar la dicotomía macro/micro — no hay que olvidar que inicialmente los estudios en sociología pretendían ser macrosociales — radicalizando el principio de simetría de Bloor. Aparecen así la teoría de red de actores (actor-network theory) donde la naturaleza en sí misma es un actor más a tener en cuenta entre los demás: laboratorios, científicos, etc.

Coleccionan datos y producen resultados *garantizados*.

2. Intentan cambiar las reglas y reemplazarlas con un conjunto nuevo. Es decir, cambiar de paradigma.
3. Encajan algunos resultados imprevistos sin cambiar el conjunto completo de reglas.

El análisis de controversias sirve para investigar estos dos últimos puntos. Según Collins, en las controversias los participantes se encuentran con que las reglas que se han dado por supuestas se cuestionan automáticamente debido a que ya no producen resultados no problemáticos. Además, las controversias nos muestran también cómo *cambia* la ciencia. Collins analiza este cambio mediante lo que él denomina “core-set” o grupo-nuclear. Este grupo engloba en una controversia al conjunto de aliados o enemigos dentro de la misma. Analizaré más detenidamente este tema en el siguiente capítulo.

1.2.3 Los valores no epistémicos en la práctica científica.

Los factores sociales penetraron con fuerza en la práctica científica a raíz de los estudios relativistas⁴⁰. El científico lejos de regirse por las normas y valores epistémicos parecía sucumbir a todo tipo de presiones sociales que influían continuamente en su práctica diaria. Los fraudes ejemplificaban el fracaso de los científicos de vivir acorde a sus propios códigos de conducta. Los momentos de

⁴⁰ Aunque no sólo ellos estudiaron los factores sociales en la práctica científica.

fraude fueron considerados bajo las diversas categorías implícitas como “adorno”, “ciencia salami”, etc⁴¹.

A raíz de los estudios críticos, la denuncia de mala praxis en la ciencia, las relaciones evidentes de la ciencia con el estado, etc. la afirmación de una ciencia libre de valores no epistémicos resultaba si más no, un tanto ingenua y ajena a la realidad. Si bien los valores epistémicos sirvieron durante un tiempo de coraza hacia influencias externas en la ciencia, esa coraza se estaba resquebrajando debido a los continuos envites relativistas que mostraban como la transgresión de las normas llevaba a la generación de conocimiento científico.

Los valores no epistémicos o contextuales parecían tener un gran peso en la práctica científica. No obstante, la ciencia resultante de la influencia de estos valores fue tachada de *mala ciencia* (Longino, 1983). Se admitía que la ciencia en ocasiones podía estar afectada de valores no epistémicos, aunque éstos siempre fueron considerados *ajenos* a la ciencia. Incluso desde una posición relativista estos valores, aun cuando estaban presentes en la práctica científica, eran ajenos al científico. Como muestra el siguiente diagrama, la relación entre valores epistémicos y contextuales existe pero como dos esferas separadas y ajenas. A la vez, los valores contextuales sirven de puente entre la sociedad y la ciencia. En otras palabras, cuando la ciencia actúa motivada por valores contextuales propios de la sociedad, el resultado es una mala práctica científica: una mala teoría, un diseño de experimento defectuoso, etc. Esto nos conduce a la idea de que este tipo de valores como por ejemplo los morales son ajenos a la ciencia. Tanto desde una perspectiva positivista, donde se niega tan sólo que tengan algún tipo de influencia, como desde una perspectiva relativista, donde se afirma su influencia social pero es considerada igualmente externa al científico.

En el desarrollo de la tesis intentaré mostrar hasta qué punto algunos de estos valores pueden considerarse propios de la actividad científica.

⁴¹ Remito a los trabajos de: Babbage. C. (1830) *Reflections on the Decline of Science in England*; Kohn A. (1988) *Falsos profetas. Fraudes y errores en la ciencia*. Madrid, Pirámide; Freeland H. (2006) *Anatomía del fraude científico*. Barcelona. Crítica.

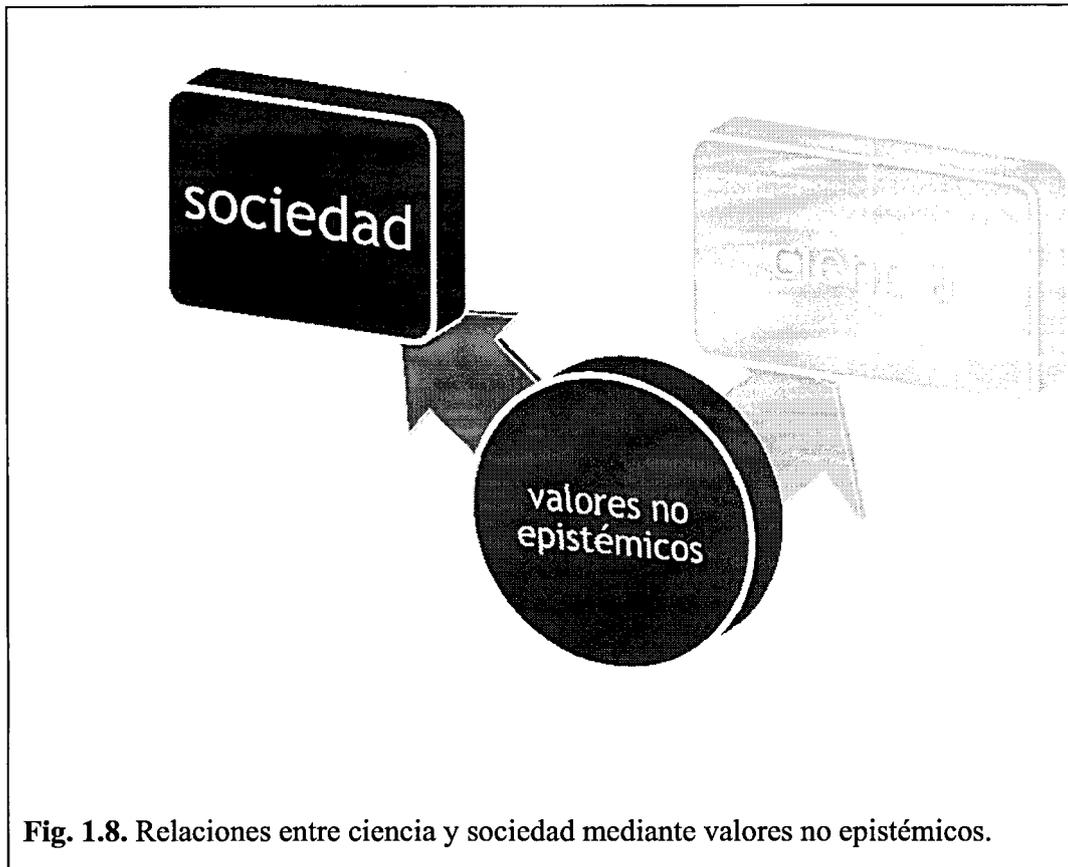


Fig. 1.8. Relaciones entre ciencia y sociedad mediante valores no epistémicos.

Los valores contextuales afectan a la ciencia pero también al contrario. La ciencia y sus productos socavan nuestras creencias y valores.

“What was the fundamental impact of science upon values during the twentieth century? (...) The first developed in the early decades of the century and originated primarily in physics. This transformation, which I call epistemological, arose out of relativity physics and quantum mechanics, where new developments caused dramatic breaks with nineteenth-century assumptions about the materiality of the world, the significance of space and time as absolute frameworks which natural events occurred, and determinism as a world view. Many writers attempted to show the significance of those events in science for the relationship of science to socio-political values⁴²”

⁴² Graham, R. (1981) *Between Science and Values*, New York. Columbia University Press. P. 2.

Graham apunta otro gran cambio provocado por los descubrimientos en biología. Este último propició una transformación que él denomina “ética” y que está relacionada con nuestra concepción acerca de lo que somos y cuándo comenzamos a serlo. Esta transformación será del todo determinante para esta tesis, puesto que me remite directamente a la controversia analizada en estas páginas. Es indudable negar cómo los resultados de la biotecnología, entre otras ciencias, socavan nuestras creencias más profundas de lo que es la vida, hecho que no se le escapa a Vallverdú:

“In the same way that at the beginning of the twentieth century, concepts such as “causality”, “space” or “time” had to be radically redefined after the advances of quantum physics and of the Einsteinian relativist model, nowadays, it seems to me that we are facing a similar paradigm change. The notions of “individual”, “natural”, “family”, “human being”, “life” or “normal”, to cite some cases, have been radically changed under the impetus of biotechnologies and some of them have even affected our societies from a legal perspective⁴³”

La ciencia actual exporta valores a la sociedad cuestionando otros e introduciendo nuevos problemas a los que no ofrece respuesta. Asimismo, los valores no epistémicos juegan un papel en la ciencia a través de los científicos en su práctica diaria. Un ejemplo de ello es que a menudo determinan el tipo de investigación a seguir suplantando y/o substituyendo los valores epistémicos (Delgado, Vallverdú, 2007). Las controversias científicas ofrecen un buen nicho desde el cual investigar esta idea.

1.2.4 ¿Por qué no todo es controversia? Los análisis de controversias desde los estudios CTS.

⁴³ Vallverdú, J (2006) “Bioethical art. Genome sense construction through artistic interactions” *Aesthetika*, 2 (2): 7-16.

Los sociólogos de la ciencia se percataron de que el estudio de controversias científicas revelaba cómo los intereses sociales y políticos que mantenían los científicos influían en el resultado de su trabajo. El estudio de controversias científicas se convirtió en un punto común dentro de los estudios CTS. Mediante estos análisis se pretendió mostrar que no existe ningún criterio objetivo que demostrase la existencia de una verdad subyacente. Es decir, la resolución de una controversia no dependería de la aportación de más datos o la ejecución de algún experimento crucial, sino que la inexistencia de puntos de vista epistémicamente privilegiados dejaba su clausura en manos ajenas a la práctica científica, como por ejemplo, factores sociales.

Un ejemplo de ello es el trabajo realizado por Collins sobre la construcción de los láseres TEA. Mediante el estudio de estas controversias pretendió mostrar cómo los científicos en lugar de seguir un modelo riguroso regido por valores epistémicos usaban una amplia gama de creencias mediatizadas socialmente para alcanzar un consenso. Eran los grupos nucleares (core-set) los que certificaban el nuevo conocimiento a la vez que servían como núcleo donde se agrupaban los *aliados y enemigos* interesados en un resultado concreto de la controversia.

“Core sets certify new knowledge, from the outside they appear to be simply the “group of scientists” who are investigating a potentially novel feature of the universe. (...)The knowledge which emerges from a core set is the outcome of an argument that may have taken many forms not normally viewed as belonging to science⁴⁴”

Aunque, según Collins, las tácticas que se emplean para la resolución de las controversias no encajan dentro de una buena metodología científica, el resultado de las negociaciones se certifica como nuevo conocimiento científico. Es más, dicho conocimiento es visto como generado por procedimientos que encarnan todas las propiedades metodológicas de la ciencia. De esta manera, el modelo canónico de la ciencia sólo existiría en la imaginación de los filósofos de la ciencia.

⁴⁴ Collins. H.M (1985) *Changing Order: Replication and Induction in Scientific Practice*. London, SAGE Publications. P. 143.

A los estudios de Collins hay que añadir los realizados por otros como Dorothy Nelkin, Allan Mazur, Gerald Marke o James Petersen. Todos ellos mediante sus análisis subrayaron la importancia del estudio de las controversias como catalizadores de cambio científico y de dinámica científica.

Como conclusión a este capítulo, me queda remarcar el viraje que se produjo en la filosofía con respecto a qué factores considerar importantes en la ciencia. Los empiristas remarcaron los factores epistémicos, mientras que desde los estudios CTS fueron los sociales los intrínsecos a la práctica científica. Sin duda, el análisis ideal debería contar entre sus filas con ambos factores para equilibrar y ofrecer una buena investigación de una controversia y de cómo funciona la dinámica científica. Aunque este equilibrio no siempre fuese sencillo de alcanzar.

Creo que es el momento de analizar una controversia científica y su dinámica. Todo ello me servirá para posteriormente diseccionar la controversia de las células madre, protagonista indiscutible de esta tesis doctoral.

2. LAS CONTROVERSIAS CIENTÍFICAS

“Controversies are an integral part of the collective production of knowledge; disagreements on concepts, methods, interpretations and applications are the very lifeblood and one of the most productive factors in scientific development”

Helga Nowotny, 1975.

Las controversias pueden ser consideradas como periodos de cambio dentro de la dinámica científica⁴⁵. Como he comentado anteriormente, existió un dominio de los autores de la sociología del conocimiento científico en la investigación de las controversias, quizá motivados por el hecho de que en estos periodos de disputa las funciones sociales en la ciencia se hacían más evidentes que nunca.

B. Martin y E. Richards señalan que gracias a la maduración de los estudios CTS han surgido una serie estudios sobre controversias científicas y públicas que tienen como núcleo cuestiones científicas y técnicas. Mediante los análisis de controversias se pretende aprender más acerca del papel que juegan los científicos y los no científicos. Como por ejemplo en la toma de decisiones, no sólo científicas, sino también políticas. Asimismo, es interesante analizar cómo surgen o por qué se extienden fuera del dominio de la ciencia.

Ahora bien, dependiendo del propósito de la investigación del analista de la controversia, existen una variedad de perspectivas desde donde analizarlas puesto que no existe un punto de vista neutral en el estudio de controversias⁴⁶. Martin y

⁴⁵ Este cambio hay que situarlo dentro de la microdinámica científica en contraste con los grandes esquemas generales de macrodinámica generados por Kuhn, Lakatos o Laudan. En esta figura Vallverdú muestra la diferencia entra macro y micro ciencia. Es en esta última donde podemos situar las controversias que abarcan pequeños cambios en determinadas áreas. No obstante, la suma de estos cambios determinan cambios en la macrociencia. (Vallverdú, 2002)

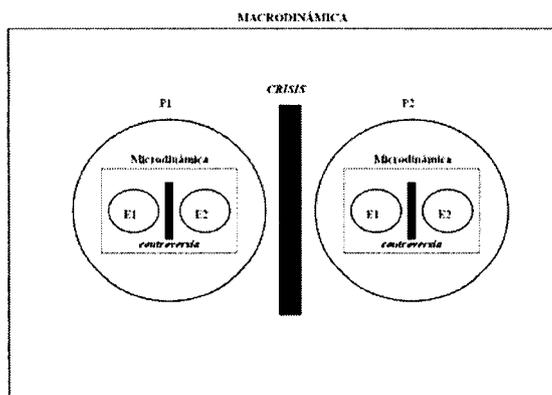


Fig. 2.9 Diferencia entre macro y microciencia. Fuente. Tesis doctoral de Jordi Vallverdú. (2002)

⁴⁶ En un interesante artículo Martin y otros apuntan esta idea de la imposibilidad de la neutralidad del observador en una controversia.

Esta reflexión, no obstante, no sería compartida desde posiciones ni tradicionales ni relativistas. Ambas tratan a la controversia como algo ajeno y externo al propio investigador. Los positivistas creen en la verdad subyacente que tarde o temprano saldrá a la luz. El investigador aparece como un personaje objetivo que no está directamente implicado. Y el relativista trata la controversia como si tal verdad no existiese, por lo que el investigador tampoco se ve implicado en la investigación debido a que su enfoque es totalmente simétrico en ambos lados de la disputa. Scott, P.; Richards, E.

Richards presentan 4 perspectivas⁴⁷ en los acercamientos a las controversias científicas y tecnológicas (Tabla 2.2)

✚ **Positivista:** los científicos sociales aceptan como punto de partida el punto de vista ortodoxo científico y parten desde el mismo para su análisis. Cuando la evidencia científica es contradictoria o insuficiente el debate es legítimo. Asimismo, cuando las incertidumbres han sido resueltas no se sigue cuestionando. Por otra parte, no existe la necesidad de investigar por qué los científicos creen lo que creen debido a que se asume que no existen factores sociales interviniendo entre naturaleza y verdad científica. Nos encontramos ante una separación entre factores epistémicos y no epistémicos. Desde esta perspectiva se diferencia entre dos tipos de controversia:

- **Cognoscitiva:** las disputas son acerca del conocimiento.
- **Social:** se centra en cuestiones no científicas.

✚ **Grupo político** (*Group Politic Approach*): se centra en las actividades de varios grupos que actúan en la negociación: corporaciones de ciudadanos, organizaciones, paneles de expertos, etc. La controversia aparece como un proceso más de deliberación dentro de una democracia liberal. Es un proceso de conflicto y compromiso que implica a varios grupos y donde todos tienen el mismo peso. Por tanto, dependiendo del analista y la controversia el foco de atención recae sobre diferentes grupos. Por ejemplo, en el caso de las plantas nucleares los bandos son: corporaciones y gobierno frente a grupos de comunidades. El conocimiento científico

y Martin, B. (1990) "Captives of controversy, the myth of the neutral researcher in contemporary scientific controversies" *Science, Technology and Human Values*, 15 (4): 474-494.

⁴⁷ Martin, B. & Richards, E. (1995) "Scientific knowledge, controversy, and public decision making" en: Jasanoff, S., Markle, G., Petersen, J., Pinch, T. (Eds) (1995) *Handbook of Science and Technology Studies*, London, Sage Publications.

es una herramienta más usada por los diferentes grupos en la contienda, aunque es considerado neutral.

- ✦ **Sociología del conocimiento científico (SSK):** el análisis social se aplica a las afirmaciones del conocimiento científico. Las mismas herramientas son utilizadas para estudiar factores cognitivos y sociales. Puesto que no existe diferencia entre ciencia y sociedad, el conocimiento científico es socialmente creado o construido. La clausura no será el resultado de métodos rigurosos sino que vendrá de la mano de presiones y constreñimientos ejercidos por agentes ajenos a la propia ciencia.
- ✦ **Acercamiento social estructural (*Social Structural Approach*):** conceptos como “clase social” y “estado” son utilizados para analizar las estructuras de la sociedad que a su vez muestran las relaciones entre la gente y los grupos. El análisis marxista es un ejemplo: en él la clase social está determinada por las relaciones entre grupos y los medios de producción.

Para poner de relieve las diferencias entre estos acercamientos Martin y Richards los comparan subrayando la necesidad de encontrar un punto medio que integre estas perspectivas y los diferentes factores implicados.

PERSPECTIVAS				
	<i>Positivista</i>	<i>Grupo político</i>	<i>SSK</i>	<i>Social estructural</i>
Tratamiento del conocimiento científico	Positivista	Usualmente positivista	Relativista	Usualmente positivista
Foco de análisis	Comunidad científica	Fuera de la comunidad científica	Comunidad científica	Fuera de la comunidad científica
Herramientas conceptuales	Actores ⁴⁸	Actores	Actores	Estructura social
Clausura	Conocimiento superior	Recursos políticos/económicos o sociales superiores	Medios de persuasión superiores, conocimiento político superior	Hegemonía de la estructura social dominante.
Partidismo del analista	Asumido: existe una verdad objetiva	¿?	Denegado por el principio de simetría	Dependiente de la elección de las estructuras
Procedimiento de toma de decisiones	Expertos.	Paneles por los que la ciudadanía opina. <i>Science hearings</i> panel.	No es tema de análisis	Estructuras sociales alternativas (en las que la controversia no aparecerá)

Tabla 2.2 Características de la investigación en los diferentes acercamientos a las controversias científicas.

La utilidad del estudio de las controversias queda reflejada en diversas opiniones vertidas no sólo por sociólogos, sino también por filósofos de la ciencia como Ronald Giere:

⁴⁸ Los actores refieren a personas implicadas en la controversia como políticos, científicos, sociedad civil, organizaciones, etc.

“One motivation for such cases studies is fairly clear. It is obvious that science and technology interact with other components of society in many important ways, but the nature of these interactions is elusive. However, the points of interaction tend to be obvious in the context of specific controversies. Moreover, the record is mostly public and easily accessible. Major controversies, then, can be regarded as a microcosm in which the interactions between science or technology and the rest of society can conveniently be observed and studied⁴⁹”

La cita de Giere nos da una pista acerca de qué es una controversia científica. Una característica de la controversia y uno de sus atractivos para quien la estudia es que no son 100% científicas. Las controversias presentan una mixtura de agentes implicados. Esta idea ya está presente en el prólogo de *Scientific Controversies*, libro que fue el fruto de los estudios de clausura de las controversias promovidos por *Hastings Project*⁵⁰.

Pero, ¿qué es una controversia? Curiosamente, aunque existe una intensa literatura acerca su desarrollo, no ocurre lo mismo con su definición y por ende, en cómo identificarla. McMullin hace un intento y la define como: “a controversy is a publicly and persistently maintained dispute. A scientific controversy is concerned with a matter of belief. (...) The issue is held to be determinable by scientific means — that is, each side in the controversy claims the authority of “science” for their view⁵¹”

Quizá atendiendo a su dinámica podamos desbrozar qué es una controversia científica, cómo se desarrolla y cómo se clausura.

⁴⁹ Giere, R. (1987) “Controversies involving science and technology: a theoretical perspective” en Engelhart H. T. & Caplan A. (ed.) (1987) *Scientific Controversies: Case Studies in the Resolution and Closure of Disputes in Science and Technology*, Cambridge, Cambridge University Press.

⁵⁰ El *Hastings Project* fue un programa que se desarrolló en Estados Unidos entre 1978 y 1982 dedicado al estudio de controversias y a su clausura.

⁵¹ Mc Mullin, E (1987) “Scientific controversy and its termination” en Engelhart H. T. & Caplan A. (ed.) (1987) *Scientific Controversies: Case Studies in the Resolution and Closure of Disputes in Science and Technology*, Cambridge, Cambridge University Press. P. 57.

2.1 Anatomía de una controversia científica.

“A controversy is a publicly and persistently maintained dispute. A scientific controversy is concerned with a matter of belief. Each side argues that the other is wrong and that they themselves are right, or at least have the better case”

Ernan McMullin, 1997

En una controversia científica podemos diferenciar tres fases⁵²:

Fase 1, origen: a menudo las controversias surgen de la competición entre varias disciplinas, o entre partes diferentes de un campo o problema.

Fase 2, maduración: las diferencias se cristalizan. Los grupos de interés se alinean en un bando o en otro. Los argumentos científicos están presentes continuamente en ambos lados.

Fase 3, terminación: la controversia es clausurada por diversos motivos.

McMullin señala que para que una controversia sea considerada como tal, el desacuerdo deber se algo continuado en el tiempo a la vez que admitida por la comunidad científica. La naturaleza de dichos desacuerdos le sirve para hacer una clasificación de tipos de controversias ofreciendo pistas acerca del origen de las mismas.

Controversias de hecho: los científicos disienten acerca de las observaciones realizadas en laboratorios. Así como de las asunciones que

⁵² Brante T. & Hallberg M. (1991) “Brain or heart? The controversy over the concept of death” *Social Studies of Science*, 21 (3): 389-413.

hay implícitas. En este tipo de controversias se insiste en la reproducibilidad de los datos como solución y resolución de la controversia.

Controversias de teoría: dos o más teorías provocan disensiones entre los científicos para explicar la misma situación problemática.

Controversias de principio: en esta discusión están en jaque no sólo los principios metodológicos (procedimientos más criterios científicos), sino también los ontológicos (categorías con que esquematizar el mundo natural) Por todo esto son las más complicadas de resolver.

Mezcladas: como su propia nomenclatura indica, estas controversias se caracterizan porque diversos factores están implicados además de los científicos, los morales o políticos.

En las controversias, dos tipos de factores se ven implicados. Éstos a su vez determinan el tipo de controversia a la que nos enfrentamos y el procedimiento mediante el cual serán clausuradas. Me refiero a los factores epistémicos y los no epistémicos.

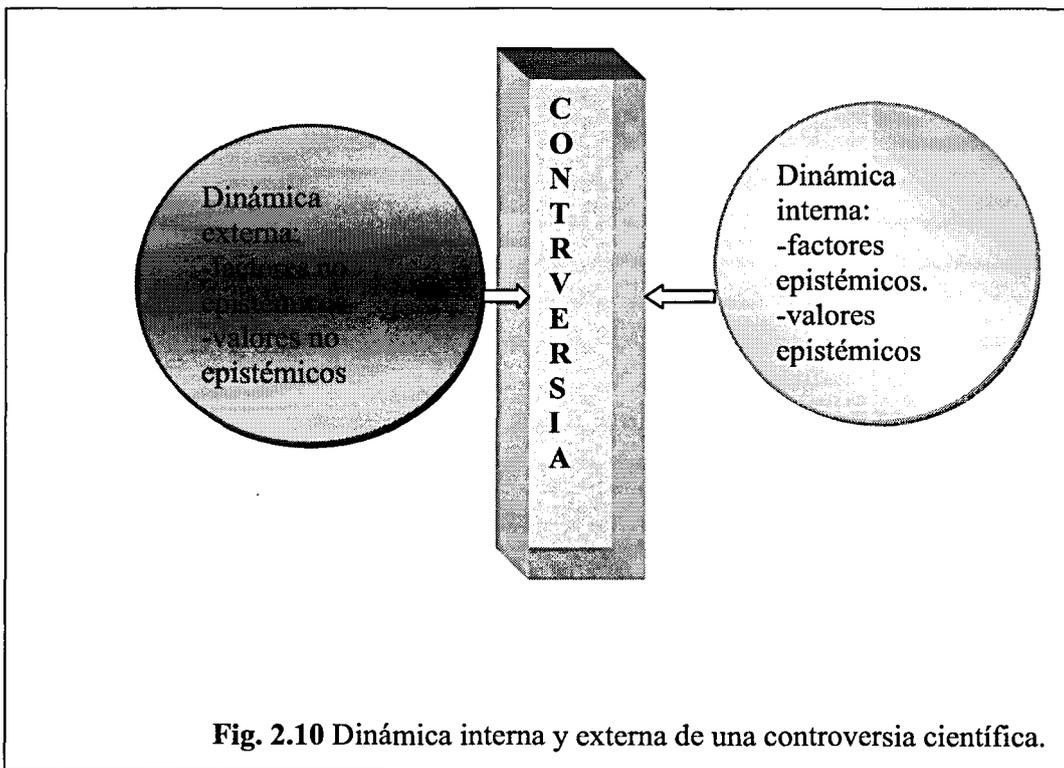
“A scientific controversy may be viewed as argument, as a quest for well-founded knowledge (episteme). The factors that are believed by the protagonists to bear on this may be called epistemic. They may be found first in published work and will include observation reports, hypotheses, interpretations (...) But not all of the influences on the course of controversy are epistemic. Among the more obvious sorts of nonepistemic factors are personality traits (e.g ambition, laziness, sensitivity to criticism, carelessness); institutional pressure...”⁵³”

Aunque McMullin admite la existencia de factores no epistémicos en la controversia, de nuevo es una influencia externa en la misma. Es decir, en una controversia podemos diferenciar entre un lado descriptivo que nos permite entender los mecanismos por los cuales la controversia es obtenida, percibida y transmitida. Es aquí donde se asientan estos factores epistémicos y entre ellos los

⁵³ Mc Mullin, E (1987) “Scientific controversy and its termination” en Engelhart H. T. & Caplan A. (ed.) (1987) *Scientific Controversies: Case Studies in the Resolution and Closure of Disputes in Science and Technology*, Cambridge, Cambridge University Press. P. 57.

valores epistémicos como guías en la investigación científica. Y por otro, no hay que olvidar que dentro de la controversia también existe una vertiente axiológica o de valores presentes en la investigación. En mi opinión, es aquí donde McMullin situaría los factores no epistémicos y con ellos todas estas consideraciones externas y valores ajenos a la práctica científica: morales, estéticos, etc.

De nuevo, nos encontramos con la separación entre lo epistémico y lo no epistémico, entre valores constitutivos y contextuales. Admitimos que existen y su influencia, pero desde *fuera* de la misma ciencia y de forma ilegítima distorsionando el conocimiento científico.



Hasta aquí la explicación acerca del origen de las controversias y de la tipología de las mismas. El estudio de la segunda fase donde cristalizan las diferencias en una controversia constituye un estudio de caso de la controversia en cuestión. Actividad que llevaré a cabo intensamente en el siguiente capítulo. Por tanto, en las páginas que siguen me voy a centrar en la última fase donde las controversias se clausuran.

Como he comentado anteriormente, los factores epistémicos y los no epistémicos serán cruciales a la hora de clausurar la controversia.

2.1.1 Formas de clausura de una controversia científica.

McMullin ofrece tres posibles tipos de clausura⁵⁴ de controversias:

✚ **Resolución:** la controversia puede ser resuelta debido a que los factores que intervienen son epistémicos. Esto significa que un bando de la controversia presenta argumentos decisivos.

✚ **Clausura:** en este tipo de controversias intervienen factores no epistémicos. Esto se traduce en que la clausura es lograda por intervención externa como por ejemplo una legislación, apoyo de organizaciones que presionan para que se consiga un resultado determinado, etc.

✚ **Abandono:** la controversia no se resuelve sino que pierde interés hasta que desaparece. Esto puede suceder por varios motivos. Puede que los implicados abandonen la controversia, bien por el paso del tiempo, bien por la imposibilidad de encontrar una solución.

El análisis de McMullin, en mi opinión, se encuentra sesgado por la dicotomía entre factores epistémicos y no epistémicos. Por un lado esto le lleva a diferenciar de forma un tanto taxativa entre los diferentes tipos de controversias sin justificar satisfactoriamente la división entre las mismas. Lo mismo sucede con los tipos de clausura derivados de su nomenclatura anterior. Tom Beauchamp se interesa por las controversias de tipo ético a las que les dedicaré unas páginas más

⁵⁴ Suscribo la definición de clausura ofrecida por Engelhardt (Engelhardt, 1987) para quien la clausura indicaría conclusión, finalización o resolución de una controversia.

adelante. Con todo, ofrece una tipología de clausuras⁵⁵ más rica que la de McMullin.

⬇ **Argumento sólido** (*sound argument closure*): se alcanza la posición correcta⁵⁶. Las garantías epistemológicas de que un hecho es objetivo y de que existen buenas evidencias que lo apoyen, sirven para legitimar la clausura. Este tipo de clausura es paralelo al de McMullin de “resolución”. En ambos tipos la clausura es considerada como impersonal y apolítica. Los factores epistémicos triunfan sobre los no epistémicos.

⬇ **Consenso**: la fuerza de una posición se impone al resto. La naturaleza de esta posición que puede ser epistémica o no epistémica es irrelevante para la resolución, el peso de la evidencia no juega ningún papel en la terminación.

⬇ **Procedimental**: (*Procedural closure*) la controversia se termina mediante unas pautas de análisis diseñadas para tal efecto y que sólo dejan espacio a un *sí* o a un *no*.

⬇ **Muerte natural**: el interés desaparece y/o no se encuentran nuevos argumentos para continuarla. Este tipo es paralelo al de abandono de McMullin.

⬇ **Negociación**: nos encontramos ante un tipo de clausura constructivista en el sentido de Latour. Los argumentos determinantes no son ni los únicos, ni los correctos, ni tan sólo los mejores. La terminación se pacta por compromisos que favorezcan las expectativas de un determinado grupo. Siguiendo la tipología de McMullin este tipo de controversia se correspondería con la de clausura. En ambas el tipo de factores que intervienen son los no epistémicos.

⁵⁵ Beauchamp. T. (1987) “Ethical theory and the problem of closure” en Engelhart H. T. & Caplan A. (ed.) (1987) *Scientific Controversies: Case Studies in the Resolution and Closure of Disputes in Science and Technology*, Cambridge, Cambridge University Press. P.28.

⁵⁶ Es con lo que los filósofos sueñan: la resolución viene dada por el hallazgo de un método general que resuelva la controversia.

Allan Mazur (Mazur, 1987) señaló que la clausura únicamente podría ser lograda cuando la decisión política estuviese acordada. Sólo mediante intervención externa, la política, podía lograrse la resolución de la controversia. Este tipo de clausura coincidiría con la de “negociación” de Beauchamp, y la de McMullin de “clausura”.

A pesar de los intentos de clasificación de clausuras de ambos autores, la sensación que el filósofo de la ciencia tiene cuando comienza a investigar una controversia es que no existe un estándar para analizarlas. Como he dicho anteriormente, las diferentes aproximaciones a las controversias vienen marcadas por la filosofía y por la creencia que cada uno tenga acerca de qué es ciencia. Aun así, Gerald Markle y James Petersen pretenden crear un estándar eso sí, admitiendo su clara influencia relativista:

“Attempting to use case studies developed by other researchers poses problems of comparison and generalization, however, because different researchers employ different conceptual frameworks and approaches to their data. Development of a common research protocol for case study analyses of controversies in science and technology would greatly facilitate future comparative research aimed at developing generalizations about these disputes and their resolution. Such a protocol might also guide retrospective analyses of existing data⁵⁷”

El protocolo propuesto por ambos es pródigo en clasificaciones e intentaré resumir sucintamente la abundante información en la siguiente tabla.

⁵⁷ Markle, G. E. & James C. (1981) “Controversies in science and technology- A protocol for comparative research” *Science, Technology and Human Values*, 6 (34): 25-30.

Descripción de la controversia	Actores en la controversia	Estrategias y tácticas	Reivindicación de conocimiento	Reivindicación de valores	Resolución
<p>¿Cuándo se originó el primer desencuentro?</p> <p>Reacciones iniciales</p> <p>¿Cuándo finalizaron?</p>	<p>Participación</p> <p>¿Cuál fue el papel de los expertos?</p> <p>¿Intervino el gobierno?</p> <p>¿Cuál fue el rol de la sociedad?</p>	<p>¿Los innovadores usaron demostraciones, persuasión?</p>	<p>¿Se centró la c* en un tema concreto o en varios?</p>	<p>Políticos/ legales: ¿jugó la legislación algún papel?</p> <p>¿Se propuso nueva legislación?</p>	<p>En el cierre de la c ¿el bando innovador se caracterizó porque?</p> <p>Full response: Ganó aceptación y/o ventaja.</p>
<p>Naturaleza de detractores y partidarios: ¿pro o anti ciencia; ¿ pro o antitecnología?</p>	<p>Individuos:</p> <p>¿Era el líder de ambos bandos carismático, con experiencia, estable en el tiempo?</p>	<p>¿Los preservacionistas usaron sanciones, participación; persuasión?</p>	<p>¿Innovadores y preservacionistas ofrecieron con * nuevo o reafirmaron sus posiciones?</p>	<p>¿Hubo referéndum para tomar una decisión en la controversia? Administrativos: ¿qué organismos apoyaron a los bandos?</p>	<p>Co-optation: Aceptación de los resultados pero sin ventajas para los innovadores.</p>
<p>Contexto socio/cultural</p> <p>¿La controversia surgió, se desarrolló o acabó en tiempo de guerra?</p> <p>¿Se confiaba en los líderes?</p> <p>¿Cuáles eran las circunstancias políticas?</p>	<p>Organizaciones y movimiento social.</p> <p>¿Existían organizaciones apoyando ambos bandos?</p> <p>¿Qué tipo de organización era? Comercial, voluntaria</p> <p>¿Qué uso hicieron de los medios?</p>	<p>¿Algún bando usó la violencia?</p>	<p>¿Utilizaron información de laboratorio o colección de datos?</p> <p>¿Reconocieron o rebatieron los argumentos del otro? Desde el paradigma dominante; ¿Cuál fue la fuerza de los innovadores?</p>	<p>Individuales: ¿se beneficiarían de los resultados de la c*?</p> <p>Religiosos. ¿Estaban implicadas cuestiones religiosas?</p> <p>Éficos: el debate se centró en: progreso vs tradición, individual vs colectivo...</p>	<p>Preemption: nuevas ventajas sin aceptación</p> <p>Collapse: no se logró ni aceptación ni ventajas.</p>

Tabla 2.3 Protocolo para el estudio de controversias. * c =controversia/ *con= conocimiento /Preservacionista: individuo que en una controversia está a favor de lo establecido y no quiere que hayan cambios; /Innovadores: adversario del punto de vista establecido y que quiere un cambio.

El protocolo mostrado para el análisis de controversias nos muestra una multiplicidad de factores que actúan en la misma. Esto nos da una pista en cuanto a cómo definir una controversia científica, a la vez que resalta la limitación con la que nos encontraremos si en la investigación de una controversia partimos de alguna de las definiciones de controversias como la ofrecida por McMullin.

Una controversia científica se caracteriza porque una multiplicidad de agentes están implicados en varios niveles. Estos niveles son de diversa naturaleza: epistémicos, y no epistémicos. Esta multiplicidad nos conduce a la imposibilidad de definir la controversia basándonos en estos factores puesto que ambos integran las controversias. Lo mismo sucede cuando intentamos clausurar la controversia en un único sentido. Debido a que esta heterogeneidad de agentes implicados genera a su vez nuevas discusiones imposibles de clausurar de forma absoluta.

Por tanto, es necesaria una nueva definición de controversia que abarque la riqueza de las controversias científicas actuales y desde la cual intentar analizar la controversia de las células madre. Jordi Vallverdú, consciente de esta carencia, propuso una definición de controversias o mejor dicho, campo de controversias, que abarca y abriga esta situación a la vez que permite mejorar la explicación sobre la clausura. Mediante el nuevo concepto de “campos de controversias”, Vallverdú ofrece (Vallverdú, 2002) una nueva tipología de controversias científicas mediante la cual expone el porqué de la creciente complejidad de las controversias científicas (Vallverdú, 2005). Lo novedoso de su investigación es que por primera vez se reconoce la existencia e importancia dentro de procesos de toma de decisiones de diferente agentes, a la vez que supera la separación taxativa entre ciencia y valores que, como he ido mostrando a lo largo de la tesis, tanto tradiciones positivistas como relativistas se empeñan en mantener por razones diferentes.

Existen 4 grupos básicos de participación en las controversias:

1. Investigadores científicos
2. Evaluadores científicos.
3. Gestión política
4. Sociedad civil.

Las diferentes combinaciones e interacciones de estos grupos producen diferentes tipos de controversias que Jordi Vallverdú resume de la siguiente manera⁵⁸:

- ✚ Controversia de máxima magnitud: “la controversia ha llegado a un punto de máxima implicación de todos los niveles sociales y/o epistémicos. Más allá de esta macrocontroversia sólo hay una controversia de máxima magnitud mundial, en la que diversos Estados están implicados. No existe una única clausura que dé por finalizadas las polémicas en los diversos niveles epistémicos y sociales⁵⁹”
- ✚ Controversia entre investigadores y gestores.
- ✚ Aunque el debate no implica gestores políticos, se produce por la incapacidad de la sociedad civil por informarse de forma independiente.
- ✚ Científicos, políticos y ciudadanos entran en contacto sin la mediación de los evaluadores.
- ✚ Lucha entre expertos que interpretan datos y tienen que posicionarse. Esto crea conflictos.
- ✚ Controversia de ámbito científico. Habitual en controversias de análisis de riesgos.
- ✚ Los científicos debaten directamente con los gestores y estos últimos reclaman, exigen o discuten principios de investigación.
- ✚ Debate entre investigadores y sociedad civil por cuestiones éticas.
- ✚ Discusión entre gobiernos y empresas a nivel de las agencias estatales de regulación.
- ✚ La sociedad civil cuenta con expertos que debaten con los evaluadores.

⁵⁸ Vallverdú, J. (2005) “¿Cómo finalizan las controversias? Un nuevo modelo de análisis: la controvertida historia de la sacarina” *Revista CTS*, 2 (5): 19-50.

⁵⁹ *Op cit.* P. 31.

- ✚ Controversia sobre aspectos científicos en los que están únicamente implicados agentes sociales.
- ✚ Los agentes implicados se encuentran al mismo nivel.
- ✚ Sólo están implicados evaluadores.
- ✚ Controversia a nivel político, es necesario un proceso previo de información que permita el debate.
- ✚ Controversia de la sociedad civil.

Para el análisis de la controversia de las células madre, utilizaré la definición de “controversia de máxima magnitud”, puesto que es a mí entender la que mejor se ajusta a la realidad de esta compleja controversia. En ella existen una multiplicidad de agentes implicados e intereses sociales y científicos continuamente están en interacción. Entre estos intereses los que con mayor virulencia se están reivindicando son los de tipo ético y religioso. La clausura parece imposible de obtener en un contexto de discusión donde los intereses de los diferentes participantes se están imponiendo a cualquier otro argumento⁶⁰.

La controversia de las células madre tiene un componente ético imposible de desatender y es el que está llevando las riendas de la controversia. Por ello, hay que centrarse en este punto en las características de las controversias con componentes éticos. Ello me servirá para analizar una parte de la controversia de las células madre.

2.1.2 Las controversias en ética.

Según Dorothy Nelkin, las controversias con matices morales y éticos proliferaron a partir de los años 80. El porqué de este aumento puede deberse a diferentes explicaciones (Nelkin, 1987):

⁶⁰ Mendelsohn (Mendelshon, 1987) diferencia dos aspectos en la controversia. Por un lado, encontramos el contenido propiamente científico de la discusión. Y por otro, el contexto de intereses sociales en el que se encuentran los participantes. Son estos intereses los que guían a los implicados y en su diferencia se encuentra muchas de las trabas para lograr un consenso.

- En 1960 se produce una crisis de autoridad como reflejo del declive de la confianza en las instituciones y formas de autoridad.
- Las disputas son el reflejo de valores y expectativas de una clase media educada que ansía una calidad de vida y mantiene la expectación de participación en decisiones políticas.

Las controversias generadas a partir de estas preocupaciones, se caracterizan por manejar términos morales absolutos. Como por ejemplo: “tal investigación está *bien* y ésta está *mal*”. Este aumento del interés de la sociedad civil por cuestiones éticas ha repercutido sobre la ciencia penetrando en ella el criterio moral y resquebrajando el escudo que los valores mertonianos le habían proporcionado.

Según Nelkin, las controversias que conciernen a aspectos morales o religiosos de la práctica científica son las más intratables puesto que lo que está en jaque son los valores subyacentes de la investigación⁶¹. La tendencia a reclamar derechos ha ido en aumento por parte de la sociedad facilitando que los problemas, a menudo se formulen en términos de principios morales y sobre todo en “derechos”

“Today, this tendency is reflected in the revival of bioethics as an influential profession. And it emerges in the discourse of social movements with their insistence on moral absolutes and claims for “rights”. Animal advocates call for animal rights, antiabortionists claims for foetal rights, scientists claim the right

⁶¹ Dorothy Nelkin diferencia entre diferentes tipos de controversias (Nelkin, 1995) Un primer tipo es el que anteriormente hacía referencia: aquél que están implicadas consideraciones morales, éticas o religiosas. Un ejemplo de este tipo de controversias sería la legitimidad de la científicidad de los presupuestos del diseño inteligente, el aborto, investigación con células madre, etc. Un segundo tipo de controversia revelaría las tensiones entre prioridades políticas y económicas y valores medioambientales. Sirva como ejemplo la situación de plantas nucleares y de gestión de desechos radioactivos. Un tercer tipo se centra en los riesgos asociados a las prácticas industriales y comerciales. Un cuarto tipo confronta a los derechos individuales frente a las metas comunitarias como por ejemplo la legislación sobre armas, autorizar o no un fármaco nuevo, etc.

to conduct to their research without unwarranted intervention, creationists claim their right to choose the theories taught to their children, and environmentalists advocate the rights of future generations⁶²”

La clausura en las controversias que contienen dilemas éticos es mucho más complicada de alcanzar. Entre otras cosas, como apunta Nelkin, porque nuestras creencias y nuestros valores nos impiden llegar al consenso. El porqué de que esto suceda así será desarrollado en el capítulo 6.

Tom Beauchamp no cree que sea posible que en este tipo de controversias se logre una clausura por argumento sólido. Porque, por muy buenos que sean los argumentos de un bando de la controversia, incluso mejores que los de otra posición, no pueden convencer a los partidarios de las otras posiciones. Ésta es una peculiaridad de las controversias donde existen dilemas éticos y es palpable en la controversia de las células madre.

La clausura en las controversias con dilemas éticos normalmente se consigue por negociación, y en mi opinión, podemos esperar que partes de la controversia de las células madre se clausuren algún día también a partir de negociaciones y donde el compromiso acabe siendo el mejor resultado⁶³.

Beauchamp ofrece una valiosa aportación respecto a cómo resolver una controversia con problemas éticos. Su planteamiento le lleva a pensar si puede existir un marco común de principios morales desde el que acercarnos a la controversia para llegar a un acuerdo. Esta cuestión no es trivial para el tema de mi tesis, donde en la controversia analizada conviven una multiplicidad de creencias basadas en diferentes religiones o sistemas éticos que dictan qué es un ser humano. Por tanto, es prioritario reflexionar acerca de si es posible partir de una ética de mínimos con la que aproximarnos no sólo a la controversia de las células madre, sino también a la nueva realidad con la que nos desafía los avances científicos y que nos hace cuestionar nuestras creencias y valores. Con todo ello, es determinante y

⁶² Nelkin, D. (1995) “Science controversies: the dynamics of public disputes in the United States” en Jasanoff, S., Markle, G., Petersen, J., Pinch, T. (Eds) (1995) *Handbook of Science and Technology Studies*, London, Sage Publications. P. 451.

⁶³ Al menos la clausura de la controversia más importante de las células madre: si es legítimo o no investigar con células madre embrionarias. No obstante, estoy convencida que dentro de esta controversia la existencia de otras disputas más internalistas como la pluripotencialidad de las células madre adultas podrá ser resuelta por argumento sólido. Es decir, basándose en resultados obtenidos en el laboratorio. Retomaré este tema a lo largo de la tesis de una forma más exhaustiva.

apremiante obtener un acuerdo de premisas básicas desde las cuales aproximarnos a la controversia para su resolución.

Los métodos para lograr este tipo de negociación podrían ser (Beauchamp, 1987):

- ↗ Obtener información factual. Aunque en estas controversias existan dilemas éticos no son 100% morales. Debemos atender a los datos científicos subyacentes de dicha controversia aunque a menudo tampoco consigan movilizar a los bandos de la misma. Un ejemplo recurrente en la controversia de las células madre: aunque existen datos concluyentes que señalan la mortandad de embriones congelados y que podrían aprovecharse para su investigación, diversas legislaciones y asociaciones de ciudadanos se siguen negando a la posibilidad de que se extraigan las células madre de los mismos⁶⁴.
- ↗ Análisis conceptual: es necesario esclarecer el significado de los términos implicados en la controversia. Este tema es de una importancia capital en la controversia de las células madre. Mientras que los partidarios hablan de “blastocistos” los detractores utilizan “fetos” cuando ambos se están refiriendo a un ovocito fecundado de unos seis días. Thomas Brante analiza el papel que jugó en la controversia acerca de cuándo situar la muerte de un ser humano para poder donar sus órganos, la definición y lo que significaba “muerte”.

“On 1 January 1988, a new concept of death, usually referred as “brain death”, was legally enacted in Sweden. (...) The origin, history and establishment of this new law is surrounded by a plethora of governmental studies and proposals, special investigatory committees, legislatures, and by a heated debate in professional journals and the media. Indeed the whole process can

⁶⁴ Holden, C. (2006) “Scientists create human stem cell line from “dead” embryos” *Science*, 313: 1869.

be seen as an extended scientific controversy with heavy political, moral, legal, philosophical and economic overlays. Two adversary positions or “camps” can be identified: proponents and opponents of a new death concept⁶⁵”

- ⇒ Adoptar un marco común de principios morales. La clausura podría alcanzarse mediante la adopción de unos mínimos principios morales. Pero si este marco requiere un cambio radical en las creencias de los implicados, difícilmente será posible.
- ⇒ Uso de ejemplos y contraejemplos de las posibles situaciones que se producirían si se llegase a un acuerdo. Esta directriz entronca con los análisis de riesgos. Un ejemplo de ello sería preguntarnos qué pasaría si la investigación con células madre embrionarias fuese legal en todo el mundo y gracias a ellas surgieran nuevas posibilidades terapéuticas. Esto último sería muy deseable pero como contrapunto, ¿qué pasaría si la demanda de ovocitos fuese elevada?, ¿pondría en peligro a las mujeres en determinadas zonas del planeta?
- ⇒ Exponer las debilidades y consecuencias inesperadas de los argumentos en la controversia. Por ejemplo en la controversia que existe acerca sobre la experimentación animal. Si defendemos que no se experimente con los animales porque pueden sentir dolor y esto es un signo de que son conscientes característica esta de una definición de conciencia, ¿qué pasa con personas en estado vegetal que no sienten dolor? ¿Significa que es lícito la investigación con ellas? Estos argumentos nos conducen a las temidas pendientes resbaladizas (*slipery slope*) donde argumentos que se aceptan en una determinada circunstancia se aplican a otras más controvertidas⁶⁶.

⁶⁵ Brante T. & Hallberg M. (1991) “Brain or heart? The controversy over the concept of death” *Social Studies of Science*, 21 (3): 389-413.

⁶⁶ Un ejemplo más de que los universales en ética no nos sirven para intentar llegar a un acuerdo en las controversias presentes en la sociedad actual.

Mediante estos métodos deberíamos poder llegar a establecer un marco común de principios morales con los que abordar e intentar resolver la controversia. Este marco facilitaría que el bando de la controversia que contase entre sus huestes con defensores con creencias consistentes basadas en información factual y coherente con el resto fuese favorecido en la clausura de la misma. No obstante, soy realista y considero que el marco propuesto, aunque muy atractivo intelectualmente, será muy difícil o casi imposible de conseguir y de asumir por los implicados en una controversia. Pero ello no niega su valor y su utilidad a la hora de reflexionar acerca de la clausura de una controversia con fuertes dilemas éticos implicados.

La clausura de este tipo de controversia será más difícil si cabe, si se pretende diferenciar taxativamente entre el mundo de la ética asociado a los valores, y el de la ciencia libre de los mismos. La elección de teorías y qué programa de investigación seguir responden en gran medida a la educación de los científicos, así como, a sus intereses y valores individuales y grupales. Y, aunque consideremos que un factor no epistémico ha influido a un científico considerándolo externo a la ciencia, una vez implicado en el debate se torna interno jugando un papel constitutivo.

Hay que reanalizar esta dicotomía entre hecho y valor, epistémico y no epistémico y asumir que los factores morales de los expertos integran y son intrínsecos en la práctica científica. Si se persiste en la idea de la ética como un conjunto de principios inamovibles que guían la ciencia desde fuera, y en los científicos como seres humanos capaces de ignorar sus valores cuando realizan sus investigaciones, la controversia de las células madre y otras muchas con un gran componente moral persistirán enquistando prometedoras vías de investigación.

Como conclusión a este capítulo reproduzco las palabras de Tibor Szanto acerca de la presencia de los valores en la ciencia y pon ende, en las controversias en las que se ven implicados:

“Values are essential factors in controversies, and together with interests, needs and beliefs (“knowledge”), they constitute worldviews. The opposition and struggle of worldviews can be regarded as the essence of controversies. (...) In the formation of

scientific *communities* values (personal value worlds) play a constitutive world (*value communities*). Epistemic factors are secondary in this respect. The knowledge acquisition process is influenced by socialization, the personal value world. Cognition is –on this basis- highly selective⁶⁷”

⁶⁷ Szanto, T. (1993) “Value communities in science: the recombinant DNA case” en Brante T.; Fuller S.; Lynch W. (1993) *Controversial Science, from Content to Contention*, New York, State University of New York.

3. LA INVESTIGACIÓN CON CÉLULAS MADRE

“What we’re seeing is the development of a new sort of medicine. Up still now, we have been using cell products. Here we’re looking at the use of cells. This is a brand new sort of medicine, which brings new opportunities, but also new problems: safety issues which will have to be very carefully controlled, and ethical issues, which need to be debated.”

Derek Burke.

Pocas controversias en ciencia han levantado tantas filias y fobias como la controversia de las células madre. Sin duda, varias razones e intereses han posibilitado que un concepto científico como el de “célula madre⁶⁸” (*sc* del inglés *stem cell*) llene noticias en prensa, televisión, debates políticos y en más de una tertulia ciudadana. Como señaló Juan Carlos Izpisúa: la controversia de las células madre se ha convertido en algo de lo que cada uno de nosotros tiene que tener una opinión al respecto.

Estas razones e intereses navegan entre las posibles aplicaciones prácticas de la investigación, cuestiones de justicia social, intereses económicos, marcos legales y políticos, desembarcando todas en un puerto común: la moralidad o eticidad⁶⁹ de investigar con un tipo de células madre: las células madre embrionarias (*esc* del inglés *embryonic stem cell*). Trazando una analogía, la cuestión acerca de la moralidad del uso de las *esc* es la célula madre embrionaria de las controversias posteriores.

En la controversia de las células madre subyace un problema moral y ético. Es bien sabido que para obtener *esc* es necesario destruir un blastocisto o embrión de 5 días. Este procedimiento no es fácilmente asumido por todos los miembros que participan en la controversia: científicos, gestores, políticos, ciudadanos, etc. Sobre todos ellos sobrevuela la cuestión de la legitimidad o no de esta investigación.

Por tanto, una característica fundamental de esta controversia es que ha surgido a raíz de un dilema ético y moral. A esto ha de añadirse que este dilema apunta hacia otra cuestión más peliaguda y de difícil solución: ¿cuándo comienza la vida humana? Dependiendo de la respuesta de la que cada uno de nosotros disponga se posicionará en un bando o en otro de la controversia. En este punto, sería ingenuo por mi parte si negase la influencia de otros factores en la controversia y su importancia a la hora de establecer un criterio en la misma. Un ejemplo de ello lo

⁶⁸ La traducción del término *stem cell* en castellano se ha popularizado como “célula madre”, aun siendo más correcto “célula tronco” o “troncal”. En esta tesis utilizaré “célula madre” en lugar de “troncal”. El motivo una cuestión subjetiva y de gusto por un término en lugar de otro.

⁶⁹ Originariamente los términos “ética” y “moral” significaban lo mismo. Aristóteles inaugura el término “ética” entendido como el estudio del carácter del individuo y por ende de la sociedad (los hábitos adquiridos en la sociedad definen tu carácter). No obstante, a partir de San Agustín el término “moral” sufre una influencia por la iglesia católica y pasa a ser una cuestión íntima con connotaciones religiosas. En cambio, la eticidad se relacionará con lo adecuado o no de nuestras acciones en tanto en cuanto miembros de una sociedad. En esta tesis estos dos términos estarán diferenciados de la misma manera. Cuando me refiera a la moralidad de la investigación apuntaré al juicio interno que desde diversos ángulos hagan los participantes de la controversia, mientras que la ética se relacionará más con las leyes o con cuestiones suscitadas por la investigación pero independientes de esa connotación más intimista y religiosa del término “moral”.

han protagonizado grupos de feministas que han mostrado su rechazo ante la investigación con *esc*. Con toda seguridad su oposición está relacionada con la demanda indiscriminada de óvulos que supondrá la terapia con *esc* si alguna vez ésta es una realidad en medicina. Esta objeción de tipo ético más que moral no tiene tan en cuenta el cuidado del embrión, como el del cuerpo de la mujer y su posible explotación en aras de la salud pública.

No obstante, y aunque es un problema de difícil solución para los que defienden la investigación con *esc* (sobre todo cuando la tecnología sea una realidad), este tema no es central en la controversia de las células madre viéndose ensombrecido por el tema de la moralidad o no de investigar con embriones humanos. Todo esto indica que aunque en la controversia coexisten varios temas, el núcleo duro de la misma lo encontramos en una cuestión moral tan trillada como cuándo un ser humano comienza a serlo.

Entre toda la maraña de opiniones, problemas e incógnitas que irán salpicando la controversia, comenzarán a suscitarse otras. Alguna de ellas como la referente a la potencia de las células madre adultas (*asc* del inglés *adult stem cell*) generará todo tipo de fuego cruzado en ámbitos estos si, puramente académicos y científicos siendo a menudo el escudo y la lanza de los anti y pro investigación con *esc*. Cualquier opción en el terreno epistemológico tendrá implicaciones en el debate externalista pero también al contrario, cuestiones externas jugarán un papel decisivo en la resolución o clausura de la controversia. Me estoy refiriendo a los valores no epistémicos de los participantes de la controversia y especialmente de los científicos que están llevando a cabo la investigación. Hasta qué punto puedan seguir considerándose externos será discutido a lo largo de la tesis.

3.1 Biografía de una célula.

“The stem-cell story began when aware of early work by Maximov; we decided to study differentiation in Vitro cells disaggregated from mammalian embryos at the stage of development before their implantation into the uterus”

R. G Edwards, 2001

La investigación con células madre se inserta dentro del trabajo de Roy Stevens y Barry Pierce en 1950. Ambos investigadores fueron los primeros que trabajaron con un tipo de célula madre: la célula madre cancerígena (*csc del inglés cancer stem cell*). Las características de estas células no pasaron desapercibidas para ninguno de ellos. Stevens desarrolló y explotó razas de ratones que mostraban una alta incidencia en un tipo de tumor denominado teratoma⁷⁰ con el objetivo de determinar su origen celular. Pierce, por su parte, focalizó su interés en la naturaleza de esa célula que dotaba a los teratocarcinomas de un crecimiento ilimitado. Así en 1961 Stevens descubrió que ese tipo de cáncer procedía de células germinales y en 1964 Pierce publicó un artículo en el que mostraba que los teratomas y teratocarcinomas surgían de células que eran capaces de generar otras muchas, como una mala célula embrionaria. Esta idea fue confirmada posteriormente por Ivan Damjanov y Davor Solter en 1970 y no sería hasta 1975 cuando Beatrice Mintz del Instituto de Investigación sobre el cáncer en Philadelphia demostró que estas células cuando eran inyectadas en blastocistos de ratón contribuían a todas las líneas germinales, prueba irrefutable de su pluripotencia⁷¹. Por primera vez se estableció un puente entre *esc* y *csc*. La pregunta era ineludible, si existían estas células malignas capaces de generar cualquier tipo de célula, ¿podía llegar a aislarse su homóloga en potencia pero no en malignidad?

⁷⁰ La palabra teratoma proviene de la palabra griega *teraton* que significa monstruo. El término fue introducido por primera vez en 1863 por Rudolf Virchow en su colección “*Die krankhaften Geschwülste*” aunque eran conocidos anteriormente. Un teratoma es un tumor no maligno que contiene múltiples células de diferentes linajes celulares. El teratocarcinoma es la versión maligna cancerígena del teratoma.

⁷¹ Illmensee, K. & Mintz, B. (1976) “Totipotency and normal differentiation of single teratocarcinoma cells cloned by injection into blastocysts” *PNAS*, 73 (2): 549-553.

Las *csc* no eran adecuadas para una posible aplicación terapéutica, puesto que mostraban un cariotipo aneuploide⁷² que revelaba su origen tumoral. M. Evans y J. Kaufman sabían que los teratocarcinomas podían generarse insertando células de un embrión temprano en un sitio ectópico por lo que pensaron que quizás podían evitar los teratocarcinomas si cultivaban directamente estos blastocistos. (Evans M. J. & Kaufman, M. H, 1981, Evans M. J. et al. 1984)

“An understanding of the biology of EC and early embryos led Martin Evans and Matt Kaufman to put blastocysts that had been kept in diapause (or delayed implantation) into culture conditions that had been optimized for the best available EC lines. The succesful derivation of ES cells that followed, and the demonstration that they had a normal karyotipe and were truly pluripotential, has of course had ramification far outside even the important area of stem cell biology⁷³”

Paralelamente a este trabajo, otro que dotó de gran impulso a la investigación con células madre vino de la mano de los sucesivos progresos en los tratamientos de infertilidad que se venían desarrollando desde 1962.

El grupo de Edwards derivó *esc* de blastocistos de conejo. Él instó a sus estudiantes de doctorado a que siguieran sus pasos en la investigación que él había emprendido. Uno de ellos Richard Gardner consiguió el primer ratón quimérico en 1968 introduciendo células derivadas del blastocisto de un conejo, en un ratón. En los años 80 el propio Edwards disponía por primera vez de blastocistos humanos en su laboratorio de Bourn Hall. Por primera vez, podían derivarse *esc*. Aunque estas células no llegaron a cultivarse y murieron Edwards publicó su investigación en *Science*⁷⁴. Hay que remarcar que este trabajo no estuvo exento de las implicaciones éticas que suponía el desarrollo del mismo, precipitando la decisión del laboratorio de retirarle su apoyo. Una consecuencia de estos problemas fue la destrucción por

⁷² Es decir, sus células mostraban un número anormal de cromosomas.

⁷³ Lovell- Badge, R. (2001) “The future for stem cell research.” *Nature*, 414: 88-91

⁷⁴ Fishel S; Edwards, R.G, Evans C.J (1984) “Human chorionic gonadotropin secreted by preimplantation embryos cultured in vitro.” *Science*; 223: 816-818

razones legales en los 90 de los embriones que previamente habían sido donados por parejas y que estaban preservados para la investigación.

No obstante, el trabajo no cesó en este punto sino que se siguió investigando con células madre. En 1994 A. Bongso derivó y cultivó *esc* procedentes de blastocistos⁷⁵. Para ello utilizaron 21 embriones sobrantes de tratamientos de fertilidad donados por 9 pacientes. Este grupo logró aislar células madre embrionarias de blastocistos de 5 días. Sin embargo, al someterlas en cultivo murieron⁷⁶. En esas mismas fechas, un investigador de por entonces una pequeña empresa biotecnológica ACT (*Advanced Cell Technology*) informó que un grupo de científicos había conseguido que células somáticas humanas volviesen a un estado pluripotente mediante la fusión de las mismas con ovocitos de vaca. El investigador en cuestión fue Jose Cibelli⁷⁷. Este estudio fue recibido con gran escepticismo y no fue admitido por ninguna revista científica, fue un medio de comunicación como el *New York Times* quien se hizo eco de la noticia bajo el titular: “Researchers claim embryonic cell mix of human and cow”. Por su parte la revista *Science* mostró su escepticismo de la supuesta fusión.

“They were amazed that Advanced Cell Technology (ACT) broadcast its claim so widely with support to it. Some were puzzled that the company had tried to fuse human DNA and cow eggs without first publishing data on the fusion of DNA and eggs of experimental animals. Many doubted that ACT’s scientist has created viable embryonic stem cells. And most were left wondering why the company chose to go public now with this old experiment⁷⁸”

Y es que, supuestamente la fusión se había producido dos años antes pero la noticia saltó con el logro de James Thomson y John Gearhart. Indudablemente, los

⁷⁵ Bongso, A. et al. (1994) “Fertilization and early embryology: Isolation and culture of inner cell mass cells from human blastocysts” *Human Reproduction*, 9, (11): 2110-2117.

⁷⁶ Bongso apunta que la causa de la muerte de estas células fue que las cultivó en solitario no con otras células.

⁷⁷ Jose Cibelli estuvo también implicado en la consecución de *esc* mediante la técnica de clonación terapéutica. Las células procedían de otro colega que sufría una parálisis. Lamentablemente para ambos el procedimiento fracasó. Por esas fechas apareció el trabajo del coreano Hwang Hoo- Suk que afirmaba que había conseguido dichas células. Posteriormente, se destapó el fraude que había cometido este último.

⁷⁸ Marshall, E. (1998) “Claim of human-cow embryo greeted with skepticism.” *Science*; 282: 1390-1391

trabajos que marcaron un hito en la investigación con células madre fue el de estos dos científicos. Podemos señalar este momento como el inicio de la controversia de las células madre y como tal requiere una definición del término que recorre esta tesis doctoral.

3.2 La madre de todas las células.

Una búsqueda de la definición de “célula madre” nos lleva hasta el siglo XIX (Ramalho-Santos & Willenbring, 2007). Aparece por primera vez en la literatura en 1868 en un trabajo del biólogo alemán Ernst Haeckel en su libro “*Anthropogenie*”. En él caracteriza a la célula madre como un análogo del huevo fertilizado. Es decir, como un ancestro unicelular del que derivan los organismos. Edmund B. Wilson popularizó el término hasta tal punto que se piensa que fue él mismo quien lo acuñó. En su libro “*The Cell in Development and Inheritance*” (1896) se convirtió en una inspiración para muchos biólogos y embriólogos. En él, “célula madre” hacía referencia a las células de la línea germinal que no estaban especializadas.

Asimismo, las investigaciones del sistema hematopoyético creaban una incógnita acerca de la existencia de un precursor común a todos los diferentes tipos de células sanguíneas. Este campo tampoco estuvo exento de controversia.

“Paul Erlich’s staining techniques had enabled the identification of different white blood cell lineages, splitting investigators of hematopoiesis in two camps. Dualists did not believe in the existence of a stem cell common to all hematopoietic lineages (...) By contrast, according to the unitarian model of hematopoesis, a cell existed that represented the common origin of erythrocytes, granulocytes, and lymphocytes. Thus, unitarians were naturally poised to introduce a term that captured the development potential of such a cell⁷⁹”

⁷⁹ Ramalho- Santos, M. & Willenbring, H. (2007) “On the origin of the term “stem cell”” *Cell Stem Cell*, 1: 35-38.

Para que una célula sea etiquetada como “célula madre” debe ser capaz de:

1. Generar otra célula de sus mismas características: autorrenovación.
2. Generar células diferenciadas de tejidos específicos: diferenciación.

Como intentaré mostrar a lo largo de la tesis, esta definición será incompleta y problemática cuando se intenta aplicar a las células madre adultas y progenitoras⁸⁰. En parte, porque se desconocen muchas de las características morfológicas y genéticas de las células creando aún más confusión en un terreno trillado de problemas. A menudo, esta definición variará en función del contexto en el que se apliquen (Potten, C. S & Wilson, J. W 2007).

Cada individuo está formado por unas 200 células diferentes y con diferentes funcionalidades. Poniendo un ejemplo: los glóbulos rojos transportan oxígeno, las células nerviosas controlan el movimiento de los músculos, etc. Una célula madre embrionaria se presenta indiferenciada. Es decir, tiene la potencia para convertirse en cualquier célula del cuerpo. No es difícil imaginarse las posibilidades terapéuticas de dichas células. Pero no sólo son apetecibles desde un punto de vista de investigación aplicada sino también básica. Sin olvidar que los resultados que se obtengan en ésta pueden repercutir rápidamente en aplicaciones clínicas⁸¹.

Los beneficios potenciales de la investigación con células madre es un tema principal en los diferentes artículos de investigación que se han ido publicando a lo largo de estos años (fig. 3.1). No obstante, y aunque también se remarcan los avances que estas investigaciones supondrán para la ciencia básica, los primeros se recalcan mucho más puesto que son los que más interesan a la opinión pública y a otros actores implicados en la controversia (Solter & Gearhart, 1999; Keller et al. 1999; Thomson, 2000; Weissmann, 2000). Esta tendencia se traduce en noticias en los medios que a menudo, demasiado espectaculares, presentan las posibles curas en un futuro inminente creando expectativas poco realistas.

⁸⁰ Una célula progenitora es aquella capaz de generar otras diferenciadas pero no es capaz de autorrenovarse como una célula madre.

⁸¹ La investigación con células madre es un buen ejemplo que muestra la imbricación en la práctica científica de la investigación básica y aplicada. Cualquier intento de separación pronto cae en la cuenta de la dificultad de delimitar dónde llega la utilidad epistémica y dónde el interés práctico.

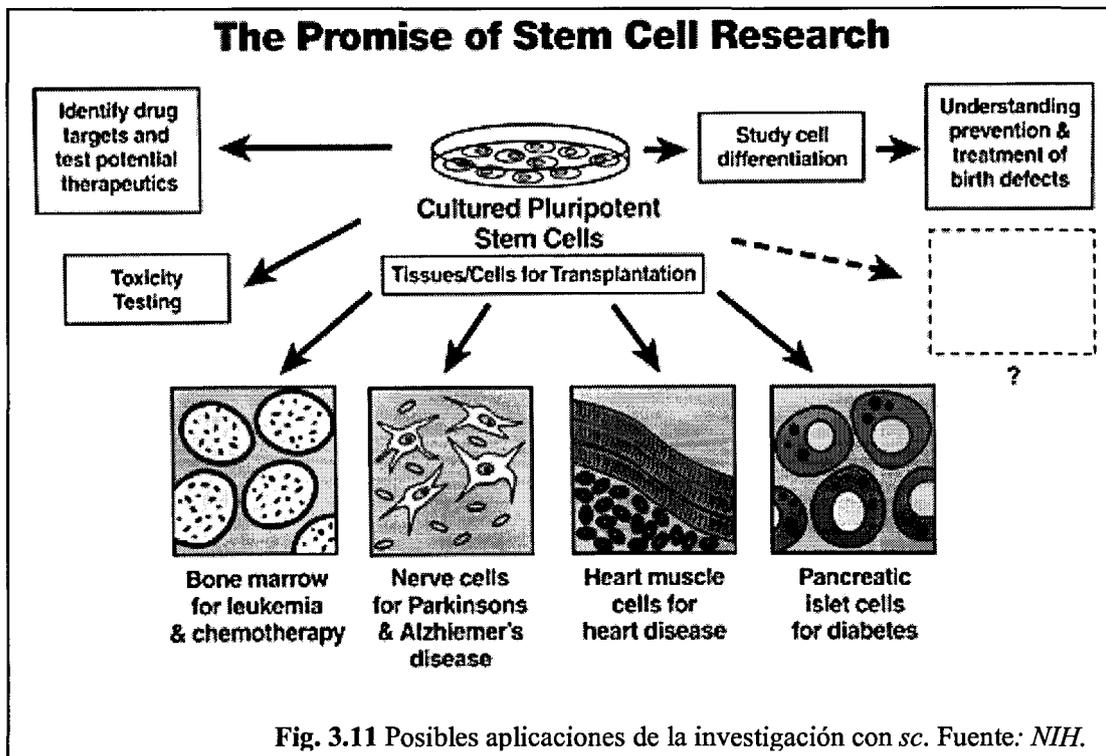


Fig. 3.11 Posibles aplicaciones de la investigación con sc. Fuente: NIH.

Cualquier posible tratamiento que derive de las *esc* o de las *asc* (de estas últimas que no esté relacionado con enfermedades sanguíneas) debe superar el escollo de conocer cuáles son los mecanismos subyacentes que permiten a una célula madre diferenciarse. Si estos mecanismos son entendidos y controlados a voluntad, sin duda se producirá una revolución en la ciencia médica sin precedentes. No es de extrañar, por todo ello, que se haga tanto hincapié en que estas investigaciones sigan su curso⁸².

Razones tan poderosas como la cura de enfermedades tan dramáticas requieren una oposición también muy potente que sea capaz de paralizar una investigación tan prometedora y las cuestiones éticas a las que se enfrentan las *esc* están a la altura de sus beneficios. El hecho de que un embrión sea necesario para obtener este tipo de células presenta fuertes objeciones éticas. No obstante, a lo

⁸² Esto es especialmente relevante en el caso de asociaciones de pacientes con enfermedades susceptibles de ser curadas por las células madre. Como analizaré en el siguiente capítulo estos grupos están desarrollando un papel muy importante en la controversia. Los defensores de la investigación no ignoran este hecho y a menudo buscan el apoyo de estos grupos capaces de presionar a los gobiernos para que aprueben legislaciones favorables a la investigación.

largo del desarrollo de la controversia se han ido generando otros enfrentamientos entre diferentes actores dentro de la misma. Algunos de ellos responden a necesidades puramente epistémicas o científicas⁸³. Sin embargo, tras algunas controversias que *a priori* parecen que están motivadas por razones puramente epistémicas existe un fuerte componente moral y ético entrelazado con la destrucción del embrión. Un caso que ejemplifica esta hipótesis es la controversia acerca de la potencialidad de las células madre adultas. Aunque esta controversia se ha desarrollado dentro de laboratorios, sus resultados han sido sobredimensionados y manipulados sirviendo a los propósitos de los detractores de las *esc*. En mi opinión, esta línea de investigación se ha visto beneficiada por la controversia puesto que ha recibido un gran apoyo y una gran financiación en países contrarios a la investigación con *esc*. Partiendo de estos datos, podemos afirmar que la ciencia se ha visto beneficiada puesto que se ha avanzado mucho en el campo de las células madre adultas. Aunque por otro lado, los problemas éticos están determinando el grado de desarrollo de la disciplina frenándolo a raíz de legislaciones restrictivas.

Ahora bien, ¿debería abandonarse la investigación con células madre embrionarias? Es vital diferenciar las razones e intereses tras los que se esconden los que afirman que es suficiente para el avance de la investigación con células madre, el trabajo exclusivo con células madre adultas. Mi tesis es que estas afirmaciones, aunque se esconden tras una máscara de datos epistémicos, son insuficientes. En realidad, encubren intereses de otro tipo alejados de lo que tradicionalmente se ha considerado epistémico en la práctica científica.

Para apoyar esta tesis es necesario conocer en la medida de lo posible, los diferentes tipos de células madre, sus características, sus funciones y sus posibles aplicaciones. Confiando en que este análisis arroje luz sobre esta controversia de extraordinaria complejidad.

⁸³ Un ejemplo de este tipo de controversia más internalista hace referencia al desconocimiento de saber si las líneas derivadas de las *esc* se mantendrán indefinidamente y sin cambio deletéreos, cuáles con las mejores condiciones de cultivo...

3.3 Tipología de las células madre.

Anteriormente he comentado que una de las dificultades que se presentaba a la hora de ofrecer una definición era que las células madre son contexto-dependientes (p.62). Es posible establecer una clasificación atendiendo a su origen (fig. 3.12) o plasticidad (fig. 3.13).

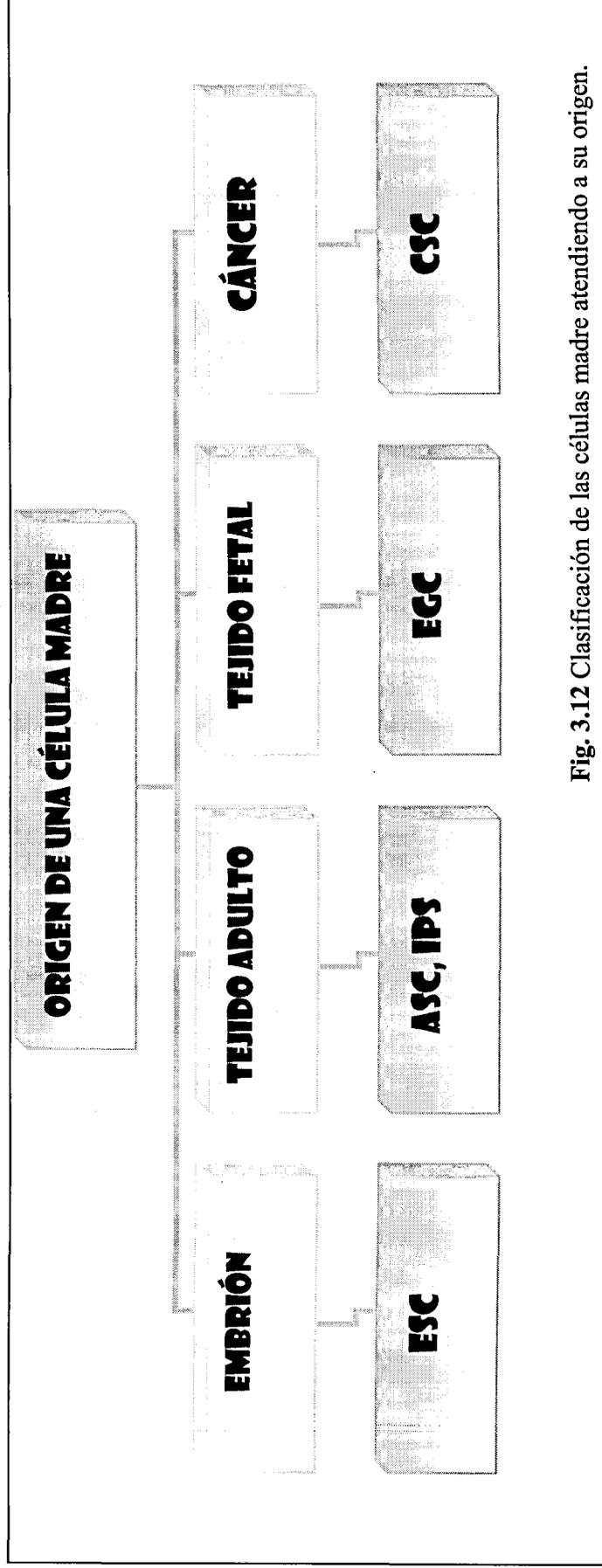


Fig. 3.12 Clasificación de las células madre atendiendo a su origen.

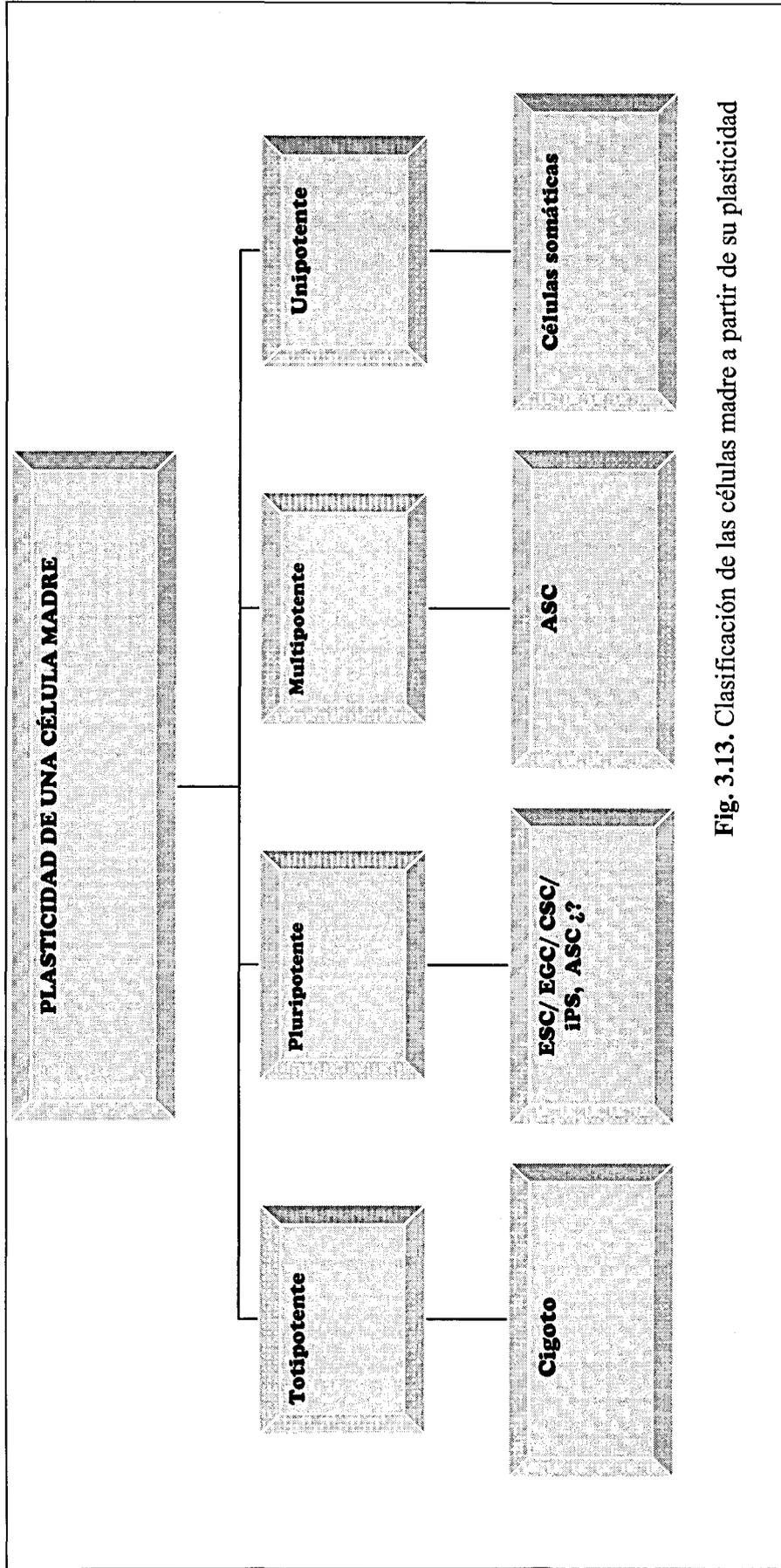


Fig. 3.13. Clasificación de las células madre a partir de su plasticidad

Una célula *totipotente* es aquella capaz de generar un organismo completo más los tejidos de la placenta o trofoblasto. Sólo las células de la mórula son estrictamente totipotentes.

Las células *pluripotentes* (fig. 3.14) cuentan con la potencialidad para formar todas las células de un organismo pero no los tejidos extraembrionarios. Hasta el momento existían tres fuentes de células pluripotentes: blastocisto, tejido fetal y células cancerígenas. No obstante, recientemente ha aparecido una nueva fuente de estas células. Me estoy refiriendo a las *iPS* o células pluripotentes inducidas. La fuente de las mismas serían células somáticas capaces de volver a un estado embrionario (Takahashi, K. et al, 2007; Yu et al. 2007). Aunque aún se desconoce si cualquier célula somática servirá para esta reprogramación (Zwaka, 2008)

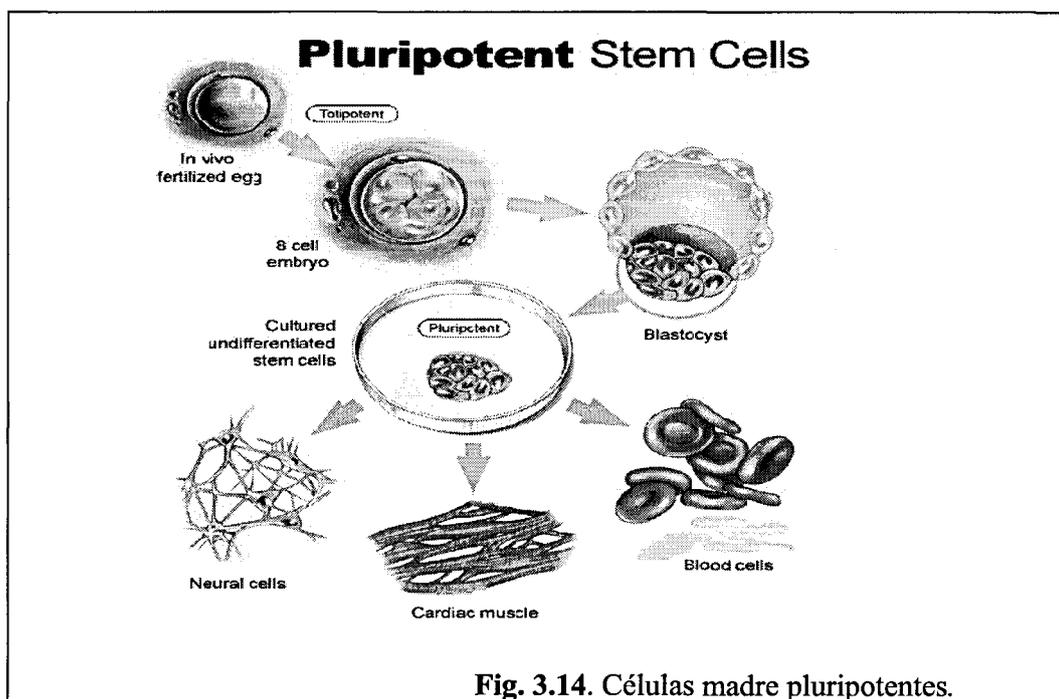


Fig. 3.14. Células madre pluripotentes.

Las células *multipotentes* son células madre capaces de generar varios tipos de células pero sólo las que se encuentran dentro de su línea germinativa de origen. (fig. 3.15).

Las células *unipotentes* son las que generan un tipo de célula específico.

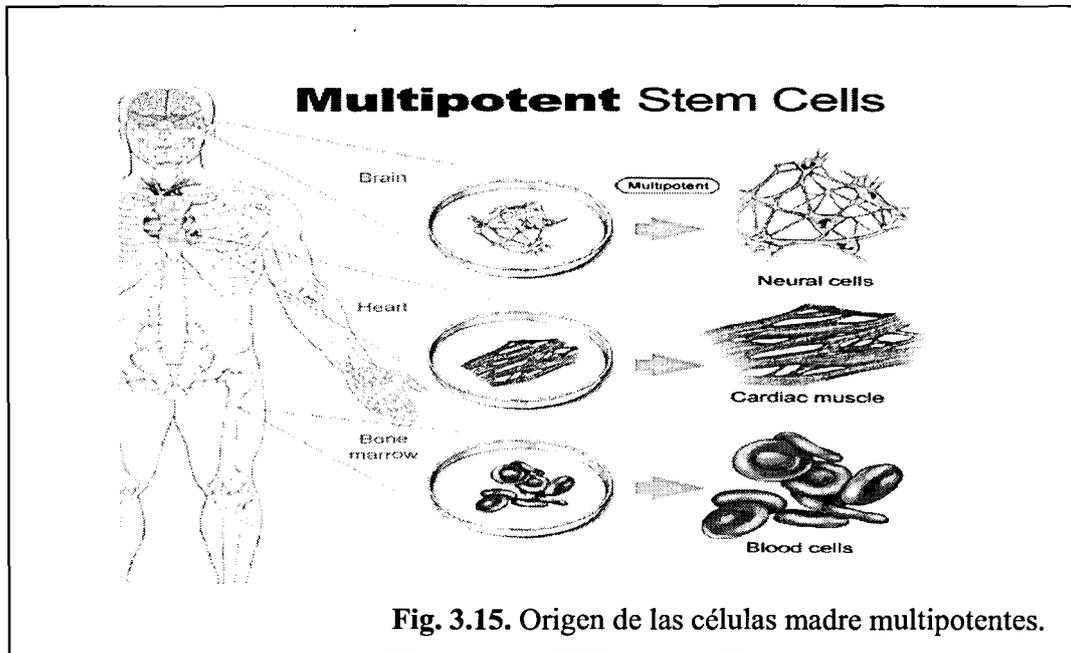


Fig. 3.15. Origen de las células madre multipotentes.

Clasificar a las células madre atendiendo a su plasticidad es una tarea no exenta de problemas. Como he apuntado en páginas anteriores, una controversia que se ha generado dentro del campo de controversias de las células madre hace referencia justamente a la potencialidad de las *asc*. Células que tradicionalmente, se habían considerado multipotentes. Diferentes investigaciones parecen haber probado lo contrario. Es decir, que las *asc* tienen la misma potencialidad que las *esc* siendo ambas pluripotentes.

En esta tesis doctoral y, debido a que la plasticidad de las *asc* aún es controvertida por diferentes estudios encontrados, me he decantado por seguir una clasificación atendiendo a su origen. Asimismo, me apoyo en el criterio establecido por diferentes investigadores para definir a una célula madre pluripotente y que son problemáticos a la hora de aplicarlos a las *asc* (Cavallieri & Schöler, 2007). Estas propiedades son las que siguen:

- **Autorrenovación:** capacidad para formar nuevas células madre con las mismas e intactas propiedades de potencialidad, proliferación, expansión y diferenciación.

- Diferenciación en progeñe funcional: capacidad para generar una progeñe heterogénea de células madre capaz de diversificarse y especializarse progresivamente.
- Control homeostático: habilidad para modular y balancear las propiedades anteriores (autorrenovación y diferenciación) acorde a los estímulos del entorno y constreñimientos genéticos.

3.4 Células madre embrionarias.

“Substantial advances in Basic developmental biology are required to direct ES cells efficiently to lineages of human clinical importance (...) Progress in Basic developmental biology is now extremely rapid; human ES cells will link this progress even more closely to the prevention and treatment of human disease”

James Thomson, 1998

Las células madre embrionarias son células pluripotentes derivadas de embriones pre-implantatorios. Las primeras líneas humanas obtenidas y que se cultivaron con éxito fueron obra de James Thomson en 1998. Aunque Evans y Kaufman habían hecho lo mismo en 1981 con ratones y Edwards y Bongso habían hecho un excelente trabajo hasta la fecha, conseguir que estas células proliferaran en cultivo marcó un hito en el campo de las células madre⁸⁴.

James Thomson aisló las células madre de la masa celular interna de un blastocisto (Cuadro 1.) sobrante de fecundaciones in vitro (Thomson, 1998).

⁸⁴ Los embriones de los que se derivaron la mayoría de las líneas de *esc* de Thomson provenían de Israel. En 1994 la derivación de *esc* por parte de Bongso pasó casi desapercibida para la comunidad científica. No fue así para otro especialista en *ivf* (*del inglés in vitro fertilization*). Alan Thomson, quien fue el primero en conseguir un embarazo a partir de embriones congelados, invitó a Bongso a investigar para poder conseguir mantener en cultivo las *esc*. No obstante, su investigación no culminó exitosamente. Por otra parte Ben Reubinoff pidió poder colaborar para ampliar sus conocimientos en el campo de *ivf* y se marchó a Singapur en 1998. Fue él quien descubrió que las *esc* mueren en cultivo si están solas en la placa. El problema no residía en los medios de cultivo sino en la naturaleza social de las células madre. Lo paradójico de la historia es que días antes de que Reubinoff fuera a Singapur con sus primeras células, Thomson mandó su *paper* a *Science*. Estas células fueron derivadas en enero (9 meses antes) por lo que se le otorgó a él el descubrimiento. Reubinoff reaccionaba así “I said, Ok what to do?; I can’t say I was happy, but that’s life, and competition”. (Fox, C. 2007)

Cuatro de las líneas provenían de Israel del laboratorio de Joseph Itskovitz-Eldor que previamente había pedido ayuda a Thomson para sus investigaciones. En 1997 le envió varios embriones de los que se derivaron las 4 líneas (tan sólo 1 más era norteamericana).

Fases del desarrollo embrionario

Día 1: el espermatozoide penetra en el óvulo.

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

Día 6: la mórula evoluciona hasta el estado de blastocisto. El blastocisto está formado por una masa celular externa o trofoblasto (que formará los tejidos de la placenta) y una cavidad llena de líquido o blastocele. Aquí se encuentra una pequeña protuberancia o masa celular interna fuente de las *esc.*

Tercera semana: el embrión pasa al estado de gástrula. La gástrula contiene las tres capas de células germinales, cimientos de todos los tejidos del organismo. Estas capas son el endodermo, mesodermo y ectodermo (fig.3.16)

Cuadro 1. Fases del desarrollo embrionario.

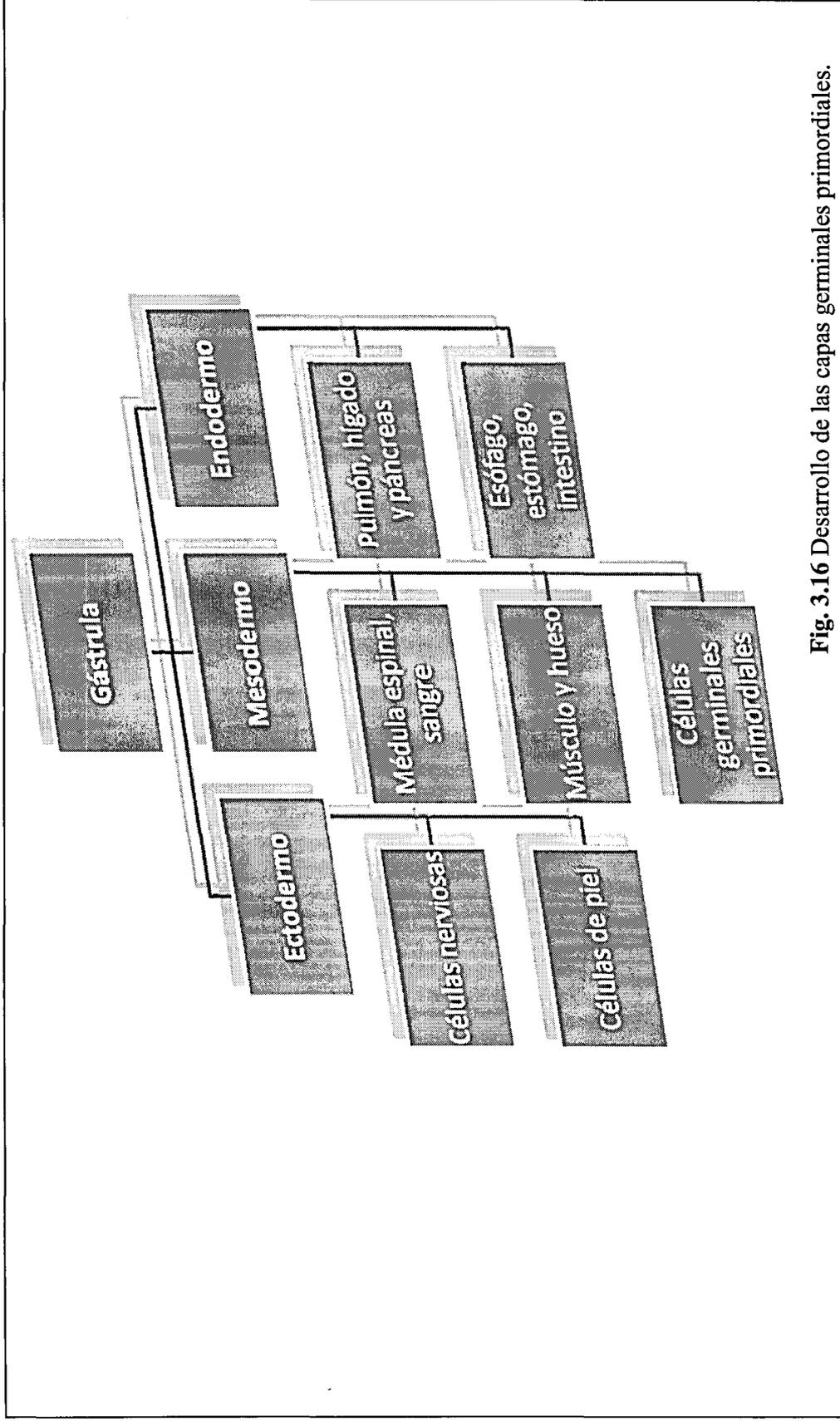


Fig. 3.16 Desarrollo de las capas germinales primordiales.

Thomson mantuvo en cultivo las células madre y posteriormente las inyectó en ratones. Estas células crearon teratomas que contenían células pertenecientes a las tres capas germinales, prueba de la pluripotencialidad de las células. En el artículo publicado en *Science*, Thomson define cuáles son las principales características de tan prometedoras células y sus posibles aplicaciones.

“Human ES cells should offer insights into developmental events that cannot be studied directly in the intact human embryo but have important consequences in clinical areas, including birth defects, infertility, and pregnancy loss. Particularly in the early postimplantation period, knowledge of normal human development is largely restricted to the description of a limited number of sectioned embryos and to analogies drawn from the experimental embryology of other species (...) Human ES will be particularly valuable for the study of the development and function tissues that differ between mice and humans. Screens based on in vitro differentiation of human ES cells to specific lineages could identify gene targets for new drugs, genes that could be used to tissue regeneration therapies, and teratogenic or toxic compounds (...) Elucidating the mechanisms that control differentiation will facilitate the efficient, directed differentiation of ES cells to specific cell types. The standardized production of large, purified populations of euploid human cells such a cardiomyocytes and neurons will provide a potentially limitless source of cells for drug discovery and transplantation therapies⁸⁵”

Las células aisladas de la masa interna del blastocisto pueden, bajo las condiciones apropiadas, proliferar *in vitro*. Pueden ser estimuladas para diferenciarse o bien mantenerse en un estado indiferenciado. No obstante, se desconoce si las células que están en cultivo tienen exactamente las mismas

⁸⁵ Thomson, J. et. al. (1998) “Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts.” *Science*, 282: 1145-1148.

propiedades biológicas que sus homólogas en el blastocisto. Y si serán capaces de generar todas las células del cuerpo adulto en un ser humano⁸⁶.

Otro problema al que se enfrenta la biología de las *sc* hace referencia a la identidad de las células. Una vez que las células se han extraído del blastocisto su preparación para cultivarlas y conservarlas siguen ciertos protocolos que marcan todo este proceso. El problema reside en que estos protocolos no están estandarizados traduciéndose en diferentes preparaciones de células madre embrionarias. Nos encontramos ante un problema clave, puesto que cómo las células son identificadas, aisladas y caracterizadas representan las cuestiones metodológicas en la biología de las células madre. Si no se establece una metodología estándar, la investigación puede llegar a un punto muerto donde experimentos y resultados sean imposibles de verificar por tratarse con líneas celulares que no comparten las mismas características moleculares y funcionales.

Para probar si las células madre derivadas hasta el momento eran homogéneas, la Iniciativa internacional de células madre (*ISCI del inglés International Stem Cell Initiative*) realizó un estudio de 59 de las líneas de *esc* que existen alrededor de los 17 laboratorios en todo el mundo⁸⁷. El objetivo consistía en conocer hasta qué punto podían identificarse estas líneas y ser identificadas como “células madre embrionarias”.

“Despite the opportunity for genetic and environmental influences affecting the phenotype of the hES cell lines isolated by different investigators, few lines have been subjected to in depth analysis, and new isolates are often published without detailed characterization data. As a consequence it is uncertain whether the different isolates of hES cells are indeed very similar, or whether significant differences exist between the various lines⁸⁸”

⁸⁶ Teóricamente sí sería posible puesto que estas células se han inyectado en ratones y han generado teratomas con células de las tres capas germinales. Obviamente, la prueba definitiva (inyectarlas en ovocitos humanos desnucleados) es éticamente inadmisibile.

⁸⁷ En la web de ISCI pueden encontrarse todas las iniciativas a las que se está dedicando este grupo. El Banco de Células Madre también ha sido una iniciativa suya a la que están dedicando un gran esfuerzo. Puede encontrarse toda la información en su página web: <http://www.stemcellforum.org/>

⁸⁸ International Stem Cell Initiative, The (2007) “Characterization of human embryonic stem cell lines by the International Stem Cell Initiative” *Nature Biotechnology*, 25(3): 803-816.

Una solución a este problema metodológico al que se enfrenta la investigación consistiría en un trabajo coordinado internacionalmente donde se estableciesen unos protocolos de derivación, identificación y cultivo, desarrollando marcos regulativos que guiasen las actividades de investigación (Knowles, 2004). Y por otra parte, la creación de un Banco Internacional de células madre embrionarias permitiría centralizar el proceso de derivación de las células. Este banco sería doblemente beneficioso. Por un lado, se garantizaría la homogeneidad de las líneas y por otro, el investigador tendría más tiempo para realizar sus investigaciones ahorrándose el proceso de derivación (O' Rourke, P. et al. 2008).

Parece ser no obstante, que aunque los diferentes laboratorios han usado diferentes técnicas de derivación existen características similares en los cultivos de las células madre. A partir de ellos podemos recoger algunas propiedades que tienen en común estas células:

- Antígenos celulares específicos.
- Expresión de la enzima alcalina fosfatasa y alta actividad telomerasa.
- Expresión del gen oct 4⁸⁹.
- Exhiben un cariotipo estable.
- Clonogénicas: una sola célula puede dar lugar a una colonia de otras con las mismas propiedades.
- Al contrario que las células somáticas no requieren un estímulo externo para iniciar la replicación (no pasan por la fase G1 en el ciclo celular).

Todas estas propiedades se mantienen mientras la célula crece indefinidamente. No obstante, se han encontrado indicios de que sus condiciones genéticas podrían variar a lo largo de extensos periodos de cultivo. Así lo indica un estudio aparecido en *Nature Biotechnology* en el 2004. Según el mismo, algunas de

⁸⁹ Este gen codifica un factor de transcripción relacionado con el mantenimiento de la totipotencia en las células embrionarias y germinales. Parece ser que actúa restringiendo el potencial de las mismas para diferenciarse (Niwa, et. Al. 2000)

las líneas de *esc* sufrían un aumento del cromosoma 17q y 12. Esta elongación de cromosomas es una característica de células encontradas en diferentes tipos de cáncer. Todo indica que el aumento del cromosoma 17q proporciona alguna ventaja in vitro inhibiendo la apoptosis o muerte celular. Los cambios genéticos que promueven la autorrenovación a expensas de la diferenciación parece que proporcionan una ventaja selectiva. Sin duda, ante la perspectiva de posibles terapias han de tenerse en cuenta estos cambios deletéreos que parecen sufrir algunas líneas celulares.

“Our observations of chromosomal changes in hES (human embryonic stem cell) suggest that caution is warranted when designing culture conditions, and especially feeder-free conditions, for the cells, in vitro evolution may select for adaptative genetic changes. The occurrence and potential detrimental effects of such karyotypic changes will need to be considered in the development of hES cell-based transplantation therapies⁹⁰”

En el proceso mediante el cual se intenta conseguir una determinada línea celular, unos genes son *silenciados* mientras que otros son *encendidos*. Con ello se buscan proteínas específicas⁹¹ que serán las que distinguirán y otorgarán a la célula sus propiedades únicas. De nuevo aparece un escollo importante: los mecanismos de diferenciación son pobremente entendidos.

En el proceso de diferenciación existen tres métodos diferentes a seguir (Nishikawa, S. et al. 2007). A saber: formación de cuerpos embriones (*eb* del inglés *embryod bodies*), cultivo en capas de células y cultivo en matrices.

El protocolo más popular es la formación del *eb*⁹². Habitualmente para que las *esc* comiencen el proceso de diferenciación se les aplica un inhibidor

⁹⁰ Draper, J. et al. (2004) “Recurrent gain of chromosomes 17q and 12 in cultured human embryonic stem cells.” *Nature biotechnology*, 22: 53-54.

⁹¹ Las proteínas denominadas: factores de transcripción son fundamentales en la determinación de que gen será expresado o reprimido. La importancia del conocimiento de las funciones de la proteína se ve reflejada en la interacción entre las especialidades de la proteómica (estudio de la función de las proteínas) y las células madre. La iniciativa cuenta con el apoyo de HUPO (Human Proteome Organization) y ISSCR (International Society for Stem Cell Research). Ambas han creado Proteome Biology of Stem Cells Initiative (PBSCI).

⁹² Este protocolo de diferenciación fue usado por primera vez para inducir la diferenciación de células cancerígenas embrionarias.

denominado *lif* (del inglés *leukemia inhibitory factor*). Una vez que se retira las células crean una masa desorganizada o *eb*. El *eb* está formado por grupos de estructuras celulares que contienen tejido de las tres capas germinales. La idea básica tras este método es imitar el proceso del desarrollo embrionario. En los otros dos métodos, por el contrario, se induce una diferenciación hacia un número limitado de células. En el protocolo en el que se usan capas celulares normalmente se colocan a las *esc* en una monocapa de células alimentadoras. Si el método elegido es la diferenciación en una matriz, las células son colocadas en matrices bien definidas como el colágeno. Cada método tiene sus ventajas y sus inconvenientes entre los que se encuentra el coste del protocolo, la facilidad o no de inducir un linaje celular, la dificultad técnica, etc.

Para que la investigación se traduzca en terapia es fundamental controlar estos procesos de diferenciación. A menudo, el descontrol en ellos conduce a la creación de teratomas. No obstante, y teniendo en cuenta la dificultad de crear una línea deliberadamente, es posible potenciar algunas líneas celulares mediante factores de crecimiento y de diferenciación pudiendo llegar a seleccionar la línea celular deseada (Lumelsky et al. 2001; Zhang et al. 2001; Kim et al. 2002; Hübner et al. 2003, Geijsen et al. 2004; Soria et al. 2005) Schuldiner por ejemplo, estudia el efecto de ocho factores de crecimiento que conducen a la célula hacia determinadas líneas celulares (Schuldiner et al. 2000). Sobra decir de la necesidad de que esta técnica sea muy depurada, puesto que si una pequeña población de células pluripotentes se mantiene en la selección las posibilidades de generar un teratoma crecen exponencialmente.

Ante todos estos inconvenientes y problemas analizados, ¿cuáles son las posibilidades y límites de la investigación con células madre embrionarias? Un análisis que estudie sus aplicaciones y límites reales me será de gran ayuda a la hora enfrentarme en la tesis a los diferentes detractores de la investigación. Así como, ante los que con demasiado optimismo anuncian las terapias de forma inminente confundiendo y ocultando la situación de la misma.

3.4.1 Posibilidades de la utilización de las células madre embrionarias.

Entre sus puntos a favor nos encontramos con que estas células son pluripotentes y son capaces de mantenerse en un estado indiferenciado durante periodos indefinidos de cultivo (Thomson et al, 1998; Amit et al. 2000) Que estas células sean capaces de generar otras como ellas (proceso conocido como autorrenovación) son garantía de que en un futuro podrían convertirse en una fuente ilimitada de trasplantes y generación de tejidos. Investigaciones con células madre embrionarias de ratón han mostrado cómo han creado islotes pancreáticos (Lumelsky et a. 2001), precursores neurales (Zhang et al. 2001), neuronas (Kim et al. 2002), e incluso ovocitos (Hübner et al. 2003) por citar algunos ejemplos.

Todos estos resultados remiten a posibles aplicaciones prácticas, Hacer una distinción en la práctica entre ciencia básica y aplicada es harto compleja. En el campo de las células madre esta afirmación es fácilmente verificable puesto que cualquier avance en la biología básica tendrá consecuencias en su parte aplicada. No obstante, que no podamos diferenciar estas dos esferas de ciencia básica y aplicada en la práctica, no significa que no podamos establecer una frontera teórica. En mi opinión, establecer esta línea esclarece y facilita el análisis de la controversia de las células madre. Puesto que, a menudo, algunos argumentos basados en los problemas de la aplicación práctica de las *esc* reclaman que se abandone la investigación sin tener en cuenta los beneficios de la misma para la ciencia básica, aun si se demostrase la inviabilidad de la terapia con *esc*.

3.4.1.1 Repercusiones de las *esc* para la investigación básica.

Aunque en los debates acerca de las *esc* de los diferentes canales por los que se mueve la controversia hacen hincapié en la aplicación práctica de estas células, la investigación básica puede a su vez verse muy beneficiada por el ingente trabajo que se está haciendo en este campo.

✚ Serán útiles para desenredar las rutas que siguen las moléculas que gobiernan la diferenciación humana siendo posible su estimulación para producir células diferenciadas. Conocer esta transición es de gran interés pues hará posible su estudio en gran

detalle y bajo mejores condiciones de lo que se puede hacer actualmente en vivo. También servirá para poder comparar la función de diferentes genes (Shum et al, 2001; Geijsen et al. 2004)

✚ Generar modelos celulares de enfermedades humanas. Esto permitirá conocer cómo las células responden a los fármacos según su perfil genético.

✚ Una vez conocidos los mecanismos intrínsecos de la diferenciación podrán cultivarse poblaciones de células especializadas que no son fáciles de obtener por otros medios. Tal es el caso del trofoblasto:

“The excitement and controversy surrounding the potential role of human embryonic stem cells in transplantation therapy have often overshadowed their potentially more important use as a Basic research tool for understanding the development and function of human tissues (...) Human ES cells thus provide a tool for studying the differentiation and function of early human trophoblast and could provide a new understanding of some of the earliest differentiation events of human postimplantation development”⁹³

✚ Hacer test de fármacos y productos químicos para su toxicidad y mutagenicidad. Esto es de extrema importancia pues a veces los experimentos con animales pueden conducir a resultados no extrapolables al ser humano⁹⁴. Hay que ser cauto también a la hora de comparar las *esc* humanas con las *esc* de ratón (cuadro 2, tabla 3.7).

⁹³ Xu R. et al. (2002) “BMP4 initiates human embryonic stem cell differentiation to trophoblast.” *Nature biotechnology*; 20:1261-1264.

⁹⁴ Un grupo de investigadores que probaba un anticuerpo llamado TGN1412 cuya función era manipular el sistema inmunitario provocó efectos devastadores en un ensayo clínico británico. Seis de los pacientes se pusieron gravemente enfermos. En los animales en los que había sido probado (monos) no causó ningún daño “It is no clear whether the problem is due to a manufacturing error, contamination or the wrong dosage. It is also possible that the first trial in humans simply shows we are affected by the drug in a way that animals are not” Pearson, H. (2006) “Tragic drug trial spotlights potent molecule.” *News Nature* 17 de marzo. Para obtener más información así como la reacción de la compañía TeGenero: Sheridan, C. (2006) “TeGenero fiasco prompts regulatory rethink.” *Nature Biotechnology* ; 24:475-476.

Cuadro. 2. El ratón doméstico (*mus musculus*) como organismo genético modelo.

El ratón ha sido considerado el animal de experimentación por excelencia debido a⁹⁵:

* Tienen un tiempo generacional muy corto, son de tamaño reducido y son muy prolíficos durante todo el año.

* Al ser un mamífero, una gran parte de sus procesos bioquímicos guardan estrechas similitudes con los de la especie humana.

* Hay disponibles una gran variedad de líneas consanguíneas, además de cientos de mutaciones y gran número de reordenaciones cromosómicas. Merece una mención especial el *oncomouse* de Harvard. Fue la Universidad de Harvard a finales de la década de los 80 quien recibió la primera patente sobre la vida de un animal. Harvard Philip creó mediante una alteración genética lo que se conoce como *oncomouse* u oncorratón, un animal susceptible de padecer cáncer puesto que tiene inactivado en todas sus células los genes supresores de tumores.

* Es junto con el hombre, la especie de mamífero mejor estudiada desde el punto de vista genético existiendo una equivalencia entre regiones ortólogas del genoma de ratón y humano.

* Es un genoma susceptible de manipulación genética siendo además, el único organismo que posee sistemas eficientes de cultivo de células pluripotenciales susceptibles de ser modificadas genéticamente.

El ratón cuenta con una historia propia en el campo de la biología y también en el de las células madre⁹⁶. Por todas las características enumeradas anteriormente se ha convertido en el modelo primario usado en embriología. Asimismo, el estudio de las *mesc* (*mouse embryonic stem cell*) ha sido de gran ayuda para el avance del conocimiento de sus homólogas humanas. Aun

⁹⁵ Santos, J.(2004) "Animales transgénicos y knock out para el estudio del cáncer;" en: *Últimas investigaciones en biología: células madre y células embrionarias*. Ministerio de Educación y ciencia.

⁹⁶ Para conocer más acerca del papel desarrollado por el ratón en el campo de las células madre recomiendo el siguiente artículo: Guasch, G. & Fuchs, E. (2005) "Mice in the world of stem cell biology" *Nature Genetics*, 37:1201-1206.

contando con grandes similitudes entre ambas, existen diferencias entre las células madre *mesc* y las de los seres humanos. (Tabla 3.4) (Solter et al. 1999)

	<i>mesc</i>	<i>hesc</i>
Formación de células de trofoblasto	No	Sí
Formación de endodermo así como de una amplio rango de células somáticas	Sí	Sí
Formación de la totalidad del organismo	Sí	No comprobable por consideraciones éticas
Formación, estructura y función de las membranas fetales y la placenta	Difiere del ser humano	Difiere del ratón
Requerimiento de LIF para su expansión	Sí	No

Tabla 3.4 Comparación de *mesc* y *hesc*.

No deberían desestimarse las repercusiones que la investigación de las células madre puede tener para la ciencia básica. Aunque, a menudo sólo se recalquen sus aplicaciones en la práctica, no hay que olvidar que estas sólo serán posibles si existe un trabajo exhaustivo centrado en el conocimiento de la ciencia básica.

3.4.1.2 Repercusiones para la investigación aplicada

Las potencialidad de las *esc* para convertirse en cualquier célula del cuerpo las hace muy apetecibles para la medicina regenerativa. Aun así, hay que mostrar un mínimo de cautela a la hora de asegurar que estas posibles terapias vayan a ser una realidad en un futuro próximo. Ser demasiado optimista a la hora de afirmar cuándo realmente estas curas serán una realidad no es justo ni para los pacientes

susceptibles de ser tratados mediante células madre, ni para muchos investigadores a los que se le somete a la presión de obtener resultados rápidos y fiables.

Por una parte, las promesas que desde sectores se lanzan hacia la sociedad de civil se traducen en grupos de presión para que no se abandone una investigación que puede solucionarles sus graves problemas de salud⁹⁷. Estos grupos de interés son muy útiles a la hora de presionar a los gobiernos para que mantengan o aprueben leyes que permitan la investigación con células madre embrionarias. El papel de la sociedad civil en la gestión de los conocimientos científicos sale a la luz. No obstante, cabe preguntarse si estos grupos de presión son conscientes de las limitaciones que constriñen aún a las posibles aplicaciones de las células madre embrionarias.

En un artículo aparecido en *Nature Neuroscience*⁹⁸, dos investigadores reflexionan acerca de la aplicación de las *esc* en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso. Es un artículo muy interesante pues pone de relieve los problemas a los que se debe enfrentar un científico que está haciendo sus investigaciones en el campo de las células madre. Uno de ellos es la inusitada expectación a la que están sometidas sus investigaciones. Sin duda, un reflejo del ansia porque se traduzcan en terapias. La urgencia a menudo ignora la importancia de la investigación preclínica, esencial no sólo para demostrar la eficacia del tratamiento, sino también para revelar el mecanismo subyacente de cualquier recuperación funcional observada.

“However, the initiation of clinical trials is determined not only by scientific considerations but also by commercially guided decisions of biotechnology companies, and by demands of severely disabled patients and their doctors for novel therapeutic strategies. In these circumstances, it is not always realistic to delay clinical trials until all the details have been worked out in animal models (...) The complexity of the biological problems

⁹⁷ No debemos olvidar que estas posibles terapias en teoría serán capaces de curar enfermedades tan dramáticas como: parálisis, alzheimer, diabetes, etc.

⁹⁸ Björklund A. & Lindvall O. (2000) “Cell replacement therapies for central nervous system disorders.” *Nature Neuroscience*; 3:537-544. Específicamente analizan 4 enfermedades susceptibles de tratamiento con *esc*. Estas son: Parkinson, enfermedad de Huntington, epilepsia y derrame cerebral. En las dos primeras la terapia estaría justificada por la investigación subyacente, así como por el satisfactorio conocimiento biológico. En las dos últimas sería más dudoso puesto que las pruebas no han sido suficientemente confirmadas.

involved should not be underestimated, and progress should be made with great care. We would do well to learn the lesson from the troubled path of the gene therapy field: not to promise too much too early⁹⁹”

No obstante, aunque la manera más segura de proceder sería tasar los riesgos y beneficios de las terapias, la investigación nunca es neutra y la fuerza de la misma pasa por intereses sociales y económicos. No sólo los imperativos científicos son los que determinarán los experimentos clínicos y sus posteriores aplicaciones, no sólo de las células madre embrionarias, sino también de las células madre adultas.

3.4.2 Límites de la investigación con células madre embrionarias.

A lo largo de este capítulo he ido apuntando hacia los desafíos que supone para los científicos un terreno tan vasto como el de las células madre. Los problemas que existen no son poco ni fáciles y no sólo están relacionados con cuestiones científicas sino también éticas.

Una de las bestias negras a los que toda terapia celular o de trasplante tiene que hacerle frente es el rechazo inmunológico. Cuando se practica un trasplante alogénico (proveniente de un donante) los fármacos inmunosupresores juegan un papel vital en el éxito del trasplante. Sin esta inmunosupresión los linfocitos-t y las células *NK* (del inglés *Natural Killer*) reconocen a las moléculas de superficie de las células trasplantadas como foráneas desencadenando un ataque que las destruye. Todo hace pensar que sucederá lo mismo cuando se utilicen células madre. Las soluciones a este problema fluctúan entre: crear bancos con múltiples líneas celulares (iniciativa a la que se están dedicando la ISCI) o crear células madre del propio paciente a tratar.

La creación de Bancos Mundiales de células madre parece del todo razonable. De la misma manera que se regula la donación de órganos podrían regularse los trasplantes de estas células. No obstante, y siguiendo la tónica de toda

⁹⁹ *Ibid.*.cit. 96.

la controversia, el tema no es tan sencillo como parece. Para intentar esclarecerlo tengo de nuevo que mirar hacia la ciencia básica, en este caso la biológica. El complejo HLA (antígeno de leucocitos situado en el brazo corto del cromosoma 6) está formado en su mayoría por genes de histocompatibilidad o de rechazo de trasplantes. Es obvio que a mayor histocompatibilidad con el donante mayor probabilidad de que el trasplante sea un éxito. Por tanto, el Banco Universal de células madre tendría que tener la variedad suficiente de las mismas para que fuesen histocompatibles con el mayor número de personas. No obstante, parece que si actualmente las terapias fuesen posibles no existirían suficientes líneas que cubriesen la variedad de seres humanos. Nos encontramos ante una cuestión de justicia social.

“The situation in the United States is particularly acute. At present there is no publicly available information about the HLA types of the embryonic stem cells lines that are approved for federally funded research in the U.S. However, given the small number of lines and the fact that these stem cells were derived from embryos created by in vitro fertilization for reproductive use, the diversity of HLA types among these lines is probably extremely limited (...) Many patients will not be able to find a match and therefore will face more burdensome therapeutic regimens that are less likely to be successful. Second, some groups of people may be systematically disadvantaged in their ancestral/ethnic group was not well represented in the biological material that was initially used to derive stem cells, since their haplotypes are then less likely to be included in stem cell-based therapies¹⁰⁰”

La segunda opción para evitar el rechazo inmunológico no resulta mucho más halagüeña que la anterior. Me estoy refiriendo a la clonación terapéutica o *scnt* (del inglés *somatic cell nuclear transfer*). La clonación terapéutica (fig. 3.17) es un procedimiento mediante el cual se introduce en un ovocito previamente desnucleado el contenido genético del núcleo de una célula somática del paciente.

¹⁰⁰ Faden, R. et al. (2003) “Considerations of justice in stem cell research and therapy” *Hasting Center Reports*. November- December.

Se forma un embrión somático que contrariamente al embrión gamético es una construcción artificial sin vistas a la reproducción. Es importante establecer una barrera que diferencie, por un lado, la clonación terapéutica cuyo fin es la obtención de células histocompatibles para un paciente y, por otro, la clonación reproductiva cuyo fin es la obtención de un ser humano idéntico genéticamente al donante de las células. Desde diversos grupos de interés se ha intentado mimetizar estas dos técnicas con vistas a demonizar la primera, tema que hago extensivo en el siguiente capítulo.

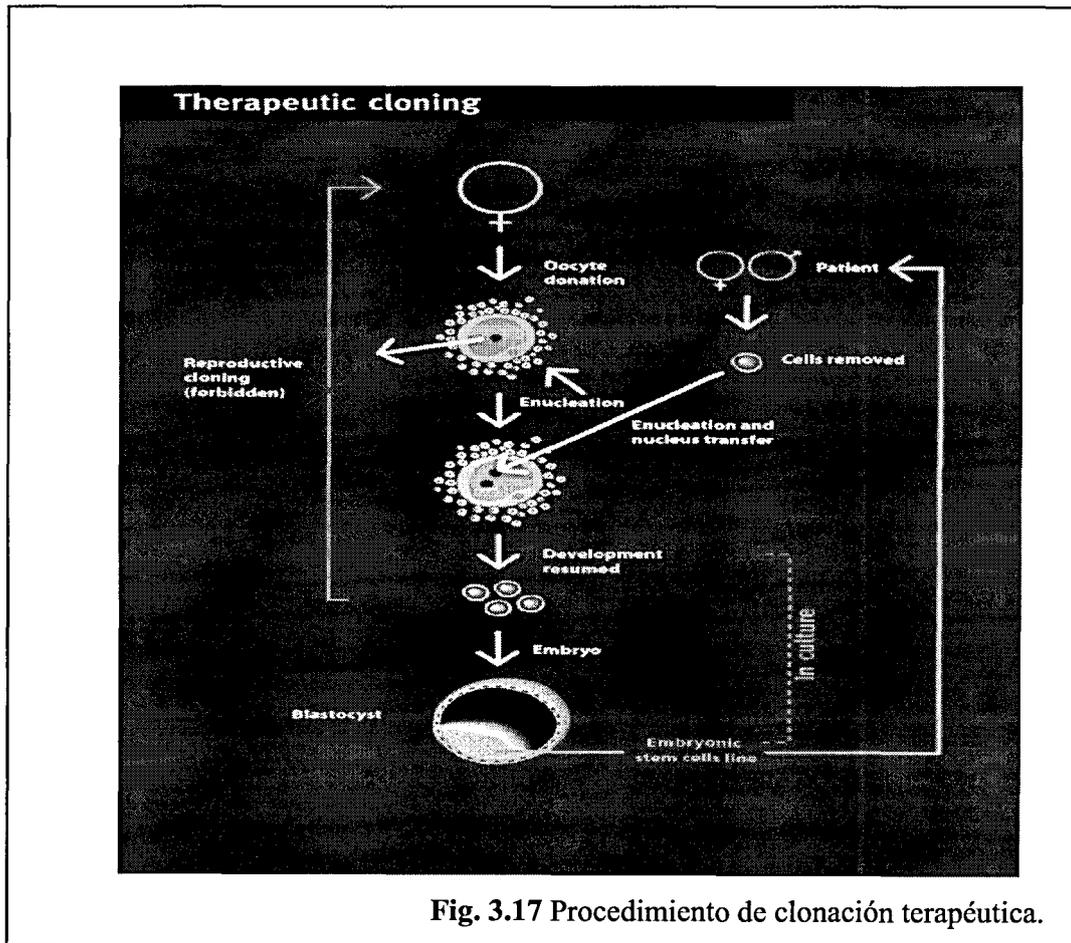


Fig. 3.17 Procedimiento de clonación terapéutica.

Recientemente, ha aparecido una nueva fuente de células madre, o mejor dicho, una nueva forma de crear células madre con características similares a las embrionarias, las iPS (del inglés *induced pluripotent stem cells*) Aunque las trato

con más profundidad en las siguientes páginas, sólo quiero remarcarlas como posibles fuentes autólogas de células madre. Estas células que se consiguen en un ejercicio casi de alquimia sufren un *borrado* de memoria transportándolas a un estado similar al que se encuentran las *esc*. No obstante, y aunque desde algunos sectores se reclama un giro copernicano en la investigación en detrimento de las *esc*, de nuevo hay que recurrir a la prudencia antes de ofrecer razones un tanto precipitadas.

Otro gran problema al que se enfrentan las células pluripotenciales (aquí me refiero también a las *iPS*) es la formación de teratomas en el proceso de la diferenciación. Anteriormente, he remarcado la importancia que en este procedimiento juega estandarizar las condiciones de cultivo y de derivación entre los diferentes laboratorios que experimentan con células madre. Este protocolo (cuadro 3) es vital si los resultados obtenidos en un lugar quieren repetirse en otro laboratorio. No hay que olvidar que si las células no se controlan lo suficiente los resultados experimentales pueden ser muy difíciles de reproducir.

Cuadro. 3 Protocolo para la manipulación con células madre

i) Preparación inicial de las *sc*. Importancia de los alimentadores y factores de crecimiento utilizados. Muchos de los cultivos de *esc* fueron establecidos y mantenidos en cultivos de fibroblastos embrionarios de ratón (MEF) así como también se utilizaron otros suplementos animales como el suero fetal de vaca. Las células derivadas de estos cultivos pueden contener patógenos provenientes de estos soportes animales. Debido a esto, las células derivadas de alimentadores animales serían útiles para la investigación pero en ningún caso para su aplicación práctica. Por tanto, era esencial lograr cultivar estas células en ausencia de factores de crecimiento animales. Varias estrategias fueron utilizadas (Cheon et al, 2005) demostrando que pueden cultivarse en alimentadores provenientes de fibroblastos humanos obtenidos de biopsias de piel, e incluso en ausencia de alimentadores.

ii) Homogeneidad genética de las *sc* a través de la clonación de una célula individual. Gracias a esta técnica se consiguen poblaciones celulares homogéneas genéticamente. Esto es vital para determinar si

una población celular que se ha diferenciado en otra lo ha hecho por auténtica transdiferenciación y no por la existencia de células madre iguales a las recientemente diferenciadas.

iii) Expansión in vitro, preservación y almacenamiento. Tras la expansión las células pueden ser congeladas y preservadas.

iv) Control de los cambios cromosómicos y estructura de las poblaciones celulares para obtener preparaciones útiles. Cuanto más se extiende el periodo de cultivo, más susceptibles son de sufrir anomalías genéticas (Draper et al, 2002)

v) Control de la contaminación microbiana¹⁰¹. Las preparaciones pueden ser contaminadas por virus, bacterias y microplasma. Esto se potencia si estas células son cultivadas en capas alimentadoras procedentes de animales. La presencia de contaminantes puede influir negativamente en los resultados de los experimentos complicando su reproducibilidad.

v) Controlar la heterogeneidad desarrollada en las preparaciones de células madre. La presencia de proteínas o de sustancias químicas en un medio de cultivo puede influenciar en el camino de diferenciación tomado por las células madre. Y es que, aunque se parta de células clonadas y homogéneas y aun suponiendo que no hubieran sufrido ningún cambio cromosómico, los preparados pueden ser heterogéneos en su desarrollo en relación con el porcentaje de células que se encuentran en un estado o en otro. Cuando las células madre comienzan a diferenciarse, usualmente, dan lugar a un tipo especializado de célula madre denominada: “célula progenitora o precursora”. Ésta a su vez puede proliferar a través de la autorrenovación o producir células especializadas. Las señales de diferenciación pueden ser suministradas por proteínas solubles y por células de superficie específicas.

Fuente: *Monitoring stem cell research*¹⁰².

¹⁰¹ Sullivan, S; Cowan, C. A; Eggen, K. (eds) (2007) *Human Embryonic Stem Cells. The Practical Handbook*. Cambridge (Ma), Wiley et al. hacen una descripción fantástica de los procedimientos a seguir para obtener, caracterizar y manipular células madre embrionarias.

¹⁰² Puede descargarse en formato PDF en: <http://www.bioethics.gov>

Todas estas consideraciones deben ser tenidas en cuenta por los diferentes grupos de investigación trabajando en células madre. Dentro de ellos sus integrantes deben compartir no sólo presupuestos epistemológicos, sino también axiológicos. La célula con la que se investiga no sólo debe ser plástica, sino también “ética” (éste tema lo trato en profundidad en el siguiente capítulo). Partiendo de esta asunción podemos diferenciar entre cuatro programas de investigación con células madre¹⁰³:

1. Investigación con células madre adultas
2. Investigación con células madre embrionarias obtenidas a partir de técnicas de fecundación in vitro.
3. Investigación con células madre embrionarias obtenidas por 2 y por técnicas de clonación terapéutica.
4. Investigación con células madre pluripotentes inducidas.

Todos ellos se encuentran en una carrera por conseguir la que promete ser la panacea de la salud del siglo XXI. Hasta qué punto esta elección se ha hecho en base a argumentos racionales neutros será el foco de esta tesis en las páginas que siguen. Mi sospecha es que en ocasiones y tras la máscara de la racionalidad científica se encuentran otros intereses alejados de lo que hasta el momento se ha considerado como epistémico.

¹⁰³ Dificilmente encontraremos grupos de científicos que trabajan simultáneamente en más de uno de ellos. La dificultad y el desconocimiento del campo es tan alto que sólo es posible especializarse en un programa de investigación.

3.5 Células madre adultas

“Not so long ago, it was thought that only embryonic stem cells could regenerate all the cell types in the mammalian body, and that adult stem cells are more restricted in their developmental potential. Recently, however, many researchers have observed (...) transdifferentiating. If true this is enormously important it implies that AS harbour much if not all, of the potential of ES. This would remove the need to collect stem cells from human embryos for clinical purposes, thus overcoming many of the political and ethical barriers to stem- cell therapy.”

Fred Gage

Debido a la problemática ética surgido en torno al origen de las células madre embrionarias, la investigación tanto de ámbito público como privado está potenciando la investigación con *asc*. Esto en sí es beneficioso para el avance de la ciencia, pues se está potenciando una investigación que con toda probabilidad desencadenará en resultados muy útiles para la ciencia en sí y para la medicina. El problema reside cuando se intenta potenciar esta investigación a costa de la que se está realizando con *esc*. Entre los argumentos que defienden esta postura eliminacionista¹⁰⁴ el más habitual es el que sostiene que las *asc* son igual de

¹⁰⁴ Es necesario aclarar que no todos los investigadores que investigan con células madre adultas sostienen una postura que denomino aquí “eliminacionista”. Como iré comentando a lo largo de este capítulo, la investigación con *asc* tiene una larga historia en la biología sobre todo en el estudio de enfermedades del sistema sanguíneo. Al referirme a los eliminacionistas me refiero a aquellos grupos de interés (no sólo de sociedad civil, sino también científicos) que aseguran que debe abandonarse toda investigación con células madre embrionarias al ofrecer las adultas las mismas posibilidades que las anteriores.

pluripotentes que las *esc*. Y es que, si ambas tienen el mismo potencial ¿qué necesidad hay de seguir con una investigación con tantos problemas éticos?

Otra carta que juegan los defensores de la postura eliminacionista es la ausencia de rechazo inmunológico de las células. La idea de la terapia con células madre adultas consiste en curarte a partir de tus propias células madre lo que no ocasionaría ningún rechazo inmune.

Nos encontramos ante otra controversia dentro de la controversia de las células madre: ¿hasta qué punto son igual de plásticas ambas células?, ¿son equivalentes en todas sus propiedades? En mi opinión, esta controversia dentro de la controversia aunque a menudo se escude en datos, publicaciones y argumentos científicos es una elongación de la controversia principal de las células madre que en esta tesis se ha identificado con la destrucción del embrión. A lo largo de este trabajo intentaré mostrar cómo bajo el paraguas de la transdiferenciación se esconden numerosos intereses para cesar la investigación con *esc* y superar el *impass* ético en el que se encuentra la controversia.

La existencia de las células madre adultas no presenta en sí ninguna novedad como sí supuso la derivación de las células madre embrionarias. La investigación con *asc* se había centrado en las células madre hematopoyéticas de la médula ósea para regenerar otras dañadas por enfermedades como la leucemia. La novedad reside en el descubrimiento de células madre en diferentes órganos y en la posibilidad de las mismas para generar otras células, traspasando su línea germinal. Esto último supuso un duro golpe para uno de los dogmas en embriología que sentenciaba que las células adultas sólo podían diferenciarse en otras células pero dentro de su linaje celular.

Algunos investigadores de células madre dudan de si la definición de “célula madre” es la más idónea al intentar definir las características morfológicas y funcionales de las células madre adultas. Especialmente, en tres de las funciones siguientes:

1. Capacidad de replicación: un entendimiento insuficiente de los factores requeridos para la autorrenovación in vivo de muchas células adultas excluyen establecer límites similares in vitro.
2. Clonalidad. Aún se desconoce todas las características de lo que es una línea celular pudiendo contener otras células madre que le sirvan

de soporte. Esto último es muy importante para la derivación de futuras líneas.

3. Potencia. ¿Cuándo una célula es multipotente? ¿Dónde situar un mínimo de líneas derivadas para afirmar que lo es?

Es necesario, de nuevo, un análisis de la biología de las células madre adultas para analizar hasta qué punto puede sostenerse la afirmación de que una célula madre adulta es equivalente a una célula madre embrionaria.

3.5.1 Tipos de células madre adultas.

Como he comentado, no existe una sola célula madre adulta. Al contrario, una gran variedad de ellas son las encargadas de mantener el buen funcionamiento del organismo en los seres humanos. El funcionamiento normal de estas células comporta una renovación celular del órgano en el que se encuentra. A continuación, paso a analizar algunas de las células madre adultas con las que más se han investigado.

3.5.1.1 Células madre hematopoyéticas y mesenquimales.

La médula ósea contiene al menos dos tipos de células madre: las hematopoyéticas y las mesenquimales. Las primeras se utilizan desde hace más de 50 años en trasplantes de médula ósea y pueden aislarse de:

- ❖ Médula ósea
- ❖ Sangre del cordón umbilical
- ❖ Sangre periférica

Las células madre adultas mejor caracterizadas son las células madre hematopoyéticas *hsc* (*del inglés hematopoietic stem cell*). Estas células se definieron por primera vez a raíz del estudio del sistema hematopoyético por sus propiedades biológicas de radioprotección, capacidad de generar progenitores

celulares comprometidos y capacidad de autorrenovación. En 1960 se demostró que una población de células de la médula ósea era capaz de colonizar y curar a un ratón irradiado (Till & McCulloch, 1961). Posteriormente, se probó que eran capaces de reconstruir una médula ósea completa (Till et al, 1964).

Las células madre mesenquimales proceden del estroma de la médula ósea y se aíslan mediante técnicas de aspiración. El estroma es el responsable de producir factores de crecimiento que activan las células de la parte hematopoyética encargada de derivar los glóbulos blancos y rojos que circulan por el torrente sanguíneo.

El cultivo de las células madre adultas se ha visto complicado por la falta de conocimiento de su entorno o nicho (Wilson & Trumpp, 2006) Una prueba de ello es que a pesar de que las *hsc* se derivaron en 1961 se desconocía la forma de mantenerlas en cultivo in vitro. La razón por la que este proceso era ineficiente se debió al desconocimiento del entorno donde se encontraba la célula, a saber, el nicho. El nicho de una célula madre puede ser definido como una estructura espacial en la cual residen las células madre que son inducidas a diferentes estados como autorrenovación, quiescencia o diferenciación.

El nicho o microentorno celular específico de las *hsc* fue definido por primera vez por Schofield. La hipótesis era que el comportamiento de estas células estaba directamente relacionado con las señales que le proporcionaba su microentorno. Poco después se comprobó que el nicho era el responsable del mantenimiento y control de las células madre, no sólo en la médula ósea, sino también de diferentes órganos (Sheffield, R, 1978; Spradling et al. 2001).

“Niche cells provide a sheltering environment that sequesters stem cells from differentiation stimuli, apoptotic stimuli, and other stimuli that would challenge stem cell reserves. The niche also safeguards against excessive stem cell production that could lead to cancer. Stem cells must periodically activate to produce progenitor or transit amplifying (TA) cells that are committed to produce mature cell lineages. Thus, maintaining a balance of stem cell quiescence and activity is a hallmark of a functional niche”¹⁰⁵

¹⁰⁵ Moore K. & Lemischka R.(2006) “Stem cells and their niches.” *Science*, 311: 1880-1885.

El intercambio entre las células madre y sus nichos crea un sistema dinámico que sirve para mantener el órgano sano. Los nichos controlan la población de células madre a través de señales de autorrenovación y diferenciación. Esto último facilita que se mantenga el balance de número de células madre. Pero no todos los nichos desempeñan las mismas funciones. Al contrario, algunos mantienen a las células madre en un estado quiescente¹⁰⁶ y en otros, se estimula a las células a que inicien el ciclo celular.

Conocer las peculiaridades funcionales del nicho para imponer funciones a las células madre se ha convertido en una cuestión prioritaria, no sólo para el diseño de futuras terapias, sino también para conocer porqué las células madre adultas no reparan un órgano cuando está dañado y en otras ocasiones se descontrola iniciando un proceso de creación de células indiferenciadas.

3.5.1.1.1 Potencialidad de las células madre hematopoyéticas y mesenquimales.

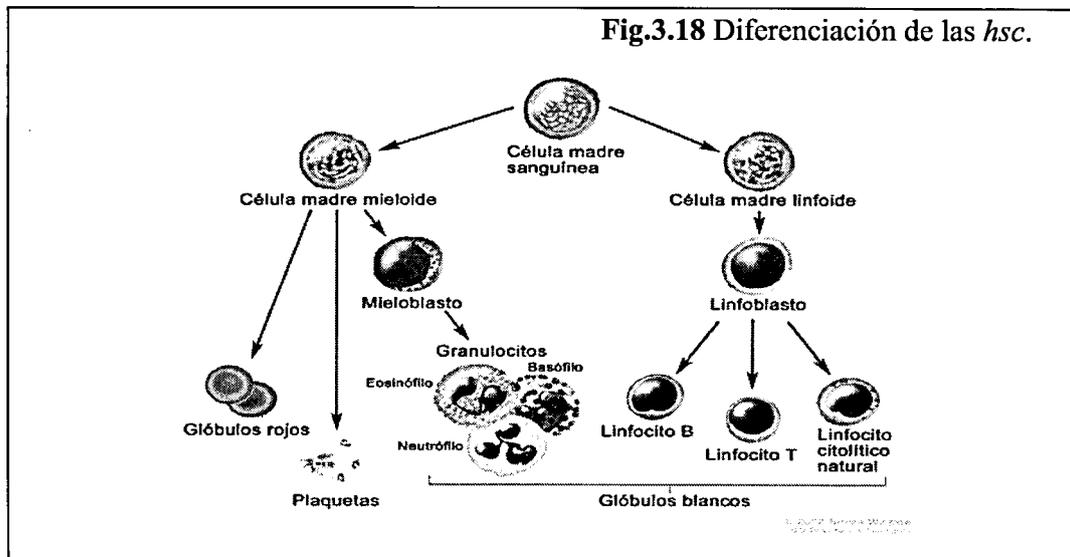
El sistema linfohematopoyético da cuenta de la formación de cientos de millones de células cada día. Estas células pertenecen a diferentes linajes celulares y están conectadas al compartimento de células maduras que a su vez se inserta dentro del de progenitoras comprometidas. Estas últimas, aunque son capaces de multiplicarse eficazmente, tienen restringido su potencial de diferenciación.

“Blood forming tissues is considered to consist of three main compartments. The first, or stem cell compartment, contains cells with extensive proliferative capacity which have the ability

¹⁰⁶ Muchos estudios señalan que la mayoría de las células madre están en un estado quiescente en el que raramente se dividen. Los motivos de que esto sea así no se conocen del todo pero podrían estar relacionados con el control del organismo sobre estas células por su relación con el cáncer. (Moore, K. & Lemischka R. 2006). Por tanto, hay que tener precaución con los suplementos aumentadores de células madre como *Stem Cell Enhance*. Este producto etiquetado de “alimenticio” se comercializa a través de la web <http://www.enhancestemcellsaturally.com> por el módico precio de 59,95\$. Promete un aumento de ¡3 a 4 millones de células madre por dosis en una hora! Este aumento es debido a un alga (*flos-aquae*) que provoca, por un lado el aumento de la renovación de células madre de la médula espinal y por otro, facilita la migración de células madre a diferentes tejidos del cuerpo.

to give rise to new stem cells and to differentiated cells. The second, or early differentiated cell compartment, consists of cells with limited proliferative. These give rise to the cells in a third compartment, consisting of specialized cells such as erythrocytes or polymorphonuclear cells, which are adapted to fulfill specific functional roles¹⁰⁷.”

Bajo condiciones normales el número de células diferenciadas en la sangre permanece constante. Esto indica que la producción de células diferenciadas sanguíneas sigue un control estricto y se lleva a cabo dentro de la línea germinativa de origen (fig. 3.18)



A raíz del trabajo de Thomson y Gearhart una plétora de investigaciones se hicieron dentro del campo de las células madre adultas. Estos trabajos tenían como objetivo mostrar que las células madre adultas eran más plásticas de lo que se pensaba y que podían dar lugar a tejidos de otra línea germinal. Un ejemplo lo constituye el trabajo realizado por Petersen (Petersen et al. 1999) en el que pone de manifiesto cómo células madre de la médula ósea eran capaces de producir hepatocitos y células ovaladas durante la regeneración del hígado de un ratón. Para demostrarlo sometieron a ratones a los que previamente se les había dañado el

¹⁰⁷ Till, J. E; McCulloch E.A.; Siminovitch L. (1964) “A stochastic model of stem cell proliferation, based on the growth of spleen colony-forming cells” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 51 (1): 29-36.

hígado, a transplantes de médula. Los resultados indicaban que las células de la médula ósea contribuían a sanar el hígado mediante la transformación de las mismas en células hepáticas.

“Our data lend credence to the possibility that a cell associated with de BM (*bone marrow*) may act, under certain physio-pathological conditions, as the progenitor of several types of liver cells. The limits and biological importance of these BM-derived cells need to be assessed; the BM-derived cells add to the growing body of evidence suggesting that cells in the adult organism have a remarkable degree of plasticity¹⁰⁸.”

Las células madre mesenquimales *msc* (del inglés *mesenchymal stem cells*) parecían mostrar una plasticidad inusitada, además de la propia, para diferenciarse en: osteoblastos, adipocitos, etc.

“The hMSC described here have the ability to proliferate extensively, and they maintain the ability to differentiate into multiple cell types in vitro, establishing their stem cell nature. Their cultivation and selective differentiation should provide further understanding of this important progenitor of multiple tissue types and the potential of new therapeutic approaches for the restoration of damaged or diseased tissue¹⁰⁹.”

Asimismo, también se publicaron diferentes estudios que mostraban que eran capaces de diferenciarse y regenerar células dañadas por infarto de miocardio (Orlic et al, 2001).

No obstante, la plasticidad no parecía ser una propiedad exclusiva de las *hsc* y de las *msc*, más bien era una propiedad aplicable todas las células madre adultas.

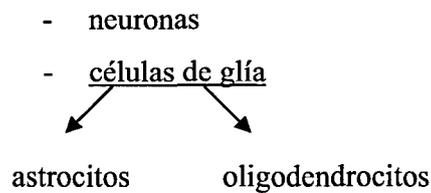
¹⁰⁸ Petersen, B.E. et al. (1999) “Bone marrow as a potencial source of hepatic oval cells.” *Science*, 284: 1168-1170.

¹⁰⁹ Pittenger, M. F. et al. (1999) “Multineage potencial of adult human mesenchymal stem cells.” *Science*, 284: 143-147.

3.5.1.2 Células madre del sistema nervioso

Durante mucho tiempo se aceptó la idea de que las células del sistema nervioso eran células que no se renovaban. Estudios con células madre nerviosas *nsc* (del inglés *neural stem cell*) han demostrado que esto no es cierto.

En el sistema nervioso podemos encontrar los siguientes tipos de células:



Las *nsc*¹¹⁰ son capaces de diferenciarse en ese tipo de células. Asimismo, pueden aislarse, mantenerse in vitro y, en presencia de los factores de crecimiento adecuados, la población puede expandirse.

3.5.1.2.1 Potencialidad de las *nsc*

De la misma manera que sucedió con las *hsc*, diversos estudios han mostrado la potencialidad de las *nsc* (Galli et al. 2000) En uno de ellos se afirma que células madre nerviosas de ratón habían dado lugar a la formación de un pollito quimérico, prueba de la pluripotencialidad de las células y del poder del nicho para dirigir las células según el entorno en el que se encuentren.

“Most of the available data indicate that the progeny produced by nervous system stem cells is limited to neural cell fates. It is, however, possible that the cellular fates generated by adult neural stem cells are restricted because of the limitations imposed on them by the particular environment in which they have been evaluated (...) These data demonstrate that adult and neural stem cells can integrate into the developing chick and mouse embryo, give rise to embryonic cells of various fates, and

¹¹⁰ Estas células fueron descubiertas en 1992 a raíz del estudio de un tumor cerebral por Sam Weiss y Brent Reynolds.

contribute to the generation of tissues and organs of all germ layers¹¹¹”

Otro artículo que causó una gran conmoción en el campo de las células madre fue el escrito por Björson et al. en 1999. En él quedaba patente que las *nsc* aisladas de un cerebro adulto eran capaces de repoblar el sistema hematopoyético de un ratón previamente irradiado. Estas células necesitaban un tiempo extra para producir otras de tipo sanguíneo, indicando que las *nsc* necesitaban de pasos adicionales para comprometerse con su destino.

Tanto el trabajo de Björson como el de Clarke fueron de extrema relevancia puesto ponían de manifiesto cómo las *asc* eran capaces de reactivar programas genéticos inactivos sin necesidad de transferencia nuclear (Dolly) o modificación del genoma. Estas células poseían innatamente la maquinaria adecuada para expresar una potencialidad que hasta el momento era patrimonio exclusivo de las *esc*.

“It has been suggested by studies in various model system that most somatic cell specialization may not involve irreversible genetic changes. The seminal demonstration of conserved genomic totipotentially in adult somatic cells was provided in a study that describes the cloning of an adult ewe. Our work is complementary to these findings and suggests that the reactivation of dormant genetic programs may not require nuclear transfer or experimental modification of the genome. NSCs appear naturally endowed with appropriate machinery required to express an otherwise silent genomic potentially in response to an appropriate pattern of stimulation (...) If they behave similarly to their murine counterparts, human NSCs may provide a renewable, characterized source of cells that could be

¹¹¹ Clarke, D. L. et al. (2000) “Generalized potential of adult neural stem cell.” *Science*, 288: 1660-1663.

used in approaches aimed at hematopoietic reconstitution in various blood diseases and disorders¹¹²,

3.5.1.3 MAPC

Las *MAPC* (del inglés *multipotent adult progenitor cells*) se aislaron en 2001 por Catherine Verfaillie de ratas y ratones. Accidentalmente, cuando estaba seleccionando células mesenquimales, identificó una nueva población de células con características diferentes a las otras. Este tipo de célula proliferaba sin mostrar signos de senescencia, además de pluripotencia. Estas características eran una prueba para afirmar que las *MAPC* podían regenerar los tejidos dañados, tal y como podían hacer las células madre embrionarias.

3.3.1.3.1 Potencialidad de las MAPC

Las células *MAPC* tienden a diferenciarse en células mesenquimales cuando la densidad celular en la que se encuentra aumenta. No se tienen pruebas de que estas células tengan sus homólogas in vivo por lo que son necesarios marcadores que posibiliten su identificación.

Su pluripotencialidad se testó inyectándolas en blastocistos de ratón (Jiang, 2002). Estas células contribuyeron a las tres capas germinales de la misma manera que una *esc*. Esta diferenciación era más acusada si estos animales habían sido previamente irradiados. Los autores no dudaron en nombrar a las *MAPC* mejor célula del año por encima de sus colegas de diferenciación.

“MAPCs hold great promise for the treatment of degenerative or inherited diseases. Similar to ES, allogeneic MAPCs may be used to correct degenerative or congenital diseases. MAPCs differentiate into haematopoietic chimaerism, which should make such an allogeneic cell therapy approach feasible. In contrast to ES, MAPCs can be selected from autologous bone marrow and used undifferentiated or after genetic manipulation in local or

¹¹² Bjorson, C.R.R. et al. (1999) “Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by neural stem cells in vivo.” *Science*, 283: 534-537.

systemic therapies. Furthermore, absence of teratoma formation when undifferentiated MAPCs are infused should allow the use of undifferentiated MAPCs to treat systemic diseases, such as inherited enzyme deficiencies or muscular dystrophy¹¹³”

A todo esto había que añadir la capacidad para proliferar sin disminución de su potencial convirtiéndolas en excelentes candidatas para posibles trasplantes. La ausencia de teratomas era una de las mejores bazas de las *MAPC*.

Los científicos, ante una plasticidad tan inesperada, dieron diferentes explicaciones que justificaran la potencialidad de estas células (Rendom & Watt, 2003).

- ⬇ Desdiferenciación desde un linaje maduro a uno inmaduro.
- ⬇ Transdeterminación: el potencial de la célula madre es redirigido hacia otros diferentes.
- ⬇ Transdiferenciación: mecanismo mediante el cual una célula diferenciada aumenta las características fenotípicas de otra célula.
- ⬇ Los tejidos son heterogéneos. Contienen células madre primitivas o múltiples tipos de células madre diferentes que persisten tras el nacimiento. El potencial de las mismas se expresa cuando interaccionan con el nicho adecuado.
- ⬇ Fusión de las células madre con las del tejido en las que han sido injertadas.

Será esta última explicación la que causará más controversia en la batalla por las células madre.

¹¹³ Jiang et al. (2002) “Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow.” *Nature*, 418: 41-49.

3.5.2 Posibilidades de las *asc*

Las investigaciones con *asc* han mostrado que existen múltiples fuentes de las mismas por el organismo. Así existen *asc* en órganos como el corazón, intestino, páncreas, pulmones, riñones, piel, etc. Conocer los procesos y características de estas células, y cómo los nichos contribuyen a que se dividan o no será determinante para su contribución en futuras terapias regenerativas. No obstante, y en esto no se diferencian de las *esc*, para que este escenario sea posible es necesaria mucha investigación básica.

3.5.2.1 Repercusiones de las *asc* para la investigación básica

El estudio de los mecanismos subyacentes de la biología de las *asc* es de suma importancia para en avance del conocimiento acerca de las células madre. Esta investigación podría ser útil para:

- ↻ Estudio de la diferenciación in vitro de las células en múltiples tejidos celulares facilitando el acceso a eventos moleculares subyacentes.
- ↻ Las *asc* podrían servir como soporte de crecimiento de las células madre embrionarias en cultivo.
- ↻ Podrían servir como moduladoras a la hora de aceptar tejido foráneo, puesto que no causarían rechazo inmunológico.
- ↻ Estudio de los mecanismos celulares intrínsecos (programa genético) o extrínsecos (señales procedentes de otras células), que gobiernan y controlan la biología de estas células.

El dominio del conocimiento básico acerca de cómo se comporta una célula madre adulta, rápidamente se traduciría en terapias y en conocimiento aplicado de las mismas.

3.5.2 Repercusiones de las *asc* para la investigación aplicada

Las células madre adultas tienen a su favor que si se utilizan las del propio paciente no causan rechazo inmunológico, como es el caso de pacientes con leucemia que son tratados con sus propias células madre.

No obstante, dentro de la controversia lo que a menudo hace decantar la balanza hacia la investigación con células madre adultas es que no presentan ningún problema ético¹¹⁴. Tanto si las células que en la terapia son utilizadas son del paciente o proceden de otra persona, esta terapia se considera análoga a un trasplante. Si a esto se le suma la pluripotencialidad con la que parecen contar, los argumentos eliminacionistas en contra de las *esc* cobran más fuerza.

3.5.3 Límites de las células madre adultas

Las células madre adultas tienen límites en sus posibles aplicaciones prácticas. Entre ellos hay que contar con el bajo número de estas células y la dificultad para obtenerlas de algunos órganos. Asimismo, hay que tener en cuenta que si el paciente sufre una enfermedad genética, las células madre adultas de su cuerpo no serán una excepción invalidando la terapia con células autólogas. Si se recurre a células madre de otra persona éstas están sometidas al posible rechazo como ocurre con las *esc*.

No obstante, uno de los mayores límites a los que se enfrentan las células madre adultas es la auténtica potencialidad que poseen para producir células de diferente linaje. Este tema ha creado una controversia que aunque parece independiente, no ha roto el cordón umbilical con la controversia principal acerca de la destrucción del embrión. Esta cuestión será tratada extensamente en el siguiente capítulo de esta tesis. Sólo apuntaré que de ellas y de su clausura depende gran parte de argumentos y posiciones mantenidos por los diversos actores de la controversia de las células madre.

¹¹⁴ Al menos para la mayoría de las personas. Aunque este tema lo trataré más adelante sirva como apunte que esta terapia sería rechazada por motivos morales por miembros de algunas religiones y me refiero a los Testigos de Jehová. Su oposición a la donación de sangre se hace extensiva a la terapia con células madre adultas.

3.6 Células madre cancerígenas

“Tumors may often originate from the transformation of normal stem cells, similiar signaling pathways may regulate self- renewal in stem cells and cancer cells may incluye “cancer stem cells” rare cells with indefinite potential of self- renewal that drive tumorigenesis”

Reya T.

La relación entre las células madre embrionarias y las cancerígenas *csc* (del inglés *cancer stem cell*) quedó patente en la relación que las segundas tuvieron en el descubrimiento de las primeras. Parece ser que ambas células se encuentran más estrechamente relacionadas de lo que en un principio pudo suponerse. Podrían considerarse como dos caras de la misma moneda o como el Dr. Jekyll y Mr Hyde de la biología.

Las primeras células madre cancerígenas se obtuvieron de teratocarcinomas formados en las células germinales. Esto propició que se convirtieran en las primeras células pluripotentes en ser caracterizadas. La malignidad de estas células era una cuestión evidente, pero no así su origen. Varios interrogantes surgieron alrededor de esta incógnita. ¿Era la malignidad de las mismas una consecuencia del cambio genético? Para intentar dar una respuesta se inyectaron estas células en sitios ectópicos en ratones. Efectivamente, todos ellos desarrollaron tumores que contenían células de las tres capas germinales. Esta pluripotencia llevó a los científicos a preguntarse qué pasaría si estas células se inyectaban en un entorno apropiado. Es decir, ya que estas células mostraban características similares a las de un embrión, ¿podría evitarse su malignidad si se inyectaban en su nicho adecuado, el embrión? Los resultados de este experimento son sorprendentes puesto que los ratones fruto del injerto de *csc* en embriones nacieron mostrando que estas células podían comportarse como embrionarias. Hay que señalar, no obstante, que los ratones posteriormente desarrollaron todo tipo de tumores (Gardner, 2006)

Una de las estrategias seguidas en la investigación contra el cáncer se centró en el estudio del cambio genético de las células¹¹⁵. Las células pasaban de ser sanas a cancerígenas debido a una modificación del genoma debida a diferentes causas. La estrategia seguida contó con la búsqueda y captura de los genes mutados para conocer qué características tenían en común.

El cáncer tiene como base la mutación de genes implicados en la proliferación celular¹¹⁶. La mayoría de éstos son los denominados oncogenes¹¹⁷ cuya función consiste en codificar proteínas que estimulan una proliferación celular excesiva. Un ejemplo es el gen *RAS* que codifica la proteína Ras que está estrechamente vinculada con el crecimiento celular. Esto se traduce en que todas las proteínas producidas por los oncogenes dotan a las células cancerosas de vías para proliferar extensivamente evadiendo los controles normales contra la proliferación de los que dispone la célula.

Un cáncer dispone de unas marcas distintivas:

- Autosuficiencia en las señales de crecimiento. Las células normales no proliferan a no ser que sean estimuladas para hacerlo. Las cancerosas, al contrario, son capaces de evadir estas restricciones.

¹¹⁵ Esto no fue siempre así, pues la hipótesis de que el cáncer lo causaban los virus fue mantenida durante un periodo de tiempo. Una buen recorrido de la investigación del cáncer, entre otros temas interesantes, es desarrollado en: Estany, A. & Casacuberta, D. (2003) *¿Eureka? El transcurso de un descubrimiento sobre el cáncer y la genética molecular*, Barcelona, Tusquets Metatemas.

¹¹⁶ Hasta qué punto las células cancerígenas proliferan indefinidamente lo ilustran las células HeLa. Estas células fueron extraídas de un cáncer de cuello de útero de una mujer en 1951, Henrietta Lacks. Sus células fueron cultivadas en el laboratorio de la Universidad de John Hopkins y sirvieron, entre otras cosas, para estudiar el virus de la polio consiguiendo por primera vez una vacuna. Dice María Jesús Santesmases al respecto: “empaquetadas en pequeños tubos apiladas en cajas provistas de espuma plástica, con detalladas instrucciones de uso sobre su alimentación y manejo, los envíos de células HeLa recorren el mundo de los laboratorios de la investigación biomédica. Se trata de células humanas, con intensa capacidad para reproducirse, que permiten investigar sobre leucemia, las causas del cáncer, la síntesis de proteínas, virus, los mecanismos de control genético y efectos desconocidos de fármacos y radiaciones, sin importar que procedían de una mujer negra de clase baja cuya familia seguía trabajando en la planta de tabaco en Virginia mucho después de la abolición de la esclavitud, y que se distribuían sin el consentimiento de los herederos de Lacks, quienes se enteraron del uso que se había hecho de las células de su madre por casualidad” Santesmases, M.J. (2002) “¿Artificio o naturaleza? Experimentos en la historia de la biología.” *Theoria* ; 17: 265-289. En la actualidad las células HeLa continúan proliferando sin signos de senescencia.

¹¹⁷ Los oncogenes son la versión mutada de los proto-oncogenes. Genes normales cuya presencia no es una causa del cáncer pero sí su mutación. Un ejemplo es el proto-oncogén *MYC* que aun siendo un gen normal su forma mutada causa cáncer.

- No responden a las señales anti-crecimiento que mantienen la población celular.
- Evaden la apoptosis o señales de muerte celular. Se sabe que esto es debido a la mutación del gen p53 alterando las principales vías de suicidio celular por DNA dañado.
- Potencial replicativo sin límite debido al mantenimiento de los telómeros¹¹⁸.
- Angiogénesis sostenida mediante la activación de genes que codifican estimuladores de la misma e inhibición de los que la inhiben.
- Invasión de tejido o metástasis, una de las propiedades que hace más letal al cáncer. Las células son capaces de entrar en el torrente sanguíneo y viajar a órganos distantes donde forman otros tumores.

Ahora bien, ¿afectan estas mutaciones a todas las células del cuerpo de la misma manera? Cynthia Fox (Fox, 2007) ilustra el problema de la siguiente manera. Imaginemos que repartimos armas en un asilo de personas mayores. Estas armas en manos de estas personas no serán demasiado peligrosas (damos por supuesto que la gente allí es tranquila y no quiere meterse en problemas). Ahora bien, entre esas personas puede que se encuentre alguien que busca camorra y que está mejor dotado que el resto (imaginemos que sea por salud, es más joven, etc.) El arma en las manos del camorrista será mucho más peligrosa que en la del resto. A donde quiero llegar, es que las mutaciones genéticas son las armas y las personas las células mutadas. Una mutación genética en una célula somática no será tan dañina como lo será en una célula madre adulta (nuestro camorrista de la historia).

¹¹⁸ En 1961 Leonard Hayflick postuló que existe un límite respecto al número de veces que una célula somática puede dividirse cuando ésta se encuentra en condiciones de cultivo. El porqué de que esto sea así puede deberse a la acumulación de daños genéticos que se producen cuando las células se dividen, o bien, podría deberse a los telómeros. Los telómeros son fragmentos no codificantes de DNA unidos a los extremos de los cromosomas. Éstos aseguran que el DNA se duplique correctamente a la vez que se van acortando hasta que ya no son capaces de desarrollar su función interrumpiéndose el proceso de duplicación y precipitando a la célula a una crisis terminal. Fue en 1998 cuando se descubrió que se podía romper la regla de Hayflick. Toda célula posee un gen llamado telomerasa que es capaz de restaurar los telómeros a su longitud inicial. Aunque en la mayoría de células este gen está reprimido otras como las *esc*, *egc* y *csc* lo tienen activo proporcionándoles inmortalidad celular.

La investigación en oncología ha procedido tratando las mutaciones genéticas de la misma manera en todas las células. Todas ellas se han considerado igual de peligrosas y todas ellas con el mismo potencial de sostener y reproducir el cáncer. Es el denominado modelo estocástico (Reya et al. 2001). De hecho las terapias anti-cáncer funcionan de esta manera.

No obstante, las investigaciones con células madre cancerosas parecen indicar que dentro de un cáncer no todas las células tienen el mismo potencial. El cáncer seguiría un modelo jerárquico donde sólo una subpoblación de células son las responsables del inicio y mantenimiento del mismo.

“Based on these recent studies, the paradigm of cancer as a hierarchical disease whose growth is sustained by a rare population of stem cells is re-emerging on a much solid footing since being proposed five decades earlier. These CSCs are self-renewing and retains remnants of normal developmental programs, giving rise to phenotypic and functional tumor heterogeneity. Implicit in this model of cancer development is the notion that CSCs are biologically distinct from other cells in the tumor and are able to initiate and sustain tumor growth in vivo, whereas the bulk cells are not. (...) Much current cancer research still treats tumors as homogeneous collections of cells than can simply be disrupted for biochemistry studies or for gene-expression profiling. Future studies to understand tumorigenic pathways from initiation to metastasis must focus instead on identifying and characterizing the rare cancer-initiating cells, and cancer treatments must be designed to specifically target these CSCs if they are to effectively cure and prevent disease relapse¹¹⁹”

Hasta qué punto la heterogeneidad observada en los tumores responde a un modelo estocástico o jerárquico es fruto de un intenso debate. También la cuestión de si un tumor es sostenido por *csc* (células madre adultas que han sufrido

¹¹⁹ Wang, J. & Dick, J. (2005) “Cancer stem cells: lessons from leukemia” *Trends in Cell Biology*, 15:494-501.

mutaciones) o por células somáticas que anormalmente han adquirido una capacidad insólita de replicación ocupa a diferentes investigadores, no sólo en oncología, sino también en el campo de las células madre¹²⁰.

¹²⁰ La relación entre *csc* y *esc* fue el objeto de 5º encuentro para la investigación con células madre. Rajasekhar, V. K et al. (2008) "The 5th International society for stem cell research (ISSCR) annual meeting. June 2007" *Stem Cells*, 26:292-298.

3.7 Células madre germinales

“Human development biology is in the process of being transformed into a dynamic, experimental discipline with strong relevance to many clinical specialities”

James Thomson

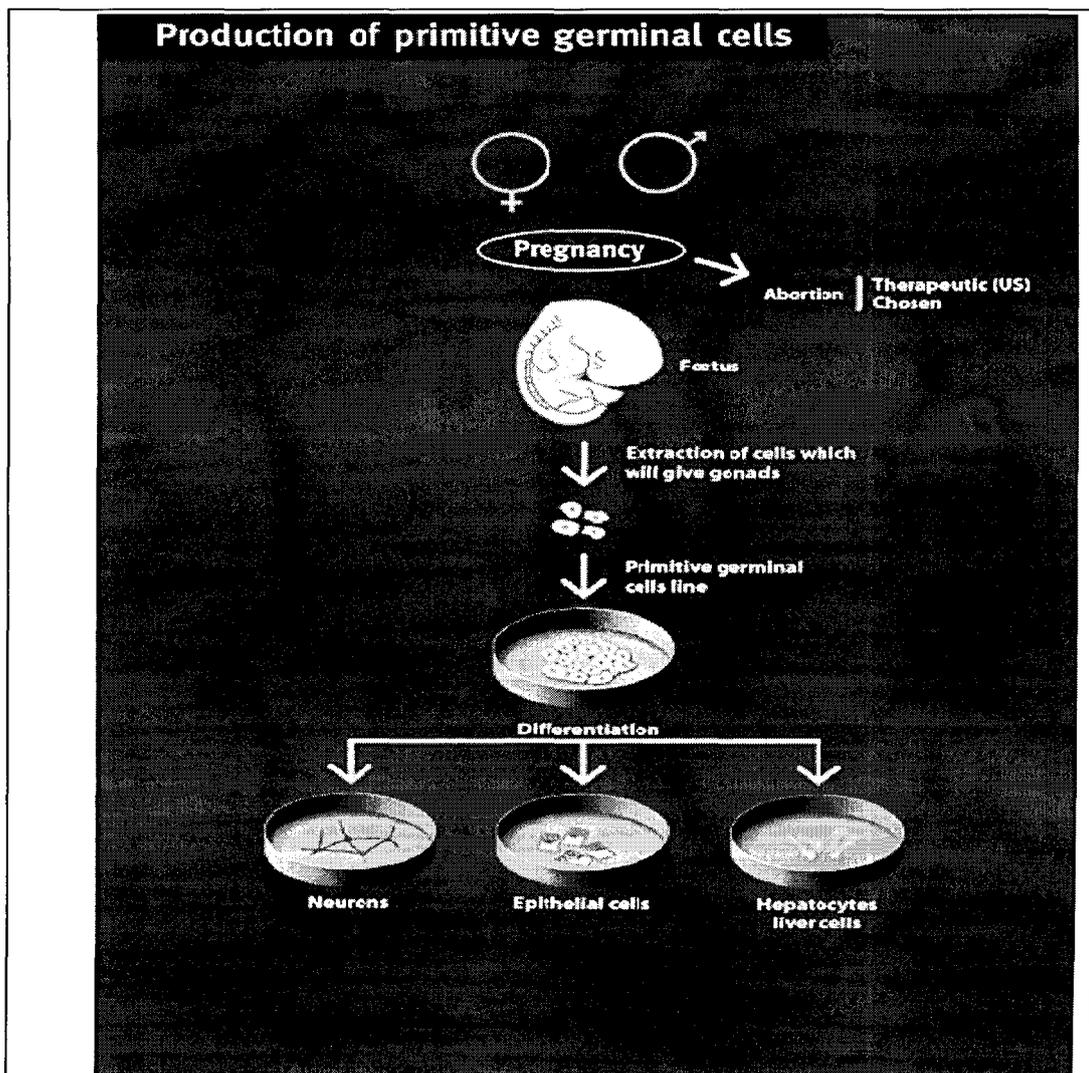


Fig. 3.19 Procedimiento mediante el cual se obtienen las células madre germinales.

Fuente: NIH.

Al mismo tiempo que Thomson aislaba *esc* de blastocistos humanos, John Gearhart de la Universidad John Hopkins conseguía células madre germinales procedentes de tejidos de fetos abortados (Gearhart, 1998). Las *egc* (del inglés *embryonic germinal cells*) comparten muchas de las características de las *esc*. Ambas muestran cariotipos normales, son también pluripotentes, puesto que crecieron *in vitro* durante un tiempo a la vez que formaron espontáneamente agregados que contenían tejidos de las tres capas germinales, así como la formación de teratomas. Esta pluripotencialidad puede demostrarse *in vivo* e *in vitro*.

A su vez varios investigadores han mostrado que las células derivadas de *egc* cuando fueron introducidas en el cerebro de ratas se distribuyeron por el sistema nervioso. De esta forma, ratas paralizadas recuperaron parcialmente la función motora después del trasplante de células humanas. Como ya he comentado, estas células muestran algunas de las propiedades, aunque no todas, de las *esc*. Los marcadores que usualmente se usan para definir su pluripotencia son:

- ✚ Similitud morfológica con *esc* y *egc* de ratón.
- ✚ Que muestren un cariotipo normal después de 10 pasajes de cultivo.
- ✚ Habilidad para diferenciarse en una variedad de tipos celulares.

Las aplicaciones de estas células serán beneficiosas para la investigación básica y aplicación terapéutica:

“Human pluripotent stem cells, with their potencial to differentiate into a wide variety of cell types in culture, would be invaluable for studies of some aspects of human embryogenesis and for transplantation therapies. They may serve to define the culture conditions with differential gene expression necessary for cell-type-specific differentiation and for the isolation of lineage-restricted stem cells that could serve as a source of cells for transplantation. (...) Clearly, these goals warrant investigations

on the isolation, study, and use of human pluripotent stem cells¹²¹”

Las *egc* podrían proporcionar, de la misma manera que las *esc*, un modelo para entender la diferenciación y funcionamiento del tejido humano. Asimismo, podrían ofrecer nuevas estrategias para el descubrimiento de fármacos y nuevas terapias basadas en el trasplante de tejidos que generaran estas células.

Algunos de los problemas asociados a estas células son: su escasez, in vitro dan lugar a *egc*, in vivo pueden generar teratomas y rechazo inmunológico.

En principio, no presentarían ninguna problemática ética siempre y cuándo los abortos para conseguir los fetos no hayan sido provocados deliberadamente.

¹²¹ Shambloott et al.(1998) “Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells.” *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 95: 13726- 13731

3.6 Células madre pluripotentes inducidas: *iPS*

“In a hundred years, the time between 1981 and 2007 will be considered the era of the embryonic stem cell, which supplanted a previous era of pluripotent stem cells isolated from tumours, and gradually gave away to an era of induced pluripotent stem cells generated from differentiated precursors. What, then might an era of induced pluripotent stem cells yield to? Though their applications will be valuable, I propose that the questions induced pluripotent stem cells engender will prove just as important as the cells themselves”.

Thomas Zwaka, 2008.

Un descubrimiento sorprendente que ha supuesto un avance en la biología de las células madre ha sido la consecución de células madre pluripotentes inducidas o *iPS* (del inglés *induced pluripotent stem cell*). La creación de estas células es la suma de la investigación por un lado, de las células madre y por otro, de la investigación en clonación reproductiva. Es decir, con la clonación de animales como Dolly¹²² quedó patente que las células somáticas eran capaces de desprogramarse (Wilmut et al. 1996). Asimismo, la fusión de células madre con otras adultas mostraba que las *esc* transfieren de alguna manera, sus características de pluripotencia. Es decir, tanto las células madre embrionarias como los ovocitos contienen factores que hacen esto posible (Cowan et al, 2005). Este conocimiento previo llevó a los investigadores a pensar en la hipótesis de si estos factores, que

¹²²No hay que olvidar que el trabajo acerca de la transferencia nuclear, tema que se relacionará de una manera muy estrecha con la investigación de células madre, alcanzó la cima de la popularidad en 1996 con el trabajo realizado por Ian Wilmut en el Instituto Roslin. Esos resultados tienen un nombre propio Dolly, la primera oveja clonada a partir de una célula somática de otra oveja

mantenían la pluripotencia en las *esc*, podrían hacer lo mismo si eran introducidos en células somáticas (Takahashi, K. & Yamanaka, 2006).

3.8.1 Abriendo la caja negra de la reprogramación.

En un ejercicio que podría considerarse más propio de alquimistas que de científicos se consiguió reprogramar a un estado pluripotente células somáticas de un ratón. El equipo que lo consiguió introdujo cuatro genes en la célula: *oct 3/4*; *Sox2*; *c-Myc*; *klf4*¹²³ (Takahashi & Yamanaka 2006). La elección de estos genes no fue al azar, sino que fueron elegidos porque todos ellos habían demostrado su función en el mantenimiento de la pluripotencia de las *esc*.

Aunque se consiguió retornar a estas células a un estado pluripotente, el éxito en la derivación fue bastante bajo poniendo de manifiesto que aunque era un auténtico logro, la técnica debía perfeccionarse. Asimismo, surgieron incógnitas acerca del porqué de la baja derivación:

- Podía ser una cuestión de cantidad en relación a los factores aplicados.
- Podía ser por el olvido de algún factor esencial presente en las *esc* y olvidado en las *iPS*.
- El papel jugado por los factores de pluripotencia podía haber sido diferente a lo que se había supuesto.

“However, we still do not know whether the four factors can generate pluripotent cells from human somatic cells. Use of *c-Myc* may not be suitable for clinical applications, and the process may require specific culture environments. Nevertheless, the finding is an important step in controlling

¹²³ Hay que señalar que dos de estos factores están relacionados con el cáncer, específicamente *c-Myc* y *klf4*.

pluripotency, which may eventually allow the creation of pluripotent cells directly from somatic cells of patients¹²⁴”

A partir de este gran logro, el siguiente paso en la reprogramación fue conseguir lo mismo con células humanas. La gesta fue conseguida y por partida doble. Una de ellas debe ser atribuida al equipo de James Thomson de la Universidad de Wisconsin, y otra fue por el mismo equipo que había hecho lo propio con ratones un año antes: el equipo liderado por Yamanaka.

Aunque ambos grupos consiguieron *iPS* ni la fuente, ni la elección de los genes fueron los mismos. El equipo de Thomson utilizó células de piel fetal y células del prepucio de un recién nacido. Los cuatro fantásticos (genes inductores de pluripotencia) fueron: oct4, Sox2, NANOG¹²⁵ y LIN28. Estos genes eran capaces de generar células que parecían indistinguibles de las células madre embrionarias.

“The human iPS cells described here meet the defining criteria that we originally proposed for human ES cells with the notable exception that the iPS cells are not derived from embryos. Similar to human ES cells, human IPS cells should prove useful for studying the development and function of human tissues, for discovering and testing new drugs, and for transplantation therapies based on these cells, with the exception of autoimmune diseases, patient-specific iPS cell lines should be largely eliminate the concern of immune rejection (...) Human ES remain controversial because their derivation involves the destruction of human preimplantation embryos, and iPS cells remove this concern¹²⁶”

El equipo de Yamanaka derivó las *iPS* de la piel de una mujer de 36 años y de tejido conectivo de un hombre de 69 años. Los genes elegidos fueron los mismos

¹²⁴Takahashi, K. & Yamanaka, S. (2006) “Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors” *Cell*, 126: 663-676.

¹²⁵ Curiosamente, en los estudios previos llevados a cabo por el equipo de Yamanaka se desestimó la utilidad de Nanog: un gen que ha sido identificado en los estudios con células madre embrionarias.

¹²⁶ Yu, J. et al. (2007) “Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells” *Science*, 318: 1917-1920.

utilizados en los estudios anteriores realizados con ratones, a saber: oct^{3/4}; Sox2; c-Myc; klf4. Las células eran similares a las *esc* en morfología, proliferación, antígenos de superficie mostrados, expresión genética, actividad telomerasa y pluripotencia. Esto se demostró mediante la diferenciación de las células en las tres capas germinales in vitro y en teratomas (Takahashi et al. 2007). No obstante, y de la misma manera que sucedió con las *iPS* de ratones, la eficiencia en cuanto a la derivación de estas células fue baja. Los motivos podían ser varios:

“From a scientific point of view, however, the low efficiency raises several possibilities. First, the origin of iPS cells may be undifferentiated stem or progenitor cells coexisting in fibroblast culture. Another possibility is that retroviral integration into some specific loci may be required for iPS cell induction. Finally, minor genetic alterations, which could not be detected by karyotype analyses, or epigenetic alterations are required for iPS cell induction¹²⁷”

Parece que los días de la investigación con células madre embrionarias están contados. Ahora bien, ante afirmaciones vertidas como las de Jose Cibelli donde pone de manifiesto que “la gente preocupada en la ética tendrá que preocuparse por otras cosas” (en relación con el abandono de las *esc*) sería necesaria una cuarentena para el optimismo de los que creen que las *iPS* sustituirán a las *esc*. Lo mismo se dijo de las *asc* y de su pluripotencia, y el tiempo ha pasado y aún las células madre adultas no han demostrado que son equivalente a las células madre embrionarias.

3.6.2 Células madre sin embriones. Posibilidades de las *iPS*.

Uno de los problemas principales a resolver por los científicos que trabajan con *iPS* es encontrar vectores que no sean virales para la introducción de los genes. Y es que, estos vectores al reactivarse pueden transformar a las células tratadas en

¹²⁷ Takahasi, K. et al. (2007) “Induction of pluripotency stem cells from adult human fibroblasts by defined factors” *Cell*, 131: 1-12.

cancerosas¹²⁸. El que exista en el cóctel de genes algunos relacionados con el cáncer (como es el caso de c-Myc) es un dato si más no inquietante, aunque ya se conocía la relación de este proto-oncogén (c-myc) con las células madre embrionarias (Nelly & Ricino, 2000; Ramalho- Santos et al 2002). Conscientes de este problema el equipo de Yamanaka derivó células madre pluripotentes sin c-Myc de fibroblastos de ratón y de seres humanos (Nakagawa, et al. 2008). No obstante, sin este proto-oncogén la eficiencia de la generación de *iPS* desciende substancialmente. Asimismo, en el último encuentro celebrado en Philadelphia de la *International Society for Stem Cell Research*, Yamanaka afirmó que los ratones derivados a partir de *iPS* tenían numerosos problemas de salud graves. La mitad de los que fueron derivados¹²⁹ con células *iPS* generadas con c-Myc habían desarrollado diferentes tumores. Pero, y esto es lo más sorprendente, los que procedían de células *iPS* que se habían conseguido sin c-Myc presentaban un índice de mortalidad mucho mayor que la de sus compañeros de laboratorio.

Asimismo, hay que tener en cuenta la baja eficiencia del proceso, sólo el 1% de los fibroblastos adquirieron la pluripotencia. A lo que se le une el desconocimiento acerca de si todas las células somáticas son sensibles de ser reprogramadas o sólo unas elegidas. Así como, la incógnita acerca de si se han dado con los factores adecuados. Y es que, que dos equipos encuentren y utilicen factores y genes diferentes hace sospechar que puedan existir otros muchos para la tarea de dotar a la célula de pluripotencialidad.

Todo esto nos indica que hay que tener prudencia a la hora de señalar a las *iPS* como la panacea que sacará del *impass* científico¹³⁰ y ético en el que actualmente se encuentran las células madre embrionarias. Quizás sea así y se logre reprogramar a placer cualquier célula del cuerpo. Pero aun así tendríamos que

¹²⁸ En un artículo aparecido en *Nature* se aborda esta cuestión y una posible solución para superar este escollo. La solución parecía que la había encontrado PrimeGen una compañía que afirmaba que había resuelto el problema de los vectores gracias a unas moléculas formadas por nanotubos de carbón. Estas moléculas eran capaces de introducir las proteínas codificadas por los genes, incluso habían proteínas de los genes usados por Yamanaka. Aunque al principio las células se comportaban como *esc*, a partir del día 14 pararon de reproducirse sin ninguna explicación aparente. La técnica de los nanotubos no fue acogida de buena manera, puesto que parecía causar más problemas de los que resolvía dejando de nuevo en manos de los vectores virales el transporte de los genes. Cyranoski, D. & Baker, M. (2008) "Stem-cell claim gets cold reception" *Nature*, 452: 132.

¹²⁹ Procedentes de embriones desnucleados e injertados con *iPS*.

¹³⁰ Ante la avalancha de investigadores que se están montando en el carro de las *IPS*, como por ejemplo Ian Wilmut que ha hecho pública su intención de abandonar sus investigaciones en pos de las *iPS*, han surgido opiniones que apuntan al beneficio del trabajo conjunto hecho en el campo de las *esc* y de las *iPS* (Gurdon & Murdoch, 2008).

reflexionar acerca de la postura que sostiene que hay que dejar de investigar con *esc*. Las *iPS* se han convertido en la nueva bandera que sostienen los eliminacionistas y muchos grupos detractores de las *esc* que, como pasara con las *asc*, se apoyan en las investigaciones obviando todos los problemas con lo que cuenta las *iPS*. Y éstos no son pocos ni fáciles. No sólo tendrá que afrontar los que se derivan de su propia tecnología (factores, virus, eficiencia, por citar algunos), sino también tendrán que superar los que pertenecen a las células madre embrionarias (no sólo se hereda lo bueno, sino también lo malo) entre los que se encuentran todos los ya analizados en esta tesis doctoral.

“Therefore, it is premature to assume that iPS cells will replace ESC because of their ability to sidestep moral and ethical issues. The advent of IPS cells should also not overshadow the global effort put forth to maintain surplus embryos for scientific and clinical studies. While much more research is needed, it is likely that iPS cells will not replace but complement ESC research.

Together, these scientific achievements represent a major advance in the field of stem cell research and will aid in the current efforts to generate patient-specific stem cells for a therapeutic intent. Future research will likely focus on elucidating the molecular mechanism necessary for reprogramming and identifying small molecules to trigger such processes in somatic cells. Even so, only human embryos and ESC remain as the biological origin of more than 200 different cell types in the human body¹³¹”

¹³¹ Stojkovic, M. & Phinney, D. Co-editores de la revista *Stem Cells*.