



<https://doi.org/10.5281/zenodo.2580990>

MIGUEL MORENO MUÑOZ
(COORD.)

PERSPECTIVAS EN LA INVESTIGACIÓN
CON CÉLULAS TRONCALES
ASPECTOS CIENTÍFICOS, ÉTICOS, SOCIALES Y LEGALES

GRANADA, 2010

(Pre-print, 28/09/2010): "Introducción y presentación de contribuciones/resultados de investigación (Proy. SEJ-01558, 2007-2010)", en Moreno Muñoz, M. (coord.), *Perspectivas en la investigación con células troncales. Aspectos científicos, éticos, sociales y legales*. Editorial Comares, Granada, nov. 2010: 140-164.

ISBN: 978-84-9836-680-8



SUMARIO

INTRODUCCIÓN	XIII
PRESENTACIÓN	XVII
1. APLICACIONES DE LA TERAPIA CELULAR EN CIRUGÍA DIGESTIVA <i>Tihomir Georgiev Hristov, Jacobo Trébol López, Mariano García-Arranz, Damián García-Olmo</i>	
1.1. Características particulares de la patología digestiva	2
1.2. Beneficios potenciales de las células madre en la patología digestiva .	5
1.3. Experiencias, clínicas y preclínicas, en terapia celular para patología digestiva	9
1.4. Experiencia experimental y clínica de nuestro grupo con los produc- tos derivados de la grasa	14
1.5. Perspectivas de futuro	22
2. INGENIERÍA TISULAR Y MEDICINA REGENERATIVA ESQUE- LÉTICA <i>José Becerra, José A. Andrades, Leonor Santos-Ruiz, Manuel Cifuentes, Pilar M.ª Arrabal, Rick Visser, Silvia Claros, M.ª Aranzazu Díaz-Cuenca, Plácido Zamora y Enrique Guerado</i>	
2.1. Medicina regenerativa y tejido esquelético	31
2.2. Células madre mesenquimales	33
2.3. Biomateriales	35
2.4. Moléculas señalizadoras	37
2.5. Perspectivas futuras	40



3. PERSPECTIVAS EN TERAPIA CELULAR PARA LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS	
<i>Carlos Piñana-Plaza y Adolfo Mínguez-Castellanos</i>	
3.1. Enfermedad de Parkinson	45
a) Estudios en modelos animales	46
b) Estudios clínicos	48
3.2. Otras enfermedades neurológicas	52
3.3. Conclusiones y perspectivas	55
4. PERSPECTIVAS EN EL USO TERAPÉUTICO DE CÉLULAS TRONCALES GENÉTICAMENTE MODIFICADAS: MODELOS CELULARES DE ENFERMEDADES HUMANAS	
<i>Clara Isabel Rodríguez</i>	
4.1. Manipulación genética de células troncales: Recombinación Homóloga	63
4.2. Reprogramación genética: Células con pluripotencia inducida o iPSCs	65
4.3. Modelos celulares (hESC, iPSC) de enfermedades humanas	66
5. INVESTIGACIÓN CON CÉLULAS TRONCALES Y TECNOLOGÍAS DE MEJORA HUMANA: TENDENCIAS EN EL DEBATE ÉTICO Y SOCIAL	
<i>Lydia Feito Grande</i>	
5.1. Introducción: Las posibilidades del ser humano	74
5.2. Puntos clave del debate ético	75
5.3. Tipos de argumentos éticos	75
a) Argumentos contra la alteración de la naturaleza	75
b) Argumentos de prudencia ante las consecuencias	77
5.4. La posibilidad de la mejora	77
5.5. El debate sobre los límites de la mejora	81
a) Los Bioconservadores	81
b) Los Transhumanistas	83
5.6. Las posturas en el debate sobre el estatuto del embrión	85
5.7. Algunas conclusiones	88
6. INCONSISTENCIAS DEL DEBATE ÉTICO SOBRE CÉLULAS TRONCALES EMBRIONARIAS	
<i>Francisco D. Lara Sánchez</i>	
6.1. ¿Existen actualmente soluciones técnicas?	95
6.2. Una solución de compromiso: los embriones sobrantes	97
6.3. La ética del homicidio humanitario	101
6.4. El argumento de la identidad individual	103
6.5. El argumento de la pertenencia a la especie	105
6.6. El argumento de la potencialidad	107
6.7. Solidez argumentativa y sentido común	111



7. PRINCIPIO DE PRECAUCIÓN Y PARTICIPACIÓN CIUDADANA EN LAS CONTROVERSIAS MORALES SOBRE INTERVENCIONES BIOTECNOLÓGICAS EN HUMANOS	
<i>Javier Rodríguez Alcázar</i>	
7.1. Biotecnologías, expertos y legos	119
7.2. Las razones de la participación	121
7.3. Modelos de participación	122
7.4. Los métodos de la participación	125
7.5. Los contenidos de la deliberación: el ejemplo de la SCNT	129
7.6. La SCNT y el principio de precaución	131
7.7. Principio de precaución y participación de los ciudadanos	134
8. TERAPIAS AVANZADAS: TRATAMIENTO MEDIÁTICO Y PREDICTORES DE ACEPTABILIDAD SOCIAL	
<i>Miguel Moreno Muñoz</i>	
8.1. Definiciones	140
8.2. Las terapias avanzadas en los medios	142
2.1. Células troncales	142
2.2. Terapias génicas	143
2.3. Ingeniería tisular	146
8.3. Exaltación mediática y proliferación de ofertas fraudulentas	148
8.4. Gobernanza de la ciencia y factores de aceptabilidad social	151
8.5. Dos modelos en la investigación de actitudes ante el desarrollo científico	155
8.6. Heurística de la cautela y predisposiciones valorativas	156
8.7. Límites para la comunicación estratégica	160
9. EVOLUCIÓN DE LA PERCEPCIÓN PÚBLICA SOBRE EL POTENCIAL DE LA INVESTIGACIÓN CON CÉLULAS TRONCALES	
<i>María José Miranda Suárez</i>	
9.1. Introducción: los estudios de percepción pública de la ciencia y la tecnología	166
9.2. Dinámicas científico-tecnológicas y percepción pública de la investigación en células troncales	169
Dinámica A. La ciencia como conocimiento racional	169
Dinámica B. La ciencia es institución social	170
Dinámica C. La ciencia es praxis	177
Dinámica D. La ciencia es red sistémica	180
9.3. Agencias materiales en los procesos de percepción pública	184

10. RETOS DE LA GENÉTICA HUMANA EN EL SIGLO XXI: TENDENCIAS DE FUTURO	
<i>Hilde Sánchez Morales</i>	
10.1. Percepciones públicas de la genética humana	188
10.2. Los límites a la genética humana: el caso del Diagnóstico genético preimplantacional	191
10.3. Tendencias de futuro	195
10.4. Horizontes básicos de la sociedad genética	205
11. EL MARCO JURÍDICO EUROPEO DE LA INVESTIGACIÓN CON CÉLULAS TRONCALES HUMANAS: DEBATE ACTUAL Y PERSPECTIVAS	
<i>Carlos M. Romeo Casabona</i>	
11.1. Las paradojas	210
11.2. El marco jurídico normativo establecido por el Consejo de Europa sobre el embrión in vitro	211
11.3. Principios rectores para un estatuto jurídico del embrión in vitro según el CDHB	215
11.4. El Derecho europeo comparado: la perspectiva constitucional	218
11.5. La creación de embriones humanos in Vitro para investigación	219
11.6. Células madre de embriones supernumerarios	224
11.7. Células troncales de cordones umbilicales	227
12. CLONACIÓN E INVESTIGACIÓN CON CÉLULAS TRONCALES HUMANAS: DEBATE ÉTICO Y JURÍDICO	
<i>Iñigo de Miguel Beriain</i>	
12.1. Clonación y transferencia de núcleos celulares. ¿Dos ideas diferentes?	233
12.2. La creación de células troncales humanas	235
2.1. Una valoración científica y ética	235
2.2. Los problemas jurídicos asociados a la obtención de células troncales	236
12.3. Clonación: ¿una práctica poco ética	237
3.1. Introducción: las preguntas que suscita la clonación humana ..	237
3.2. La clonación: ¿una técnica asociada a una alta mortalidad ...	238
3.3. Clonación y morbilidad: la posibilidad de una vida trágica ..	239
3.4. Clonación e identidad: el derecho a ser uno mismo	242
3.5. La clonación: una recapitulación final	245
12.4. La clonación frente al paradigma tradicional. Una reflexión sobre el auténtico problema que encierra esta técnica	245
4.1. La oposición del paradigma tradicional a la transferencia de núcleos celulares	246
4.2. Dos definiciones incompatibles de una misma realidad, el embrión humano	247



4.3. El giro copernicano	247
12.5. El Derecho ante la clonación: una prohibición generalizada	248
12.6. Conclusiones	250
13. INICIATIVA ANDALUZA EN TERAPIAS AVANZADAS: DESARROLLO Y PERSPECTIVAS	
<i>Natividad Cuende Melero</i>	
13.1. Antecedentes recientes	254
13.2. La iniciativa andaluza en terapias avanzadas	257
2.1. Misión	259
2.2. Visión	259
2.3. Objetivos	260
13.3. Áreas de trabajo	261
a) Generación del conocimiento	261
b) Difusión del conocimiento	261
c) Aplicación del conocimiento	261
d) Transferencia del conocimiento	262
e) Prospección, financiación y evaluación de la iniciativa	262
13.4. Algunos resultados	263



<https://doi.org/10.5281/zenodo.2580990>

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El protagonismo creciente de la ciencia y la tecnología en la dinámica de las sociedades avanzadas ha convertido a la investigación científica en objeto preferente de escrutinio público. Entre los debates sociales más intensos de las últimas décadas figuran los suscitados por las biotecnologías agroalimentarias —con especial virulencia en el caso de los cultivos transgénicos—, y los referidos a las tecnologías biomédicas de diagnóstico genético, terapia génica y clonación. Casi todos los elementos observados en la evolución de esos debates previos confluyen hoy en el dominio de las terapias avanzadas y, concretamente, en el campo de la investigación con células troncales.

Los trabajos recogidos en este volumen proporcionan una perspectiva amplia y detallada sobre el dominio complejo de la investigación en terapias avanzadas. Específicamente, de casi todos los aspectos de la investigación con células troncales sujetos a debate. En él se recogen los resultados de investigación de varios integrantes del Proyecto de Excelencia SEJ-1558, financiado por la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía, así como las aportaciones de varios ponentes o colaboradores invitados en el curso del Centro Mediterráneo-Universidad de Granada denominado *Perspectivas en la investigación con células troncales: Aspectos científicos, éticos y legales*, y celebrado en Granada, en octubre de 2009.

El contenido de las diferentes contribuciones combina el rigor académico en la presentación de resultados, para mostrar el estado de la cuestión en cada tema, con la exigencia de hacerlo de manera comprensible para un público no especializado, proporcionando cierta perspectiva sobre la evolución del problema y elementos para situarse de manera informada y crítica en el debate actual. El enfoque interdisciplinar queda garantizado por la procedencia institucional y

(Pre-print, 28/09/2010): "Introducción y presentación de contribuciones/resultados de investigación (Proy. SEJ-01558, 2007-2010)", en Moreno Muñoz, M. (coord.), *Perspectivas en la investigación con células troncales. Aspectos científicos, éticos, sociales y legales*. Editorial Comares, Granada, nov. 2010: 140-164.

ISBN: 978-84-9836-680-8

profesional diversa de los autores, la mayoría con una trayectoria dilatada en su terreno (medicina, biología, filosofía, ética, sociología, derecho, etc.). Sólo así parecía posible articular una aproximación coherente a la complejidad de las tecnologías que convergen en el dominio de las terapias avanzadas y de la investigación con células troncales. Resulta más razonable presentar sobre esta base los muchos aspectos en los que el debate ético, social y jurídico también se ha ido desglosando, y en los que no resulta fácil precisar la trayectoria, el estado de la cuestión ni las perspectivas.

Gran parte del trabajo aquí desarrollado responde a una convicción ampliamente compartida: De la investigación científica derivan importantes beneficios para la sociedad, pero su materialización como aplicaciones útiles desde el punto de vista clínico, industrial o económico no es automática; requiere un decidido apoyo social que, en las sociedades avanzadas y democráticamente maduras, implica una previa comprensión crítica de sus beneficios y riesgos. Este criterio subraya la importancia de los procesos que contribuyen a una divulgación científica de calidad y a la transparencia de las instituciones o actores sociales involucrados en el desarrollo científico-tecnológico. Ante todo, extiende las exigencias de participación democrática a cada contexto donde la ciudadanía y demás actores sociales concernidos tienen oportunidad de mejorar su nivel de comprensión de la ciencia y la tecnología, con el objetivo último de tomar parte activa en las decisiones que les conciernen.

Estos objetivos explican la metodología del proyecto. Se trata de aportar elementos suficientes para comprender los detalles, envergadura y alcance de la investigación en terapias avanzadas, a partir de ejemplos en dominios específicos; pero también de identificar los intereses de instituciones y actores muy heterogéneos en su aproximación a la ciencia. Además, se exploran las implicaciones socio-culturales y el desafío que suponen los nuevos avances en medicina regenerativa y terapia celular para categorías antropológicas y conceptos morales muy arraigados. Se aportan resultados de la literatura reciente sobre nuevos modelos que podrían contribuir a una comprensión crítica de la actividad científica y del papel que desempeña la compleja red de actores que la hacen posible. Un último bloque de contenidos muestra hasta qué punto el curso variable del debate social condiciona la evolución del marco jurídico, explica la heterogeneidad del derecho comparado y arroja incertidumbre sobre cualquier análisis prospectivo. También se recogen experiencias donde la complejidad de las decisiones políticas, presupuestarias e institucionales implicadas no ha sido obstáculo para permitir la puesta en marcha de una potente infraestructura de investigación en terapias avanzadas.

La comunicación científica y el tratamiento que reciben en los medios las noticias sobre investigación con células troncales, terapia celular, terapia génica



e ingeniería tisular son asimismo objeto de estudio. Proporcionan un flujo continuo de titulares que, en más ocasiones de las deseables, contribuyen a suscitar expectativas irresponsablemente alejadas de la realidad, y fácilmente instrumentalizables por agentes con ánimo de lucro. Se entiende así la importancia de contribuir con cuantos elementos sea posible a un debate amplio, bien informado y plural. Los beneficios potenciales de la investigación con células madre pueden tardar años en materializarse, consumiendo en el proceso ingentes recursos por los que otros actores con intereses diversos compiten. Las decisiones sobre objetivos y líneas de trabajo a priorizar resultan con frecuencia polémicas, incluso cuando existen mecanismos de participación social en el proceso deliberativo que las precede.

La comprensión, aceptación y respaldo público a la ciencia no son hoy un mero objetivo retórico, sino un factor crucial en las políticas de ciencia y tecnología y un desafío para las estrategias de comunicación social. Las dificultades para contribuir a una comprensión crítica de la ciencia en dominios tecnológicos tan amplios y complejos como el de las terapias avanzadas son obvias, si tenemos en cuenta que cada línea de investigación ha seguido un curso propio en el debate social y sustenta percepciones públicas muy heterogéneas. Por otra parte, los niveles de alfabetización científica desde los que el público se aproxima son notablemente bajos y la percepción pública de riesgos asociados puede verse condicionada por elementos que fácilmente resultan distorsionados en los cauces de divulgación habituales.



PRESENTACIÓN DE LAS DIVERSAS CONTRIBUCIONES

Las contribuciones de este volumen se distribuyen en tres bloques: Aspectos científico-técnicos (incluyendo posibles aplicaciones clínicas y perspectivas de futuro), aspectos ético-sociales y aspectos legales e institucionales.

Aspectos científico-técnicos

Para el lector no especializado, el interés de esta primera parte está en facilitar una buena aproximación a la complejidad de los procesos mediante los cuales se consigue que las células madre adquieran el tipo de propiedades que las hacen útiles para cada finalidad terapéutica. Su lectura permite comprender la envergadura del desafío que supone la medicina regenerativa y las terapias avanzadas como nuevo contexto de investigación para estrategias terapéuticas innovadoras. La repoblación de órganos dañados con células diferenciadas, p.ej., continúa en su mayor parte limitada a observaciones *in vitro* en condiciones controladas. Se requiere aún mucha investigación para comprender mejor aspectos básicos y desarrollar procedimientos eficientes que permitan aislar, cultivar y regular la supervivencia, diferenciación y proliferación *in vitro* e *in vivo* de estas células. Esta es la principal razón que explica por qué las terapias con células troncales no han superado aún la fase de ensayos clínicos. Pero el conocimiento y los resultados conseguidos hasta el momento son significativos.

En los últimos años se han detectado células madre o troncales (SC) en prácticamente todos los órganos adultos y se tienen evidencias de que las SC adultas específicas de órganos muestran una plasticidad mucho mayor de lo imaginado, puesto que aisladas *in vitro* o en modelos experimentales *in vivo* se consigue diferenciarlas en varios tipos de células y tejidos con los que no guardaban relación. Se ha demostrado en animales, p.ej., que las SC de la médula ósea pueden diferenciarse en varios tipos de células no hematopoyéticas, lo cual abre la posibilidad de usar transplantes de células madre mesenquimales para tratar patologías muy diversas.



Las técnicas de transferencia nuclear empleadas con la oveja Dolly (y con ratones, vacas y monos después) demostraron que los núcleos de células totalmente diferenciadas pueden ser reprogramados para que se comporten como totipotenciales. Esto hace posible el empleo de SCs obtenidas de adultos para su empleo (previa diferenciación o no) de forma autóloga, sin riesgo de rechazo.

Por otra parte, la obtención de células madre de potencialidad inducida (iPS) mediante reprogramación de células adultas hasta convertirlas en células embrionarias, permite en teoría prescindir de las SC humanas de origen embrionario (cuyo empleo venía siendo objeto de intenso debate) y obtener múltiples tipos celulares (células hematopoyéticas, miocitos cardíacos y esqueléticos, adipocitos, etc.). Las iPS tienen una capacidad de replicación ilimitada y, tras ser reimplantadas, pueden contribuir a la formación de los nuevos tejidos, por lo que las expectativas sobre su potencial terapéutico son importantes. Esas mismas propiedades explican que los protocolos de investigación en los que se prevé su empleo tengan que cumplir condiciones muy estrictas de seguridad para superar las distintas fases de ensayos clínicos.

La formación de teratomas *in vivo* es una característica distintiva de las SC embrionarias que también poseen las iPS, por lo que su empleo como fuente celular para uso clínico queda severamente limitado. De ahí que en los ensayos clínicos realizados hasta ahora se hayan utilizado SC adultas obtenidas de distintos órganos (células mesenquimales, progenitores endoteliales, derivados hematopoyéticos y células satélites musculares). Junto con los estudios de bioseguridad, han sido los avances en biología molecular y celular (en particular el conocimiento de las señales implicadas en el proceso de diferenciación, la respuesta inmunomoduladora y la producción de angiogénesis) los que han hecho posible que estas investigaciones pasen de la fase experimental a la de ensayos clínicos.

El primer capítulo (*Aplicaciones de la terapia celular en cirugía digestiva*) sistematiza con claridad la complejidad de detalles que subyace a los aspectos comentados. Los autores (T.G. Hristov, J. Trébol López, M. García-Arranz y D. García-Olmo) presentan con rigor el estado de la cuestión en cuanto al potencial clínico de la terapia celular para la cirugía digestiva, donde la complejidad y variedad de procesos implicados suponen un desafío para el abordaje tradicional. Numerosos estudios preclínicos y algunos ya en fase III avalan el potencial de la terapia con células madre para ofrecer tratamientos eficaces y seguros a medio plazo, sobre todo en patología hepática, enfermedad de Crohn y fístulas perianales. Los excelentes resultados del equipo de Damián García-Olmo demuestran la factibilidad y seguridad de la metodología empleada en el implante celular y la producción de biosuturas.

La evolución reciente del marco normativo y el reconocimiento de las células madre como medicamento sin duda anticiparán su disponibilidad segura y controlada en el mercado. En cuanto a las perspectivas de futuro, el grupo de García-Olmo apuesta por las ventajas del empleo de células alogénicas, si con



ellas pudieran obtenerse resultados similares a los conseguidos con las autólogas, para crear bancos de células madre preparadas para su uso clínico y disponer de tipos celulares concretos con total seguridad para el receptor, capaces de integrarse funcionalmente en un organismo adulto. Se habría pasado así de la terapia reparadora a la propiamente regenerativa.

En el cap. 2 (*Ingeniería tisular y medicina regenerativa esquelética*), los autores (José Becerra, J.A. Andrades, L. Santos-Ruiz, M. Cifuentes, P.M. Arrabal, R. Visser, S. Claros, M.^a A. Díaz-Cuenca, P. Zamora y E. Guerado) presentan el potencial de las herramientas básicas de la ingeniería de tejidos (elaboración *ex vivo* de compuestos a partir de células, moléculas bioactivas y materiales biocompatibles) para la medicina regenerativa. La ingeniería tisular constituye otro domino interesante de convergencia de conocimientos y tecnologías procedentes de la biología y la ingeniería. Se recurre a ella cuando la mera administración de células no es suficiente, no es posible o no está aconsejada, para intentar mimetizar *ex vivo* la formación de *constructos* que, una vez devueltos al organismo, puedan inducir la reparación de tejidos lesionados o que perdieron en algún grado su capacidad de reparación natural.

La ingeniería tisular actúa sobre los componentes básicos de un tejido (células, matriz extracelular y moléculas señalizadoras) y sobre los procesos de vascularización. Avances recientes en el control de las propiedades de las células madre y en biomateriales permiten sintetizar nuevos elementos y modificar su superficie, textura o porosidad para hacerlos más receptivos al contacto con las células o los factores de crecimiento, con aplicaciones quirúrgicas especialmente prometedoras en hueso (materiales osteoconductores en defectos, moléculas osteoinductoras). Aunque para su uso clínico se requieren mejoras significativas en las condiciones de efectividad y seguridad, las perspectivas se orientan al desarrollo de métodos estandarizados de cultivo de las células y al escalado industrial de todos los procesos implicados (transporte, almacenaje, criopreservación).

En sentido más amplio, este capítulo ilustra el cambio radical de paradigma que supondría pasar de tecnologías centradas en la sustitución o alivio de los síntomas mediante implantes biocompatibles y mecánicamente estables, a una medicina regenerativa centrada en potenciar la capacidad del organismo para curarse a sí mismo, utilizando células autólogas o heterólogas como elemento fundamental. Numerosos avances en biología del desarrollo y en el conocimiento de las propiedades de las células madre convergen ahora para hacer plausible el viejo sueño de la regeneración de la forma y función de tejidos y órganos lesionados, como ocurre de manera natural en algunos animales. Mientras tanto, el protagonismo corresponde a la biónica (diseño de prótesis y dispositivos electro-mecánicos para lograr la restauración funcional) y a los trasplantes de órganos y tejidos procedentes de donantes vivos o muertos.

En el cap. 3 (*Perspectivas en terapia celular para las enfermedades neurológicas*), Carlos Piñana-Plaza y Adolfo Mínguez-Castellanos presentan con rigor



y detalle el desafío que suponen las enfermedades del sistema nervioso central (SNC), debido a su complejidad estructural y funcional, para la terapia celular. En los casos donde el daño neuronal está relativamente localizado, como en la enfermedad de Parkinson, la investigación inicial orientada al reemplazo de las células dañadas (por la pérdida de neuronas o células gliales) ha dado paso a estudios centrados en la posibilidad de neuroprotección, mediante aporte de células productoras de factores tróficos capaces de ralentizar los procesos neurodegenerativos.

No puede considerarse descartada la terapia celular como herramienta para contrarrestar algunos mecanismos patogénicos o activar procesos regenerativos intrínsecos del SNC, y en esta dirección la investigación con células troncales ha abierto nuevas perspectivas en los últimos años. Pero la complejidad inherente a la estructura y funciones del SNC, constituido por múltiples tipos celulares con fenotipos altamente especializados e interconexiones complejas, donde muchas funciones dependen de la integridad de circuitos muy distribuidos, hacen de la reparación una posibilidad remota, al menos con las metodologías disponibles.

Las perspectivas para los próximos años apuntan a un intenso trabajo experimental previo a su desarrollo clínico. El empleo de células troncales mantiene abiertas varias líneas de investigación sobre la EP, la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lesiones medulares, ictus y epilepsia, entre otras. El objeto preferente de este capítulo son las técnicas de terapia celular que, tras una amplia evaluación experimental, han entrado en la fase de ensayos clínicos. Pero los autores llaman la atención sobre la oferta por parte de algunas instituciones de tratamientos basados en células troncales, sin las suficientes garantías científicas y en contra de estándares éticos elementales, un aspecto que puede comprometer el desarrollo futuro de estas terapias.

En el cap. 4 (*Perspectivas en el uso terapéutico de células troncales genéticamente modificadas: modelos celulares de enfermedades humanas*), Clara Isabel Rodríguez ilustra con varios ejemplos las características de las células madre embrionarias humanas (pluripotencia, proliferación ilimitada, susceptibilidad de las hESCs a ser manipuladas genéticamente) que les confieren un papel esencial en la investigación médica, sobre todo en terapia de transplante. La autorización por parte de la FDA estadounidense del primer ensayo clínico con hESC en pacientes afectados por lesiones medulares ha suscitado notable interés, si bien sus primeras aplicaciones se espera vayan orientadas a generar modelos de enfermedades en los que estudiar los mecanismos de patologías diversas y construir sistemas para probar nuevos fármacos, en un contexto relevante para la fisiología humana.

La manipulación genética de células madre embrionarias para su uso como modelos de enfermedades humanas resulta especialmente importante cuando los modelos murinos no reflejan el fenotipo de la enfermedad humana, o lo hacen vagamente, dadas las diferencias de los sistemas cardiovasculares murino y humano. Estas diferencias entre especies explican por qué los ensayos con ratones

transgénicos deben ser complementados con modelos humanos *in vitro*. El empleo de células humanas con pluripotencia inducida (iPS), específicas de paciente (sin riesgo de rechazo inmunológico) y con características similares a las hESC en morfología, proliferación, expresión génica, estatus epigenético de genes pluripotentes y en su potencial de diferenciación tanto *in vitro* como *in vivo*, abre nuevas perspectivas clínicas al permitir modelar de manera fidedigna procesos terapéuticos *in vitro* y ahorrar tiempo en el desarrollo de fármacos. Además, las iPSC pueden ser obtenidas incluso a partir de pacientes con edades avanzadas y para condiciones tan diversas como la enfermedad de Gaucher, enfermedad de Parkinson, Síndrome de Down y diabetes mellitus tipo 1.

Aspectos ético-sociales

Los caps. 5-10 están dedicados a diversos aspectos de la investigación con células troncales, y de otras tecnologías que convergen en el dominio de las terapias avanzadas, como la terapia génica y la ingeniería tisular, que han sido objeto de debate a lo largo de la última década.

En el cap. 5 (*Investigación con células troncales y tecnologías de mejora humana: tendencias en el debate ético y social*), Lydia Feito analiza los interrogantes éticos que han generado mayor preocupación en relación con las tecnologías biomédicas mencionadas. Desde una perspectiva pluralista, bien contextualizada y rica en matices presenta la evolución del debate ético sobre la posibilidad de intervenciones que modifiquen radicalmente la naturaleza humana, las dificultades para concretar las exigencias de respeto a la dignidad de las personas en numerosos contextos de investigación y nuevas formas de discriminación que pueden comprometer exigencias básicas de equidad y justicia social.

Asimismo, la autora plantea los problemas derivados del recurso a las tecnologías biomédicas en el contexto específico del debate sobre la mejora humana. Reflexiona sobre los riesgos implicados en la adopción de decisiones racionales sobre el tipo de seres humanos que existirán en el futuro y las dificultades para justificar decisiones prudentes en contextos de incertidumbre, donde las consecuencias para las generaciones futuras son difícilmente previsibles. Los puntos clave del debate ético sobre la investigación con células madre y las posibilidades de la mejora se abordan desde un análisis donde las posiciones, argumentos, premisas y valores en conflicto quedan bien reflejados. El resultado es una aproximación clarificadora a un dominio de debates muy complejo, donde lo habitual venían siendo esquemas muy rígidos sobre las exigencias derivadas de una apelación a la dignidad humana en abstracto, la reiteración hasta la saciedad de argumentos éticos lastrados por concepciones naturalistas o consecuencialistas inamovibles, y la confrontación ideológica irreconciliable, como ilustran las divergencias entre bioconservadores y transhumanistas o los debates sobre el estatus del embrión.

En el cap. 6 (*Inconsistencias del debate ético sobre células troncales embrio-*

narias), Francisco Lara analiza en profundidad la controversia ética en torno el empleo de células troncales humanas de origen embrionario. Entre otros aspectos, destaca la dificultad para eludir la cuestión por las limitaciones de las alternativas disponibles, incluido el recurso a embriones sobrantes de los tratamientos de reproducción asistida o a la reprogramación de células somáticas para obtener otras con propiedades similares a las embrionarias. Se presentan con detalle las dificultades para sustentar la convicción de que los embriones poseen el mismo estatus moral que los seres humanos adultos y la posición de quienes consideran que el embrión como tal carece de cualquier relevancia moral. En lugar de limitarse a una mera exposición académica de la controversia y su evolución, el autor aporta elementos para una propuesta ética coherente, plausible y útil a efectos de lograr cierto progreso en un debate tan complejo. El lector no especializado encontrará razones para descartar argumentos que sólo enmarañan la polémica o introducen arbitrariedad, ejemplos bien seleccionados para ilustrar la fuerza de ciertas intuiciones morales y un análisis sutil de los conceptos y valores en conflicto.

En el cap. 7 (*Principio de precaución y participación ciudadana en las controversias morales sobre intervenciones biotecnológicas en humanos*), Javier Rodríguez muestra las dificultades para arbitrar procedimientos de participación activa de los ciudadanos en los debates sobre las intervenciones biotecnológicas en humanos. Las exigencias de transparencia y participación ciudadana en la toma de decisiones sobre ciencia y tecnología resultan más apremiantes en sociedades complejas y tecnologizadas, donde la dinámica política cada vez depende más de cuestiones científico-técnicas. Esta complejidad dificulta la participación ciudadana, pero no justifica dejar sólo en manos de científicos, ingenieros o expertos en general el protagonismo en los procesos de deliberación orientados a regular la investigación, el desarrollo y las aplicaciones de tecnologías de gran impacto económico, social y cultural.

Las técnicas de transferencia nuclear de células somáticas (SCNT) sirven de ejemplo para cuestionar el modelo del *déficit cognitivo* e identificar los modelos preferibles de participación. El autor sugiere centrar la deliberación en cuestiones como la elección de la interpretación más adecuada, para cada caso, del principio de precaución y la determinación de los estándares de prueba. Un desafío considerable, si tenemos en cuenta la desafección creciente de los ciudadanos hacia los mecanismos tradicionales de participación política y las dificultades que hasta los expertos encuentran para mantenerse informados de las novedades en el extenso dominio de las biotecnologías.

Mi contribución en el cap. 8 (*Terapias avanzadas: tratamiento mediático y predictores de aceptabilidad social*), analiza diversos aspectos del tratamiento que reciben en los medios la investigación con células troncales, la terapia génica y la ingeniería tisular. En particular, la relación entre enfoques poco equilibrados de resultados muy preliminares y la oferta de tratamientos costosos, de alto riesgo o fraudulentos. A continuación se analizan resultados de la investigación so-



bre diversos modelos propuestos en los últimos años para explicar los factores de aceptabilidad social (percepción clara de utilidad, adecuación del marco regulador, transparencia, participación y confianza en los mecanismos de supervisión, entre otros) de tecnologías sujetas a debate social, intentando destacar sus ventajas e inconvenientes para el contexto de las terapias avanzadas. Finalmente, destaco ciertas limitaciones para la comunicación estratégica en biomedicina y la importancia de manejar elementos de control imprescindibles para fomentar una aproximación crítica a tecnologías complejas y sujetas a debates específicos.

En el cap. 9 (*Evolución de la percepción pública sobre el potencial de la investigación con células troncales*), María José Miranda analiza la complejidad inherente a los estudios de percepción pública de la ciencia y la tecnología, y su evolución ligada a modelos diferentes de comprensión pública y comunicación social. Destaca su progresiva ampliación, puesto que además de encuestas, indicadores, análisis cuantitativos y cualitativos, incluyen ahora análisis de percepción de la comunidad científica, de los comités asesores, de los medios de comunicación y de foros virtuales. Nociones de ciencia y tecnología diversas se traducen en epistemologías, políticas, procesos de comunicación y percepción pública diferentes. Se presentan así las principales dinámicas de ciencia y tecnología para analizar, en función de ellas, los estudios de percepción pública de la investigación con células troncales.

La autora muestra con detalle en qué sentido la ciencia no es sólo conocimiento (*información* sobre hechos o datos), sino también los procedimientos, los procesos, la naturaleza del conocimiento en función de los temas y de las técnicas aplicadas, así como los valores sociales que en ella se expresan. Surge así un nuevo modo de cultura relativa también a las formas organizacionales de la producción científica y sus interacciones, que pasan a formar parte de los procesos de percepción pública de la ciencia. Estos elementos están muy presentes en la evolución de los criterios con que se han ido desarrollando múltiples instrumentos de percepción pública, sobre todo en los eurobarómetros y en los estudios de la FECYT sobre diversos aspectos de las biotecnologías y la biomedicina. Un factor clave en esta evolución fue la desconfianza respecto a la ética de los principales protagonistas en el desarrollo de la biotecnología y a la estrecha relación entre industria y agencias u organismos gubernamentales. Finalmente, se analizan diversos modelos de difusión científica y los condicionantes derivados del conflicto de intereses entre los valores públicos y los fines empresariales de las corporaciones mediáticas.

En el cap. 10 (*Retos de la genética humana en el siglo XXI: tendencias de futuro*), Hilde Sánchez aporta su experiencia en investigación sociológica y como miembro de la Comisión Nacional de Reproducción Humana para destacar la importancia de los estudios de prospectiva social en el contexto de la revolución biomédica, centrándose en la investigación con células madre y en las técnicas de diagnóstico genético pre-implantatorio, sujetas a intenso debate ético y jurí-

dico. Los estudios de percepción pública, con metodología y objetivos de prospectiva social, adquieren relevancia en contextos democráticos donde las decisiones sobre financiación, desarrollo y aplicación de tecnologías susceptibles de ser utilizadas para fines controvertidos requieren un consenso amplio. Aparte de los eurobarómetros, en España se han realizado otros estudios en los últimos 15 años que pueden aportar elementos de interés para entender cómo se han concretado los límites normativos a la investigación con embriones híbridos, p.ej., en contraste con otros países europeos.

La autora presenta algunas conclusiones sobre los cerca de treinta casos de selección embrionaria con diagnóstico genético preimplantatorio (DGP+HLA) remitidos a la CNRHA entre diciembre de 2006 y 2009, a doce de los cuales se dio informe positivo (en su mayoría, tratamientos para pacientes afectados por betatalasemia mayor y anemia de fanconi). Recoge también los criterios que inspiran los últimos desarrollos de la normativa española y otros problemas relacionados con las funciones no bien definidas de la CNRHA. Por último, aporta resultados comparados de varios estudios Delphi sobre distintas líneas de investigación (diagnóstico genético, terapia génica, farmacogenómica y células madre, entre otras) y los condicionantes económicos, institucionales y políticos de la investigación.

Aspectos jurídicos e institucionales

Los caps. 11-12 están dedicados a la evolución del marco jurídico que regula la investigación con células troncales y las tecnologías asociadas, incluido el funcionamiento de los biobancos. El cap. 13 presenta la compleja infraestructura necesaria para el desarrollo de la investigación en terapias avanzadas con las debidas garantías científicas, éticas y legales en el ámbito de la comunidad autónoma andaluza.

En el cap. 11 (*El marco jurídico europeo de la investigación con células troncales humanas: debate actual y perspectivas*), Carlos Romeo Casabona, uno de los investigadores españoles que más ha contribuido a la adecuación del marco jurídico nacional e internacional que regula hoy la investigación biomédica en el ámbito de la genética y las terapias avanzadas, aporta abundante información de primera mano sobre las dificultades que han desembocado en el complejo panorama normativo actual relacionado con la obtención de células troncales de embriones humanos *in vitro*. Se trata de un proceso caracterizado todavía por la decantación de posiciones institucionales, donde no es fácil adquirir la perspectiva suficiente para bosquejar cómo evolucionará el derecho comparado. Si bien parece constatarse cierta apertura legal a las nuevas líneas de investigación, con independencia de las soluciones concretas adoptadas por los legisladores estatales y los organismos internacionales, todas han encontrado obstáculos considerables. Esto explica que el panorama sea tan heterogéneo. Organismos internacionales y poderes públicos han recurrido a instrumentos jurídicos que en unos

casos han llevado a posiciones drásticas, en otros confusas o contradictorias (incluso a los instrumentos del Derecho Penal, tipificando los delitos correspondientes). Así las cosas, la comunidad científica no encuentra precisamente facilidades para su trabajo.

Hay contextos legislativos que prohíben la utilización de embriones para la investigación, pero sí la permiten con líneas celulares embrionarias importadas. En otros casos se prohíbe la investigación con estas células, pero se establece una moratoria a la aplicación de dicha prohibición. En algún caso se ha permitido la investigación con embriones sobrantes de las técnicas de reproducción asistida (originados antes de cierta fecha), pero se prohíbe con embriones obtenidos después. Y los hay donde se prohíbe destinar fondos públicos a este tipo de investigaciones, pero se acepta que se financien con recursos privados. Dentro de las posiciones legales extremas, unas prohíben cualquier investigación con células embrionarias, sea cual sea su origen, y otras permiten la creación de embriones (clónicos o «gaméticos»), siempre que cada proyecto haya contado con la aprobación de una autoridad independiente. Adquieren así relevancia los elementos que pueden contribuir a mejorar la calidad del debate social, puesto que en muchos casos el legislador se limita a contentar a sectores influyentes de la población (partidos en el gobierno, p.ej.) y, al mismo tiempo, aunque en dirección opuesta, se ve obligado a facilitar a la comunidad científica instrumentos que les permitan investigar con células embrionarias, sean provenientes de embriones excedentarios de las técnicas de reproducción asistida u obtenidas por clonación. Una última parte está dedicada a la regulación de los biobancos y a las implicaciones del RD 1301/2006, de 10 de noviembre, sobre el uso clínico de tejidos y células de origen humano.

En el cap. 12 (*Clonación e investigación con células troncales humanas: debate ético y jurídico*), Íñigo de Miguel ilustra con agudeza el desafío que suponen las técnicas de transferencia de núcleos celulares para los paradigmas éticos tradicionales y la escasa consistencia de muchos argumentos que encontramos repetidos hasta la saciedad en el debate ético y jurídico sobre la investigación con células troncales humanas. Contra lo que pudiera parecer a primera vista, los consensos amplios en el debate ético y jurídico no constituyen siempre una garantía sólida de lucidez. Pueden ser el resultado inevitable de la complejidad de los problemas, de la rápida evolución de las tecnologías implicadas o de circunstancias (sin descartar el agotamiento o la falta de imaginación) que introducen importantes limitaciones en el curso del debate. El acierto del autor está en adoptar una perspectiva amplia en el debate y, al mismo tiempo, sumamente detallada en el análisis de los argumentos y precisa en el manejo de conceptos científicos y filosóficos sujetos a rápida evolución.

Se concluye que, pese al consenso, no hay razones significativas por las que condenar de un modo genérico la clonación, si se quieren aducir para restringir la libertad de investigación. Pero es precisa una distinción conceptual entre técnicas y finalidades para aclarar la polémica que rodea a las diferentes formas de



generar células troncales humanas y al empleo de estas técnicas con el fin de clonar seres humanos. En este sentido, hablar de *clonación terapéutica* en referencia a la transferencia de núcleos celulares no resultaría apropiado. Aunque inicialmente a dicha técnica no se le conocía otra finalidad que la de clonar, ni se imaginaba forma alguna de clonar seres humanos adultos que no la incluyera, el trasplante hoy de núcleos celulares puede tener, al menos, tres finalidades distintas: crear un ser idéntico a otro que ya existe (clonar un ser), crear células troncales similares a otras que ya existen (clonar células) y crear nuevas células troncales distintas de las originales. De esta virtualidad técnica se siguen importantes consecuencias no siempre bien tenidas en cuenta en el debate ético ni en sus concreciones normativas. El autor las desarrolla con maestría.

Por último, en el cap. 13 (*Iniciativa andaluza en terapias avanzadas: desarrollo y perspectivas*), Natividad Cuende, directora ejecutiva de la Iniciativa Andaluza en Terapias Avanzadas, presenta los objetivos, programas e infraestructura que conforman la estrategia integral de investigación en terapias avanzadas promovida por la Junta de Andalucía. Su inicio se remonta a finales del año 2008 y contempla diversas acciones para el periodo 2010-2015. Sin contribuciones como ésta, es difícil imaginar que un ciudadano corriente pueda hacerse una idea cabal de la extraordinaria complejidad institucional, normativa y presupuestaria en que se concreta el apoyo público a la investigación en terapias avanzadas. Con el objetivo de ofrecer las mejores opciones terapéuticas a los ciudadanos, en el marco de un sistema de salud público universal, Andalucía fue pionera en elaborar (entre 2003 y 2007) una legislación que permitía la investigación con células madre de origen embrionario, y cuenta hoy con legislación específica que regula la investigación con técnicas de reprogramación celular. La estrategia en terapias avanzadas se complementa con la creación de una compleja red de infraestructuras y la dotación presupuestaria de los tres programas de investigación que deberían permitir el desarrollo y la traslación a la clínica de los resultados: el programa de Terapia Celular y Medicina Regenerativa, el programa de Genética Clínica y Medicina Genómica, y el programa de Nanomedicina.

Esta iniciativa aprovecha la experiencia de varios grupos de investigación andaluces con contribuciones de carácter nacional e internacional relevantes en ámbitos relacionados con las terapias avanzadas, la genética y las enfermedades raras, consolidados a través de las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa (RETICS) promovidas por el Instituto de Salud Carlos III o en los Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER). El sistema sanitario público andaluz había incorporado en los últimos años opciones terapéuticas o diagnósticas derivadas de esta investigación (diagnóstico genético preimplantatorio y almacenamiento de células procedentes de cordón umbilical para uso alogénico en el Banco de Málaga, entre otras). Pero el esfuerzo presupuestario ha sido más que notable si tenemos en cuenta las diversas convocatorias para financiar proyectos de investigación en estas áreas, la puesta en marcha de programas de formación especí-



ficos, la contratación de grupos de investigación, la creación de una red de salas blancas para la elaboración de medicamentos en investigación de terapias avanzadas bajo normas de correcta fabricación y el inicio de varios ensayos clínicos, entre otras acciones.

La autora detalla los acuerdos alcanzados entre las Consejerías de Salud e Innovación, Ciencia y Empresa con diferentes universidades andaluzas y, en algunos casos, con el CSIC, el ISCIII o empresas de sector farmacéutico para la construcción de centros de investigación monográficos de referencia para los programas de terapia celular y medicina regenerativa (CABIMER, GENYO, BIONAND, etc.). Ha sido preciso contar con los institutos de investigación sanitaria vinculados a los hospitales universitarios andaluces y crear otros de apoyo a la investigación (biobancos de tumores, de ADN, de sangre de cordón umbilical y el de células madre, la plataforma de secuenciación de alto rendimiento del Proyecto Genoma Médico, etc.). Finalmente, se refiere a otros mecanismos instrumentales imprescindibles para facilitar la labor a los investigadores (Oficina de Proyectos Internacionales, Oficina de Transferencia Tecnológica, Programas de formación y retorno de investigadores, etc.). Los resultados comienzan a materializarse ya en ensayos clínicos autorizados o en distintas fases de desarrollo para diversas patologías y en una veintena de proyectos de investigación con células madre embrionarias aprobados por la Comisión Nacional de Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos.

MIGUEL MORENO
Coordinador