



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

La Investigación en Células Madre Embrionarias Humanas y el Estatus Moral del Embrión

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
B I O L O G A
P R E S E N T A
FABIOLA VILLELA CORTÉS

DIRECTORA DE TESIS: DRA. EDNA MARIA SUÁREZ DÍAZ



MÉXICO, D.F.



2005

m 349264



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Fabiola Villela Cortés
FECHA: 24/10/05
FIRMA: [Firma]

ACT. MAURICIO AGUILAR GONZÁLEZ
Jefe de la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Ciencias
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo escrito: La Investigación en Células Madre Embrionarias Humanas y el Estatus Moral del Embrión.

realizado por Villela Cortés Fabiola

con número de cuenta 40009613-5 , quien cubrió los créditos de la carrera de: Biología

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

- Directora de Tesis Propietario Dra. Edna María Suárez Díaz Edna M. Suárez D.
- Propietario Dra. Ana Rosa Barahona Echeverría Ana Barahona
- Propietario M. en C. María Alicia Villela González M. Villela
- Suplente M. en F. Vivette García Deister Vivette G.
- Suplente MC. José Manuel Vidal Gual José Manuel Vidal Gual

Consejo Departamental de Biología

FACULTAD DE CIENCIAS

[Firma]
M. en C. Juan Manuel Rodríguez Chávez



Quiero agradecer a todos aquellos que de una u otra forma estuvieron involucrados.

A mi familia, especialmente a mis padres, a mis hermanas, a los que están y por los que ya no están.

A mis amigos, los que se encuentran cerca y a los que están lejos, desde los más antiguos hasta los más recientes, por que se que cuento con ustedes.

A todos a los que quiero y en quienes confío.

A todos y cada uno de mis maestros, por que de todos he aprendido algo, bueno y malo.

Por que mi mejor forma de agradecerles es dedicarles este trabajo, se los dedico con mucho cariño

Índice.	
Introducción.	1
Capítulo uno: Células Madre.	
1.1 Breve revisión histórica.	6
1.2 Células Madre o <i>stem cells</i> .	14
1.3 Clasificación de las células madre.	20
a. Células adultas.	20
i. células de cordón umbilical.	22
ii. Células de pulpa de diente de recién nacido y células de líquido amniótico.	22
iii. Células hematopoyéticas.	23
b. Células embrionarias.	24
1.4 Células madre embrionarias humanas (CMEH).	25
a. Obtención de CMEH mediante fertilización <i>in vitro</i> con transferencia de embriones (FIV/TE) y Criopreservación.	31
b. Clonación terapéutica.	41
Capítulo dos: El Estatus del embrión.	
2.1 El estatus moral del embrión.	44
2.2 Otras discusiones éticas ligadas al estatus de los embriones.	
a. Aborto.	53
b. Embriones olvidados.	57
c. Clonación terapéutica o transferencia nuclear.	60
Capítulo tres: Posturas éticas relacionadas con el uso de CMEH como terapia celular.	
3.1 Argumentos a favor de la investigación en CMEH.	71
3.2 Los argumentos en contra de la investigación en CMEH.	81
Capítulo cuatro: Conclusiones.	92
Bibliografía	97



"Scientific observation and philosophical and theological reflection can illuminate the question: when does the human person come into existence? But they can not answer it" (Warnock report, 1984)

Introducción.

Recientemente en el campo de la genética y la biomedicina se ha desarrollado la denominada terapia celular. Esta nueva terapia pretende transplantar cultivos celulares puros de células cardíacas, pancreáticas, de médula ósea y neuronas para tratar y posiblemente curar cardiopatías, diabetes, lesiones de médula y disfunciones cerebrales.

Durante los últimos años, las células madre, troncales, estaminales o *stem cells* se han convertido en tema de discusión y polémica tanto en el ámbito científico como en la política y los comités de bioética, ya que su posible uso como terapia celular para enfermedades que hasta ahora no presentan tratamiento, requiere mucha más investigación que la que se ha hecho hasta el momento.

De acuerdo a la definición que ofrece la Real Academia Española, las células troncales son "células indiferenciadas que pueden dar lugar a distintos tipos de tejidos, como los constituidos por células hepáticas, nerviosas, epiteliales o a las diversas estirpes de células sanguíneas" (Diccionario De La Lengua Española, Vigésima Segunda Edición).

De manera general, una célula troncal o *stem cell* se caracteriza por dos aspectos:

- El primero es la capacidad de autorrenovación ilimitada o prolongada, lo que significa que puede reproducirse muchas veces sin diferenciarse.
- El segundo es la capacidad de originar células madre de transición, con capacidad proliferativa limitada las cuales originan células altamente especializadas como neuronas, renales, cardíacas y demás.

A partir de su descubrimiento, las células madre embrionarias provenientes de animales de experimentación, han sido ampliamente estudiadas y cultivadas *in vitro*, lo que ha servido para ahondar en el conocimiento celular y embriológico. Sin embargo, lo que captó la atención pública y ha causado polémica partir de 1998, año en el cual dos grupos de investigación obtuvieron los mismos resultados de manera independiente, fue la producción de células madre *embrionales* humanas (CMEH) (Gearhart, 1998; Thompson, 1998).

Las células madre embrionarias son células pluripotentes derivadas de la masa interna del blastocito no mayores a 14 días, capaces de generar todos los diferentes tipos celulares que conforman el cuerpo (Anderson, 2001). Para obtener este tipo de células se requiere: a) generar embriones humanos o utilizar los embriones sobrantes de fertilización *in vitro* (FIV) y embriones criopreservados, b) permitir su desarrollo hasta la fase de blastocito inicial, c) extraer la masa interna del blastocito, lo cual implica su destrucción, d) cultivar estas células en un *feeder layer* (originalmente un estrato de fibroblastos de ratón), donde bajo las condiciones adecuadas se obtiene la formación de colonias celulares y a partir de éstas se lleva a cabo la formación de líneas celulares capaces de multiplicarse indefinidamente conservando las características de las células madre durante meses e incluso años (Vial, 2000).

Estas células madre embrionarias cultivadas no tienen la capacidad de formar un embrión por sí mismas (Gearhart, 2002). Conforme van desarrollándose, su capacidad de diferenciación se va restringiendo para obtener diferentes linajes celulares y linajes celulares específicos, de igual manera, su capacidad de dividirse también se ve disminuida a lo largo del tiempo (Gearhart, 2002).

Sin embargo, las células embrionarias, cuando se permite su desarrollo embriológico natural, dan origen a las células de tejido adulto (somáticas) también conocidas como órgano específico o tejido específicas. Este tipo de células multipotentes, generan células comprometidas que forman tejidos embrionarios y posteriormente de adulto (Anderson, 2001). Es en esta capacidad que residen las expectativas de su posible aplicación en numerosos procedimientos terapéuticos.

Ahora bien, los principales problemas que se presentan para llevar a cabo su aplicación terapéutica, son el control de la diferenciación celular *in vitro* e *in vivo*, el conseguir el linaje esperado y el control de la proliferación (Pompe, 2005).

La capacidad que tienen estas células de diferenciarse en casi todos los tipos celulares que componen el cuerpo humano, ha creado grandes esperanzas en torno a la medicina regenerativa. Pero esta investigación celular se encuentra acompañada de un intenso debate ético y moral relacionado con el uso de embriones humanos para investigación biomédica. Este debate ha llevado a diferentes países a crear moratorias, reglamentos, legislaciones y limitantes en torno a este tipo de investigación (Pompe, 2005).

Es importante señalar que para el posible desarrollo de la terapia celular se requiere financiamiento, ya sea que este provenga de fondos federales o privados, y en lo que concierne a las preocupaciones éticas se requieren parámetros que permitan su estudio y posterior experimentación.

El problema no es la posibilidad terapéutica o la investigación científica, sino la fuente de la cual provienen estas células. Como ya se mencionó, las células madre embrionarias humanas son obtenidas de un embrión no mayor a 14 días a partir de la fecundación, que será destruido para obtener la parte interna del blastocito. John Gearhart, uno de los pioneros en esta investigación, obtuvo estas células de tejido embrionario muerto a partir de fetos abortados; por otro lado, James Thomson consiguió embriones olvidados de tratamientos de Fertilización *in vitro* (FIV). Cabe mencionar que hasta ese momento no existía ninguna legislación en los Estados Unidos de América que prohibiera esta línea de investigación. A partir de este suceso, varios países han acordado que la investigación se realice con embriones criopreservados que no serán utilizados con fines reproductivos.

Así pues, en el contexto planteado, el objetivo de esta tesis es plantear los argumentos científicos, legales, éticos y sociales a favor y en contra de los posibles beneficios que ofrece la investigación y posterior experimentación de células madre embrionarias humanas. Los aspectos científicos, en el desarrollo de una investigación tan debatible como ésta, a pesar de ser básicos no siempre son fácilmente distinguibles de otros aspectos, como los éticos, morales, legales o religiosos (la postura de la Iglesia Católica Romana, judíos y musulmanes). Cada uno de estos rubros sostiene una postura diferente, que en el mejor de los casos encuentra un punto convergente para permitir o prohibir su desarrollo, lo cual da pie a una discusión abierta y razonada. Mi propósito (como lo sugiere el epígrafe de esta Introducción) no es dar respuesta a un dilema tan complejo, sino intentar iluminar la discusión que presenta la investigación en Células Madre Embrionarias Humanas y el estatus moral del embrión

Para llevar a cabo este objetivo, la tesis se divide de la siguiente manera. El capítulo uno comienza con una breve revisión histórica a partir de los avances embriológicos realizados por Ernst Haeckel en 1828, seguido por los estudios realizados a finales del siglo XIX que permitieron forjar los antecedentes de las células madre. Posteriormente se mencionan los antecedentes éticos en torno a los avances científicos relacionados con el desarrollo humano como tratamientos de reproducción asistida (Fertilización *in Vitro* –FIV/TE-), clonación y finalmente el descubrimiento de las células madre embrionarias humanas en 1998. La mayor parte de la información histórica que aquí se

presenta está basada en el estudio realizado por Jane Maienschein en su libro *Whose View of Life* (2003). El segundo apartado del primer capítulo consiste en explicar de manera general las células madre y sus características principales, al igual que su importancia y posible uso terapéutico.

Considero indispensable desarrollar la parte netamente científica de esta investigación aun que sea a grandes rasgos, para explicar que son las células madre, tanto embrionarias como adultas, la terapia celular y la clonación terapéutica, para entender el aspecto tecno- científico que las caracteriza y a su vez diferencia una de otra.

Como se verá, las células madre se clasifican en dos grandes grupos: las células madre provenientes de tejido adulto o desarrollado (ej. cordón umbilical, pulpa de diente y hematopoyéticas) y las que provienen de la masa interna del blastocito. Para finalizar este capítulo, se presentan los experimentos que dieron paso a las células madre embrionarias humanas (CMEH), sus características, medios de cultivo y las desventajas que presentan las 60 líneas celulares aprobadas por el gobierno federal de lo EUA.

Como ya mencioné, las CMEH pueden obtenerse a partir de embriones sobrantes o supernumerarios de tratamientos de fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIV/TE) y por este motivo se explica esta técnica de reproducción asistida de forma breve seguido del proceso de criopreservación embrionaria. Finalmente, el último apartado (inciso b) se refiere a la clonación terapéutica, o transferencia nuclear (SCNT por sus siglas en inglés), y su relación con las CMEH.

El primer apartado del segundo capítulo consiste en exponer el estatus moral del embrión desde diferentes perspectivas (filosófica, científica y religiosa, respectivamente). Todas las referencias donde se menciona la Iglesia Católica, me refiero a la Iglesia Católica Romana liderada por el Vaticano. En el segundo apartado se mencionan otras discusiones éticas relacionadas con embriones humanos, como el aborto y su relación con la investigación de células madre embrionarias humanas, la polémica que surge a raíz del uso de embriones supernumerarios y finalmente el debate de la clonación terapéutica o con fines de investigación biomédica.

El último capítulo se centra en las posturas que sostiene Estados Unidos de Norteamérica, Reino Unido y México, a favor de la investigación (limitada en algunos países) en CMEH, separando los diferentes sectores de la población (comunidad científica, políticas y leyes). Por otra parte, los tratados internacionales, códigos de

ética y la Iglesia Católica Romana son los representantes de la oposición a la investigación de CMEH.

Los avances tecno- científicos nos obligan a pensar en los beneficios y los riesgos, a corto y largo plazo, que obtendremos al adquirir un mayor conocimiento científico y desarrollar nuevas terapias. Las células madre embrionarias humanas ofrecen muchas posibilidades de éxito en el tratamiento y la cura de enfermedades, muchas personas, tanto adultos como niños, se pueden ver beneficiadas a partir del desarrollo de la terapia celular. No obstante debemos considerar que su obtención implica la destrucción de embriones humanos, esto, a su vez, no lleva a replantearnos ¿Qué es una persona humana? ¿A partir de qué momento un embrión humano es una persona? Los diferentes sectores que conforman nuestra sociedad actual, emiten diferentes argumentos y hasta el momento no hay un consenso. Por eso, el objetivo de este trabajo se centra en presentar estos argumentos, revisar las diferentes posturas entorno al debate de experimentar con embriones humanos en la investigación de células madre embrionarias humanas, a nivel nacional e internacional, desde el punto de vista bioético. A pesar de que actualmente existen varias definiciones de bioética, la que engloba el concepto de forma adecuada, desde mi punto de vista, sigue siendo la de Potter (1971) "la disciplina que combina el conocimiento biológico con el de los valores humanos" .

Aclaraciones.

A lo largo de este trabajo se encuentran citas textuales de trabajos y entrevistas expuestas en periódicos cuyas citas se realizan de manera tradicional; sin embargo, las citas obtenidas de páginas de Internet se encuentran en letras minúsculas, seguidas del año. Las notas textuales se encuentran en el idioma original con la traducción al pie de página (Ecco, 2001). Todas las traducciones las he realizado yo, por este motivo y considerando que se requiere un traductor calificado en estos casos, las citas legales, de tratados y similares no las he traducido.

Capítulo uno. Células Madre.

1.1 Breve revisión histórica

Es importante realizar esta revisión para poder comprender que el problema que se presenta ante nosotros, es decir, la búsqueda del conocimiento embriológico humano, no es reciente. Tiene antecedentes que pueden comenzar desde mucho antes de lo que aquí se plantea, al igual que el dilema moral. La búsqueda del conocimiento embriológico humano ha provocado diferentes posturas que hasta el momento han sido defendidas por los avances científicos que repercuten, usualmente de forma benéfica, en la sociedad. Cabe mencionar que la brevedad de esta revisión histórica pretende poner al lector en el contexto histórico, no así dar un tratado sobre aspectos éticos en torno a los diferentes avances científicos y tecnológicos que han dado luz al siglo XIX y al XX.

Los argumentos históricos se pueden dividir en cuatro aspectos. El primero es la investigación en embriones. El segundo está relacionado con las células indiferenciadas, las cuales forjaron la base para el estudio de células madre. El tercero son los antecedentes éticos en torno a los avances científicos que han causado polémica. Finalmente el avance de las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), en especial de fertilización *in vitro* (FIV) y las consecuencias que conlleva su avance, esto implica la posibilidad de producir células madre, el desarrollo de una nueva técnica para criopreservar óvulos y finalmente la clonación y su posible uso terapéutico.

Avances embriológicos

La revisión histórica comienza hace apenas dos siglos, con el biólogo alemán Ernst Haeckel, autor de la frase "la ontogenia recapitula la filogenia". Haeckel es considerado pionero en el estudio del desarrollo embrionario. En 1828 mediante estudios comparativos embrionales concluyó que la primera etapa significativa en el desarrollo era la gástrula y aseguró que una vida individual comienza a partir del catorceavo día después de la fecundación. Argumentaba que durante el primer mes de gestación sólo había materia, que el crecimiento era ocasionado por cambios vegetativos y que solo al final del desarrollo se podían ver las adaptaciones que provee la evolución. Claro está que su argumento era netamente evolucionista ortogenético y pensaba que la evolución es lineal, debido a esto su aproximación resultó ser errónea. (Maienschein, 2003).

En 1880 Wilhelm His dibujó 25 etapas de desarrollo embrionario humano hasta el final de la organogénesis. El material que utilizó fue producto de abortos espontáneos e inducidos. Este estudio, a pesar de no haber sido aceptado por muchos médicos, permitió una nueva metodología de análisis (Maienschein, 2003).

Franz Keibel, su estudiante, realizó otro estudio sobre desarrollo embrionario en el periodo de tiempo que va desde el doceavo día hasta el término del segundo mes de gestación, ya que en este periodo de tiempo se encuentra la implantación del embrión en el endometrio y la primer etapa fetal de desarrollo. Los resultados de su estudio se encuentran almacenados en una colección de 10 mil embriones ubicados en el National Museum of Health and Medicine of the Armed Forces Institute of Pathology.

Hasta este momento la idea de que al principio de la embriogénesis no existían cambios en la materia seguía en pie (Maienschein, 2003).

En 1897 la definición de embrión que aparecía en la Enciclopedia Británica era "algo vagamente aplicado al producto de la generación de cualquier planta o animal que se encuentre en proceso de formación" (Maienschein, 2003). En la última edición se refiere al embrión animal como:

the early developmental stage of an animal while it is in the egg or within the uterus of the mother (Encyclopædia Britannica, 2005)¹.

Para finales del siglo XIX el individuo era visto como la unión de dos células (una materna y otra paterna) cuyos núcleos, después de la fertilización, se juntaban y comenzaba la diferenciación celular. El resultado eventual de este suceso era un organismo completamente formado (Maienschein, 2003).

Charles Otis Whitman (1890) dirigió una de las investigaciones más ambiciosas de su época en el laboratorio de biología marina en Woods Hole, Massachusetts, EUA. Esta investigación pretendía observar los cambios en cada etapa del desarrollo embrionario en invertebrados marinos y así poder conocer las similitudes y diferencias de estos organismos. Los resultados obtenidos permitieron refutar por primera vez la idea de Haeckel, ya que el estudio de Otis demostró que existen diferencias considerables y significativas en las primeras divisiones celulares (Maienschein, 2003).

A pesar de que los resultados de Otis confirman la existencia de cambios, no se pudo determinar en qué momento comienza la vida. ¿Cómo respondemos a la pregunta de cuándo un óvulo fertilizado se convierte en un embrión y este a su vez en un feto?

¹ La primer fase de desarrollo de un animal cuando esta en el óvulo o dentro del útero materno

Células indiferenciadas. Antecedentes de las Células Madre.

A finales del siglo XIX la pregunta a contestar en el desarrollo embrionario era qué pasaría si se separaban las primeras 2 células que dan origen a un nuevo organismo. Los estudios de Hans Driesch con blastómeros de erizos marinos, respondieron esa pregunta. Al separar las dos primeras células y posteriormente las cuatro primeras células, el resultado era sorprendente, cada una de estas células daba origen a una larva completa de menor tamaño. Driesch concluyó que cada blastómero era *totipotente* (a él le debemos el término), esto es, una célula con la capacidad de generar un organismo completo, capaz de dirigir todo su desarrollo (Diccionario De La Lengua Española, 22ª Segunda Edición; Gilbert, 2000).

Estos experimentos dieron paso a un nuevo cuestionamiento, ¿por cuánto tiempo los blastómeros permanecen indeterminados o totipotentes?

Jacques Loeb (1899), al estudiar la partenogénesis encontró que la fertilización evita que el óvulo muera. Una de las conclusiones a las que llegó después de haber observado este proceso físico- químico, fue que posiblemente todo lo relacionado con el ser humano, desde el deseo sexual hasta el sentido del buen comportamiento o ética, se debe a cambios físico químicos que se pueden explicar mecánicamente. Esta es la base del mecanicismo (Maienschein, 2003).

Loeb concluyó: "No sólo la concepción mecánica de la vida es compatible con la ética, aparentemente es la única concepción de la vida que nos puede llevar al entendimiento de la fuente de la ética". Loeb estaba convencido que la vida se puede resumir en materia y mecanismos y que por lo tanto era posible manipularla (Maienschein, 2003).

A principios del siglo XX el embriólogo Ross Harrison (1907) fue el primero en cultivar células de neuroblasto de rana fuera del organismo en un medio de linfa bajo condiciones asépticas con temperatura controlada. El resultado de este experimento fue el crecimiento de fibras nerviosas originadas de una célula en una caja de Petri.

En 1918 Spemann demostró que existen grandes cambios en la potencialidad de las células durante la gastrulación. Encontró que las células de una gástrula temprana (en primeras etapas de desarrollo) no se encuentran comprometidas, y que las células de una gástrula tardía (etapa posterior del desarrollo embrionario) tienen un destino celular determinado. Para demostrar esto removió células de una gástrula temprana que originalmente producen tejido epitelial y las transplantó a otra gástrula temprana

a un área donde normalmente se forma tejido neural. Las células transplantadas dieron origen a células neuronales. A estas células las denominó de desarrollo condicional, ya que dependen de su locación en el embrión. Sin embargo, al realizar el mismo experimento en gástrulas tardías, Spemann obtuvo resultados completamente diferentes. En vez de diferenciarse de acuerdo a su nueva locación, las células transplantadas demostraron un desarrollo autónomo, ya que su destino celular se encontraba comprometido y las células se desarrollaron independientemente de su nueva locación, originando epitelio en el tubo neural (Gilbert, 2000)

Spemann desarrolló lo que podría considerarse uno de los primeros experimentos de clonación en animales de los cuales se tiene registro. La pregunta que se realizó fue ¿Cada célula indiferenciada mantiene toda la información genética presente en el cigoto? En 1920, removió un blastómero de embrión de salamandra y permitió que esta se dividiera. Con esto demostró que el núcleo de dicha célula mantiene su totipotencialidad y puede comenzar de nuevo todo su desarrollo. En 1938 realizó el mismo experimento con células con un mayor grado de diferenciación y especuló sobre la posibilidad de transferir el núcleo de una célula diferenciada desarrollada a un óvulo enucleado. Lamentablemente la metodología que utilizó no funcionó (Report of the President's Council on Bioethics, 2002).

Posteriormente el cirujano francés Alexis Carrel, Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1912, en el Rockefeller Institute for Medical Research retomó los estudios realizados por Harrison. A diferencia del primero, Carrel estaba interesado en el estudio de cultivos celulares humanos. Comenzó a transplantar células de tejido conectivo del corazón de un embrión de pollo a un cultivo que se mantuvo "vivo" desde 1910 hasta 1944. Posteriormente sus trabajos, en colaboración con Montrose Thomas Burrows, sobre un caldo de cultivo basado en plasma que permiten mantener células vivas durante tiempo indefinido, han trascendido hasta nuestros días y aún son utilizados. También cultivó células neoplásicas, siendo pionero también en este campo. Las técnicas empleadas por Carrel ayudaron a forjar los antecedentes para el estudio de virus y la preparación de vacunas como la de polio (nobel, 2005).

Antecedentes éticos en torno a los avances científicos del desarrollo humano y clonación.

Para 1952 Robert Briggs y Thomas J. King en EUA continuaron el experimento de Spemann y transfirieron de manera exitosa el núcleo de una célula embrionaria de

rana leopardo a un óvulo enucleado y tuvieron éxito, el óvulo activado comenzó a dividirse y desarrollarse, convirtiéndose en un embrión multicelular que dio paso a un renacuajo (Report of the President's Council on Bioethics, 2002). Este experimento dio inicio a la clonación animal, mediante la técnica de Transferencia Nuclear (TN). Estos dos investigadores desarrollaron y perfeccionaron en 1950 tres técnicas. La primera fue desarrollar un método para enucleare el óvulo sin destruirlo; la segunda fue un método para aislar el núcleo donado y mantenerlo intacto; y finalmente un método para transferir este núcleo donado y colocarlo en el óvulo enucleado sin lastimar ninguna de las dos estructuras (Gilbert, 2000)

Experimentos adicionales realizados por otros investigadores demostraron que a mayor diferenciación y mayor edad celular era menos factible conseguir el desarrollo de un embrión.

El biólogo británico John Gurdon y colegas (1962), utilizando métodos ligeramente diferentes a los de Briggs y King obtuvieron resultados que sugerían que el núcleo de algunas células diferenciadas pueden mantenerse en su estado totipotente (Gilbert, 2000). Gurdon transfirió el núcleo de una célula de endodermo intestinal de sapo *Xenopus* a un oocito enucleado y de 726 transferencias reportó la producción de siete ranas en edad reproductiva. El éxito del experimento arrojó severas críticas por parte de Briggs y King cuestionando la autenticidad de los resultados. Para responder dichas acusaciones, Gurdon y colegas cultivaron células epiteliales de pie de rana (adult frog foot webbing). Estas células diferenciadas fueron transferidas a oocitos enucleados de *Xenopus*; de la primer generación de transferencias, ninguna supero la etapa de gástrula, pero después de varias transferencias lograron producir varios sapos. A pesar que ninguno sobrevivió, Gurdon sostuvo:

a single differentiated cell nucleus still retained incredible potencies
?(Report of the President's Council on Bioethics, 2002).

Posteriormente, en EUA durante el periodo de Eisenhower, su asesor Vannevar Bush, argumentó que la ciencia debería ser libre de explorar y que los resultados serían buenos para la sociedad, ya que una sociedad que permite avances científicos puede prevenir enfermedades, promover la conservación de recursos naturales y asegurar la defensa contra agresiones; y para poder asegurar esto el avance científico debía ser continuo y sustancial (Maienschein, 2003).

² Una sólo núcleo celular diferenciado aun conserva potenciales increíbles (Report of the President's Council on Bioethics, 2002).

En 1973 en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) se discutió la importancia y los posibles riesgos a los que nos llevarían la utilización de la recombinación de ADN. La conclusión fue que los científicos deberían pensar en los riesgos y beneficios de tal experimentación y poder regularizar las normas de trabajo. Así surgió el Comité Precautorio de Recombinación de ADN en 1975.

Fertilización *in vitro* (FIV).

La Biotecnología reproductiva ha ido avanzando de manera considerable desde 1978, año en el que nació Louise Brown, también conocida como la primer bebé de probeta, bajo la tutela del Dr. Patrick Steptoe (ginecólogo del Oldham General Hospital) y Robert Edwards (fisiólogo de la Universidad de Cambridge) en Gran Bretaña. En este procedimiento, removieron varios óvulos de Lesley Brown y sólo uno de ellos pudo ser fecundado con éxito. Los embriones sobrantes fueron utilizados para experimentación y estudio embriológico humano con el consentimiento de la donante. Fue en 1984, cuando por primera vez una mujer dio a luz a un bebé no relacionado genéticamente con ella, el óvulo que se utilizó fue parte de los sobrantes de otros procedimientos de FIV.

Al hacerse común el procedimiento de Fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIV/TE), también se hizo común que un mayor número de óvulos fecundados fueran desechados. En 1984 los científicos descubrieron la manera de congelar óvulos fertilizados, descongelarlos y permitir la gestación de un bebé saludable. A partir de este momento surgieron nuevas preguntas: ¿Quién es dueño de estos embriones?, ¿Cuánto tiempo debemos mantenerlos?, ¿Hasta que momento son viables?, ¿Cada uno es una vida individual, una persona viva en animación suspendida en un congelador?

Sabemos que el tema de técnicas de reproducción asistida es de los más amplios, ya que de él se desprende el fenómeno de embriones sobrantes (también conocidos como embriones supernumerarios), su posible uso en la terapia celular y la relación que existe entre estos embriones y la clonación terapéutica. Por este motivo, y para evitar desvíos de atención, sólo desarrollaré este tema para darle continuidad a las conexiones temáticas previamente mencionadas.

Esta técnica de reproducción asistida (FIV/TE) plantea muchas interrogantes, sobre todo de índole moral y social. En la mayoría de los países latinoamericanos, México incluido, sólo se permite que parejas heterosexuales, que demuestren ser un

matrimonio, se puedan someter a un tratamiento de reproducción asistida. Aunado a esto, sólo es permisible que el tipo de fecundación a realizar sea homóloga, esto es, que ambas gametas pertenezcan a la pareja. Si alguna de estas tres condiciones (pareja heterosexual, matrimonio y fecundación homóloga) esta ausente, no se permite su realización (Código Civil Federal Mexicano).

El Concilio Vaticano II, en lo referente a técnicas de reproducción asistida establece:

La persona concebida deberá ser el fruto del amor de sus padres. No puede ser querida ni concebida como el producto de una intervención de técnicas médicas y biológicas: esto equivaldría a reducirlo a ser objeto de una tecnología científica.

Por este motivo la Iglesia Católica, liderada por el Vaticano, se opone a los tratamientos de reproducción asistida.

Leon Kass, consejero de bioética del presidente George W. Bush, califica como distorsiones de los procesos naturales y repugnantes la clonación, la ingeniería genética y otras intervenciones en reproducción humana. Argumenta que la FIV no es considerado un procedimiento médico ya que la infertilidad no es considerada una enfermedad, y como no es fácil determinar si este tipo de procedimientos se encuentran dentro de la medicina, planeación familiar o servicio social, sigue reinando la confusión. El deseo de tener un hijo es sólo eso, un deseo, no una necesidad (Warnock Report, 1984; Maienschein, 2003).

Clonación.

El punto de no retorno para la clonación fue el 5 de julio de 1996 en Escocia, cuando el doctor Ian Wilmut y colaboradores en el Roslin Institute anunciaron el nacimiento del primer mamífero producto de la transferencia nuclear de una célula somática obtenida de una oveja adulta. Para lograr esto tomaron células de glándula mamaria de una oveja de 6 años preñada y la colocaron en cultivo, al mismo tiempo extrajeron oocitos de otras ovejas y, de igual manera, los colocaron en medio de cultivo. El núcleo de estos oocitos fue removido, dejando la célula germinal enucleada. Para poder fusionar ambas células se requirió desestabilizar ambas membranas celulares, esto se logra mediante pulsos eléctricos descargados directamente sobre ambas células, lo que permite la activación del óvulo y el comienzo del desarrollo embrionario (Gilbert, 2000). Los embriones obtenidos fueron depositados en el útero de ovejas preñadas. De 1277 oocitos producidos, 29 fueron implantados y sólo uno sobrevivió: Dolly (Report of the President's Council on Bioethics, 2002). Con este experimento se

confirmó que el núcleo de una célula somática adulta puede mantener su totipotencialidad. Cabe mencionar que el Dr. Wilmut se opone a la clonación humana, ya que afirma que el costo y los riesgos de este procedimiento son muy altos.

Células troncales o stem cells.

Las células madre por definición son células clonogénicas, con capacidad de autorrenovación ilimitada, progenitoras de uno o más tipos de células especializadas (Watt & Hogan, 2000, Anderson, 2001; Gearhart, 2002). De acuerdo al estudio realizado por Watt y Hogan (2000), otra de sus características, es su identificación bastante precisa mediante su morfología y ubicación.

En 1988 dos grupos de investigadores informaron la obtención de Células Madre Embrionarias Humanas (CMEH). Por un lado el grupo de Thomson y colaboradores en la Universidad de Wisconsin, financiado por Geron Corporation, obtuvieron estas células provenientes de embriones sobrantes de tratamientos de FIV. Por el otro lado, el grupo de investigación de la Universidad John Hopkins encabezado por el Dr. John Gearhart, obtuvo las células madre embrionarias humanas a partir de fetos abortados.

En diciembre del 2000 Italia dio a conocer la técnica denominada Transferencia Nuclear de Células Madre Autólogas. Esta técnica consiste en el uso de un oocito cuyo núcleo es removido (enucleado). Posteriormente se le injerta el núcleo de una célula adulta, para después ponerlo en cultivo y obtener de él las células madre necesarias. (La jornada, Cronología)

La Dra. Catherine Verfaillie (directora del Stem Cell Institute de University of Minnesota, Minneapolis, EUA) y su equipo de trabajo en 2002 descubrieron algo que revolucionaría la forma de ver las células madre adultas. Demostraron la habilidad que tienen las células madre adultas de médula ósea al diferenciarse en células capaces de formar vasos sanguíneos y vasos del sistema linfático (Robeznieks, 2002).

Una de las características principales que poseen las células madre es la división celular. De manera general existen dos estrategias: la división simétrica y la asimétrica.

La división asimétrica tiene la característica de que las dos células hijas van a diferir en destino y al menos una será idéntica a su progenitora. En el caso de las células madre, la célula progenitora produce una célula hija igual a ella, es decir, mantiene su estado indiferenciado, y la otra célula hija será diferente a su progenitora, lo que significa que podrá diferenciarse en algún linaje (isscr, 2004).

En la división asimétrica, las dos células hijas pueden adquirir potenciales de desarrollo diferentes, ya sea por segregación celular de factores determinantes de destino o por

diferentes influencias del ambiente. Las proteínas estructurales, especialmente los componentes del citoesqueleto, son importantes en lo relacionado con factores determinantes de destino celular (Watt & Hogan, 2000).

Por otro lado, encontramos la división simétrica, la cual sigue mecanismos altamente regulados donde las células hijas de transición tienen una capacidad de diferenciación restringida, esto es, el número de descendientes se verá rápidamente comprometido a un linaje. Una célula madre origina dos células hijas con capacidad limitada o finita de convertirse ya sea en otra célula madre o bien en progenitores comprometidos (Watt & Hogan, 2000). La mayoría de los mamíferos presentan este mecanismo de renovación celular.

Generalmente existe una población intermedia entre las células madre y las células plenamente diferenciadas conocidas como *transit amplifying cells*. Estas células son progenitoras comprometidas, que se encuentran entre una célula madre y una célula diferenciada, cuya capacidad proliferativa se encuentra limitada, aunado a esto, su potencial de diferenciación se encuentra restringido (Watt & Hogan, 2000).

Ambos mecanismos (división simétrica y asimétrica) incluyen controles de retroalimentación, que pueden implicar factores de transcripción específicos en respuesta a una señal externa o bien provocar el efecto antagonista en respuesta a diferentes señales externas. Se ha encontrado que los factores de transcripción controlan el desarrollo de las células madre (Watt & Hogan, 2000).

En la división celular asimétrica se han encontrado factores de transcripción con funciones restringidas a ciertos linajes, donde cada linaje está controlado por una combinación única de estos factores de transcripción en la que cada uno de estos se puede expresar individualmente en varios linajes, en algunos casos estas combinaciones incluyen la formación de complejos físicos (Watt & Hogan, 2000).

Otra característica propia de las células madre adultas descrita por Blau, Brazelton y Weimann (2001) es la capacidad de movimiento y tránsito, esto significa que pueden moverse del tejido en el cual se originaron a otro, mediante el sistema circulatorio. La plasticidad que poseen les permite alterar su función de acuerdo al micro-ambiente que presente su nuevo destino.

¿Por qué su importancia?

Las células madre se han convertido en uno de los descubrimientos biomédicos más sobresalientes de la última década. Su investigación se enfoca al uso de células humanas vivas que se puedan utilizar como tratamiento, o incluso la cura de enfermedades. Su investigación esta enfocada al descubrimiento de tratamientos que actualmente dependen de compuestos químicos (bio.org, 1999).

De acuerdo a la International Society for Stem Cell Research (ISSCR), las células troncales pueden utilizarse para generar células especializadas, funcionales y sanas, que puedan reemplazar células dañadas, muertas o disfuncionales presentes en enfermedades como Alzheimer, Parkinson, cáncer, diabetes tipo 1, lesiones de médula espinal, embolias, quemaduras, cardiopatías, enfermedad de Purkinge, distrofia muscular de Duchenne, osteo artritis y artritis reumatoide (isscr, 2004). Ya que estas enfermedades son ocasionadas por la muerte o disfunción de un sólo tipo celular, los científicos consideran que al introducir células saludables al paciente, estas pueden restaurar su función original (cbhd, 1999; Hwang, 2005).

Esto es la terapia celular, similar al transplante de órganos pero, en este caso, se trata únicamente de células. De acuerdo con el Dr. Gearhart, el concepto de terapia celular resulta bastante sencillo, ya que en caso de existir una deficiencia en un tejido podríamos simplemente reemplazarlo. Lamentablemente el concepto es lo único sencillo en lo referente a terapia celular (Gearhart en The President's Council on Bioethics, 2004).

El National Institute of Health (NIH) de los Estados Unidos, sostiene que la terapia celular sigue siendo hipotética y altamente experimental aunado a las desventajas que presenta, como la diferenciación, el tipo de cultivo que permitirá dirigir las células madre a un linaje específico, tasa de supervivencia y problemas de histocompatibilidad, por mencionar algunos (NIH, 2004).

Basándonos en lo anterior, para que la terapia celular pueda dejar de ser hipotética es necesario crear mecanismos que permitan identificar el estado, o estados, óptimos de diferenciación celular para poder realizar un transplante, ahondar en el conocimiento que permita demostrar que las células transplantadas derivadas de células madre embrionarias pueden sobrevivir, integrarse y funcionar en el paciente (NIH, 2004).

De acuerdo a un estudio realizado por Stephen L. Minger (2003) en el Center for Neuroscience Research, King's College de Londres, para que un trasplante celular sea exitoso se deben considerar varios aspectos relacionados con las células madre progenitoras o de primera generación. Primero deben proliferar en cultivo durante periodos de tiempo extensos y mantener su capacidad de auto renovación. En segundo lugar, deben mantener un fenotipo estable a lo largo del tiempo sin perder su pluri o multipotencialidad. Una vez obtenido lo anterior, éstas células deben poder generar el linaje deseado y finalmente, al momento de ser transplantadas, estas células y su progenie deben sobrevivir, funcionar de forma integral, ser reconocidas inmunológicamente por el huésped y proveer beneficio terapéutico a largo plazo (Minger, 2003).

Sin embargo, dada la capacidad indiferenciada de las células madre y la cantidad de telomerasa que presentan, es factible que puedan originar tumores, que en la mayoría de los casos no son malignos. Por este motivo, es necesario realizar protocolos específicos donde, por un lado, se asegure la remoción de cualquier célula indiferenciada antes del trasplante, ya que éstas pueden llegar a formar tumores malignos conocidos como neoplasias o teratoma (un tipo de cáncer formado por quistes que contienen uno o más de los tres tipos de células presentes en los embriones cuyo resultado es un tumor con dientes, glándulas sebáceas, pelo, huesos, etc.) (University of Meriland, 2002; isscr, 2005). Por otro lado, es necesario tomar medidas preventivas que eviten la activación de genes suicidas que puedan provocar la muerte de las células transplantadas (nih, 2004).

Para poder realizar la terapia celular de forma segura y eficiente, capaz de proveer una mayor cantidad de beneficios que perjuicios, es indispensable estudiar a fondo el mecanismo por el cual una célula madre puede proliferar y posteriormente diferenciarse. Se debe identificar a los progenitores multipotenciales y estudiar el proceso de desarrollo fisiológico de los órganos y tejidos que forman el cuerpo humano, ya que no todos los órganos provienen de un solo tipo celular. Un ejemplo es el hígado.

Este órgano es capaz de regenerarse, al igual que la médula ósea o la piel. En las dos últimas la regeneración es ocasionada por una población relativamente pequeña de células que va a generar una expansión masiva. La regeneración hepática, a diferencia de la médula ósea, se produce mediante una proliferación pequeña y variada que incluye diferentes tipos celulares hepáticos como hepatocitos, células epiteliales biliares y células endoteliales (Blau, H., *et al.* 2001).

En el desarrollo hepático de mamífero, más específico de ratón, los hepatoblastos se encuentran en la primera etapa de formación de hígado fetal. Estas células son progenitoras bipotentes, capaces de producir hepatocitos y los linajes celulares biliares (Kubota & Reid, 2000).

El estudio realizado por Kubota, H. y Reid, L. (2000) se basó en la investigación de células madre de tejido adulto para conocer el mecanismo de regeneración de hígado de roedor, donde primero se generó una lesión en hígado de ratón que afectó a los hepatocitos. Uno de los resultados obtenidos fue una pequeña porción de células, tipo células madre, que se encuentran cerca del conducto biliar, comenzó a proliferar y posteriormente generó hepatocitos y células del conducto. La conclusión que obtuvieron de estos datos es que probablemente las células madre con capacidad de linaje múltiple estén ubicadas dentro o cerca de la terminal del conducto biliar (Kubota & Reid, 2000).

Ahora bien, sabemos que existe una falta de donadores de órganos y que la lista de pacientes que padecen de falla hepática crónica que requieren trasplante va aumentando. La terapia celular con progenitores hepáticos ofrece una alternativa para el tratamiento de enfermedades de hígado (Kubota & Reid, 2000).

De acuerdo con el presidente de la Comisión de Salud de la Cámara de Diputados, José Angel Córdova Villalobos, en México hay cerca de 18 mil personas esperando un riñón, diez mil en espera de córneas; cerca de tres mil quinientos esperando un hígado y aproximadamente mil quinientos en espera de un corazón (Cámara de Diputados, Boletines Del 04 De Febrero De 2005).

Una vez considerados todos los aspectos netamente fisiológicos referentes a las células madre, el paso a seguir es considerar el trasplante celular de *in vitro* a *in vivo*.

En caso de cubrir todos los requisitos antes mencionados, se debe vigilar cómo responde el paciente al trasplante celular. Los pacientes que reciben células, al igual que los órganos transplantados, deben pasar por un proceso de asimilación, en el cual tanto el paciente como el trasplante deben integrarse y poder funcionar de manera armónica ya que existe la posibilidad de rechazo por parte de las células propias del paciente que pueden disparar una reacción inmune, tal como sucede con el trasplante de órganos, médula ósea y en ocasiones sangre. (The Johns Hopkins University & The Johns Hopkins Health System, 2003). En el caso específico de células

cardiacas, se puede presentar que las células *in vitro* tengan un ritmo cardiaco diferente a las células propias del paciente, ocasionando una arritmia.

El factor inmunológico en general, depende de la expresión del complejo de histocompatibilidad mayor o MHC (*Major Histocompatibility Complex*) el cual le permite al organismo diferenciar entre un antígeno y las células propias (nih, 2004). El estado inmunológico de las células madre embrionarias humanas no ha sido estudiado a fondo. Por este motivo el tratamiento en ambos casos (transplante de órganos y células) es el mismo, al paciente se le suministran inmuno supresores para evitar el rechazo del transplante.

Los leucocitos antígenos humanos o HLA (*human leukocyte antigens*), son proteínas ubicadas en la superficie celular que permiten al sistema inmune diferenciar entre las células propias y las células foráneas. Estas proteínas varían considerablemente dentro de cada grupo étnico y de manera dramática entre grupos raciales. Hasta el momento no hay información disponible que indique que las líneas celulares permitidas por el gobierno federal de los EUA sean compatibles con la población norte americana. Para que la terapia celular sea viable, los investigadores necesitarían tener acceso a un grupo de células madre compatibles con la mayor cantidad de gente posible, la mejor forma de lograrlo es la creación de un banco de células madre embrionarias humanas, como el de Reino Unido(John Hopkins University, 2003).

Por este motivo se tiene previsto que la terapia celular va a tardar al menos una década en obtener resultados favorables donde el beneficio sea mayor que el riesgo.

Enfermedades auto-inmunes como la esclerosis múltiple o la diabetes tipo I, probablemente no puedan ser tratadas mediante terapia celular mientras la causa exacta de esta enfermedad se mantenga desconocida. Las enfermedades neuronales degenerativas no van a encontrar su cura mediante el reemplazo del nervio dañado o la producción de mielina mientras no se haya resuelto el problema de la diferenciación celular y la obtención de linajes puros. Es evidente que la cura de enfermedades no sólo consiste en reemplazar células dañadas. Sólo cuando el proceso de proliferación y diferenciación se encuentren perfectamente estudiados la terapia con células madre podrá ser viable. Es necesario realizar más investigación molecular, de diferenciación, de proliferación, de histocompatibilidad en torno a estas células, y la forma más lógica de conseguirlo es utilizando ambos tipos celulares (somáticas y embrionales). Al hacer esto podemos avanzar en el conocimiento de las enfermedades y sus posibles curas (Robeznieks, 2002, Pompe, *et al.* 2005)

Clasificación de las células madre.

Podemos dividir las células troncales en dos grupos básicos:

a. Células adultas: De acuerdo al NIH (2004) son células madre que se encuentran en tejido sano, propiamente desarrollado bajo condiciones normales que permanecen indiferenciadas o en estado no especializado, posterior al nacimiento de animales o seres humanos.

En otras palabras, son células embrionarias remanentes del proceso embrionario presentes en un individuo durante toda su vida postnatal, que podemos encontrar en diferentes órganos y tejidos. Son capaces de regenerarse e iniciar un proceso de autorrenovación propio del tejido en el que se encuentran. Un ejemplo son las células encargadas de la renovación de la piel, la continua producción de células sanguíneas y la capacidad de cicatrización. (Anderson *et al.* 2001).

Durante mucho tiempo se pensó que la pluripotencialidad era exclusiva de las células embrionarias. Incluso el National Institute of Health (NIH) en 2004, denominó las células madre de tejido adulto como unipotentes (del latín uni, que significa único) ya que se pensaba que estas células sólo eran capaces de desarrollar el tipo celular del cual provienen y originar sólo ese linaje celular, manteniendo de manera irreversible esta especialización (Watt & Hogan, 2000; isscr, 2004). Incluso

Transdiferenciación.

En el último año varios experimentos relacionados con células madre de tejido adulto demostraron que bajo ciertas condiciones, estas células presentan una plasticidad asombrosa. Este fenómeno, catalogado como transdiferenciación, permite que la progenie de estas células se encuentre en un espectro mucho más amplio de lo que se había anticipado (Wagers & Weissman, 2004).

La transdiferenciación es el cambio de linaje que presenta una célula madre, a un linaje completamente diferente que va a presentar la progenie de esta célula, esto incluye la adquisición de marcadores específicos y las funciones propias del nuevo linaje. Se tiene registro de este fenómeno desde 1986 con el trabajo de Goro Eguchi, donde la transdiferenciación ocurre en las células del iris de vertebrados adultos. Originalmente las células del iris se encargan de producir melanina, sin embargo, conforme se va desarrollando el sistema ocular, se convierten en células del lente encargadas de producir cristalina. Estos resultados se observaron después de una

lentectomía (Blau, H., *et al.* 2001). Aunado a esto, se han obtenido córneas en el laboratorio al estar trabajando con células embrionarias del área episcleral, las cuales permiten realizar trasplante de córnea dañada (Pérez y Pérez).

Otro ejemplo de transdiferenciación se encuentra en el trabajo realizado por Ericksson *et al.* (1998). En este estudio se demostró que existe génesis neuronal en cerebro adulto humano. Este suceso fue bastante inesperado y requirió años de investigación antes de ser aceptado, ya que durante mucho tiempo se pensó que el daño en cerebro adulto no podía ser reparado y que las neuronas no podían ser reemplazadas. Sin embargo, gracias a Ericsson, se demostró que existe capacidad de regeneración neuronal a lo largo de la vida humana confiriéndole a las neuronas una plasticidad que hasta ese momento no se conocía. Aunado a este fenómeno, los investigadores encontraron que estos progenitores pueden migrar hacia sitios específicos donde, en caso de haber daño o lesión, existe la posibilidad de regeneración neuronal (Ericksson *et al.*, 1998). A pesar de que en el año de publicación no se conocía a fondo el mecanismo de transdiferenciación en las células madre en tejido adulto humano, es este proceso al que se refieren.

Lo anterior demuestra que la determinación del linaje de una célula madre adulta diferenciada no es tan rígida como se pensaba, sino que es flexible, lo que le permite a éstas células responder a una variedad de pautas microambientales regenerativas (Wagers & Weissman, 2004).

En 2002 la Dra. Catherine Verfaillie y su equipo de trabajo, mostraron la capacidad que tienen las células madre adultas de médula ósea para diferenciarse en células capaces de formar vasos sanguíneos y vasos del sistema linfático (Robeznieks, 2002).

Los resultados indican que las células progenitoras multipotentes adultas o MAPCs (*multipotent adult progenitor cell*) se diferencian en células que expresan los marcadores de células endoteliales. Estas células modifican lipoproteínas en la pared arterial y mantienen la barrera de permeabilidad frente a agentes vaso activos. También se encargan de liberar factores trombóticos y de activar factores plásmicos evitando hemorragias y responden a la inflamación regulando la entrada de leucocitos. Mediante este estudio se demostró que, al ser probadas *in vitro*, las células endoteliales generadas de MAPCs pueden realizar todas estas tareas (Reyes *et al.*, 2002).

Junto con estas características, Verfaillie también encontró que las MAPCs generadas *in vitro*: (i) responden a estímulos angiogénicos migrando al sitio del tumor, (ii) contribuyen a la vascularización del tumor y (iii) participan en la cicatrización cuando se encuentran *in vivo*. Este hallazgo confirma que las células endoteliales generadas de MAPCs tienen todas las características funcionales propias del endotelio maduro (Reyes *et al*, 2002). Estos fueron los primeros resultados que probaron la plasticidad de las células madre adultas y su posible uso como terapia celular sin la necesidad de usar embriones humanos (ver células embrionarias o CMEH).

Los avances en torno a las células madre (CM) de tejido adulto continúan. El 30 de mayo de 2005 científicos australianos de la Universidad Griffith dirigidos por el Dr. Alan Mackay-Sim consiguieron lo que, de acuerdo con Pro- Vida, sería un gran descubrimiento ignorado por los medios de comunicación norteamericanos. Este hallazgo dio término a cuatro años de investigación en células madre de tejido adulto, provenientes de células de la mucosa olfativa. Estas células, siguiendo los procedimientos de diferenciación celular, originaron células cardíacas, musculares, hepáticas, gliales, neuronas y demás tipos celulares evitando reacción inmunológica al paciente donador (prolifeblogs, 2005)

Hasta el momento, células madre de tejido adulto más estudiadas son:

- i. Células provenientes del cordón umbilical: obtenidas de un recién nacido. Estas células se pueden cultivar por un breve período de tiempo, lo que permite capturarlas durante el nacimiento de un bebé, llevarlas al laboratorio y reproducirlas en un medio de cultivo adecuado. Existen bancos de sangre de cordón umbilical públicos y privados en diferentes países y recientemente se creó un banco público en México, donde se utilizan estas células para el tratamiento de leucemia, linfoma y anemia aplásica (imms, 2005).
- ii. Células de la pulpa de diente de un recién nacido y células del líquido amniótico: ambas pueden desarrollarse en diferentes tipos celulares (isscr, 2004) o bien pueden servir como medio de cultivo para la obtención de otras células madre. Schwab, *et al*. (2000) realizó un estudio en el que utilizó como medio de cultivo membrana amniótica humana (*human amniotic membrane*) para el cultivo de células epiteliales límbicas. Para crear un reemplazo de la superficie córnea, se utilizaron células *ex vivo* y células madre de epitelio córneo cultivadas en una matriz derivada de membrana amniótica. El trasplante de estas células a

pacientes con deficiencia limbal fue exitoso, dando como resultado la reconstrucción del daño en la superficie córnea (Schwab, 2000).

Esta nueva técnica prueba que células madre epiteliales de córnea pueden ser obtenidas del limbo de manera segura, expandidas exitosamente *in vitro* y cultivadas en una matriz de cultivo conformado por membrana amniótica. El tejido resultante puede ser transplantado y aparenta ser exitoso en el tratamiento de enfermedades oculares de superficie córnea, incluyendo aquellos con deficiencia de células madre. Esta técnica, sostiene Schwab, minimiza la amenaza de daño (Schwab, *et al.*, 2000).

iii. Las células hematopoyéticas, consideradas por Anderson (2001) como el prototipo de las células madre de tejido adulto, son células multipotentes precursoras de todos los componentes celulares sanguíneos, capaces de reemplazar médula espinal y producir células del sistema inmune. Son las únicas que se utilizan comúnmente para terapia celular desde hace 40 años, esencialmente en transfusiones sanguíneas para tratamientos contra la leucemia, linfoma y desordenes sanguíneos severos (isscr, 2004).

Algunos reportes documentados y fechados a partir de 2001 sostienen que células derivadas de médula ósea, además de restituir y originar células sanguíneas, contribuyen a la formación de células propias de músculo, cerebro, hígado, corazón y endotelio vascular (Blau, H., *et al.* 2001). El trabajo de Blau sugiere que existen algunos reportes que han documentado que músculo y células derivadas de sistema nervioso central (SNC) pueden originar células sanguíneas mediante un proceso de reversión.

La causa por la cual estas células se utilizan para formar otros linajes es que una célula madre hematopoyética y su progenitora coexpresan diferentes genes antes de comprometerse hacia una línea de diferenciación, en lo que los investigadores denominan fase promiscua, en la cual la célula está activando genes asociados a varios linajes (Watt & Hogan, 2000).

Blau y colaboradores, en 2002, rastrearon el camino que siguen las células madre de médula ósea para convertirse en células de tejido adulto en ratones. El trabajo publicado el 15 de noviembre del mismo año, marca la primera ocasión que los científicos presenciaron la secuencia de eventos, paso a paso, que llevan a esta transformación (Adams, 2002).

Los resultados obtenidos sugieren que dos lesiones temporales, distintas, relacionadas inicialmente, inducidas por células madre adultas derivadas de médula ósea BMDC (*bone marrow-derived cells*) ocupan el nicho de células madre musculares y ayudan a regenerar fibras musculares maduras. La progresión de BMDC a células satélite de músculo, y de éstas a fibras musculares resulta en una contribución de hasta un 3.5% de fibras musculares; esto se debe al desarrollo en la plasticidad como respuesta a pautas ambientales (Blau, 2002).

Estos resultados, de acuerdo con la Dra. Blau, pueden ser utilizados para llevar ciertos genes a las células deseadas; esto es si pudiera inyectar células de médula ósea que produzcan una proteína faltante en una enfermedad muscular, esas células podrían integrarse con el músculo, proveer la proteína faltante y potencialmente tratar la enfermedad (Adams, 2002)

En general, el estudio y experimentación de células madre de tejido adulto no presenta problemas éticos respecto a su obtención o posible uso, ya que son células somáticas que se encuentran en una persona adulta.

- b. Células embrionarias. Son consideradas las más versátiles ya que mantienen su capacidad indiferenciada y cada una de ellas es capaz de generar cualquier órgano del cuerpo (Gilbert, S. 2000). Al encontrarse en un medio de cultivo adecuado pueden crecer indefinidamente y, en las condiciones adecuadas, no se diferencian ni se especializan. Podemos encontrar dos tipos, dependiendo del estado de desarrollo en el que se encuentren:
 - Las "totipotenciales" (del latín *totus*, que significa completo) son células que pueden originar todos los tipos celulares que se encuentran en el embrión, el feto o el organismo plenamente desarrollado, incluyendo los componentes embrionarios del trofoblasto y la placenta (nih, 2004). Las células del cigoto y de las primeras divisiones celulares posteriores a la fertilización, pueden dar lugar a un ser humano completo, ya que tienen la capacidad de generar todas las células (más de 200 tipos celulares en un mamífero adulto) y tejidos que permiten su formación y su posterior desarrollo en el útero (nih, 2004; isscr, 2005).
 - Las "pluripotenciales" (del latín *pluri*, que significa muchos) son células que pueden dar origen a todos los tipos celulares presentes en el embrión implantado, el feto o

un organismo completamente desarrollado excluyendo células del trofoblasto y placenta (isscr, 2005). Proviene de la parte interna del blastocito (provenientes de cualquiera de las tres capas germinales: endodermo, mesodermo y ectodermo) aproximadamente cinco días después de la fertilización. Estas células no originan un individuo por la falta de las células del trofodermo, pero son capaces de diferenciarse en cualquier tipo de tejido por su estado pluripotencial. Estas son las denominadas células madre embrionarias en las que se permite investigación de embriones humanos no mayores de 14 días, es decir, antes de su implantación endometrial (Sarukhán, 2001; UK Parliament, 2005).

Una vez identificadas, aisladas y cultivadas las células madre, se les debe canalizar al tipo de células especializadas se necesita.

1.4 Células madre embrionarias humanas (CMEH).

"Embryonic stem cells (...) will expand indefinitely, and grow indefinitely and this is a very important property" (Gearhart, 2002).

La historia del estudio de las células madre obtenidas de la masa interna del blastocito, tiene su inicio en 1998 con dos grupos de investigación independientes. El primero fue cuando científicos de la Universidad de Wisconsin lograron aislar y cultivar células madre embrionarias humanas. La investigación se centró en el desarrollo y cultivo en laboratorio de dichas células, después de trabajarlas y estudiarlas durante 17 años. "La investigación demuestra que se pueden desarrollar y cultivar esas células, y abre la posibilidad de nuevas y revolucionarias terapias de trasplante" declaró James Thomson, doctor a cargo de la investigación, exponente y catedrático de biología de ésta universidad. Los investigadores aislaron estas células a partir de embriones humanos fecundados *in vitro* de parejas en tratamiento para la infertilidad (FIV) después de firmar un consentimiento informado y haber sido aprobados por la junta directiva (Thomson, 1998; La jornada, 1998). Puesto que esta línea de investigación es muy reciente en humanos, se ha investigado mucho más en ratones. Su desarrollo y posible uso se encuentra en sus primeras etapas (nih, 2004).

Un blastocito *in vitro* de cinco días tiene entre 200 y 250 células y es en este estado cuando se utilizan para obtener células madre embrionarias. En este proceso es necesario remover quirúrgica o inmunológicamente las células del trofoectodermo para obtener exclusivamente células madre embrionarias. Una vez removido el

trofoectodermo, la masa interna del blastocito cuenta con aproximadamente 150 células. *In vitro*, éstas células pueden proliferar, hasta obtener una población considerable.

Para obtener un cultivo de células madre se necesitan incubadoras especiales a temperatura corporal (37°C) y alta humedad, con un medio de cultivo preciso o *feeder layer*, mismo que varía dependiendo el tipo de células que se quiera conseguir.

Se debe tener mucho cuidado en mantener su estado indiferenciado, en caso de no conseguirlo se corre el riesgo de que crezcan de manera descontrolada u originar un teratoma o neoplasias (Gearhart, 2002).

En el estudio realizado por Thomson y colaboradores se permitió el desarrollo embrionario hasta la etapa de blastocito, 14 células de la masa interna del blastocito fueron aisladas y cinco líneas celulares embrionarias, obtenidas de cinco embriones diferentes, fueron originadas. Las células resultantes presentaron un radio amplio en núcleo y citoplasma y un nucleolo prominente. Tres líneas celulares (H1, H13 Y H14) presentaron un cariotipo XY normal, y dos líneas celulares (H7 Y H9) presentaron un cariotipo XX normal. Cada una de estas líneas celulares fue exitosamente criopreservada. Cuatro de las líneas celulares fueron criopreservadas después de 5 a 6 meses de proliferación indiferenciada continua. La línea celular H9, mantuvo su cariotipo XX después de 6 meses de cultivo. No se observó ninguna crisis en periodo replicativo crítico en ninguna línea celular (Thomson, 1998).

Por otro lado, el Dr. John Gearhart junto a sus colaboradores consiguieron el mismo año aislar células embrionales germinales o EGC (*embryonic germ cells*) derivadas de células germinales primordiales o PGC (*primordial germ cells*). Para su obtención se utilizó tejido gonadal y mesenterio de tejido muerto de fetos abortados (aborto terapéutico) con un periodo de gestación de entre 5 y 9 semanas. Una vez aisladas estas células, semejantes en morfología a las obtenidas por Thomson, fueron cultivadas en una matriz de cultivo hecha a base de fibroblasto de ratón. Los resultados indican que las células germinales primordiales dieron origen a grandes conglomerados de colonias multicelulares. De cinco cultivos examinados, tres mostraron cariotipo XX y dos mostraron XY, en todos los casos, el cariotipo se mantuvo estable (Shamblott, M. J., 1998).

Posteriormente el análisis inmunohistoquímico de los cuerpos embrionales demostró que las células derivadas de las PGC pueden diferenciarse en una gran variedad de

tipos celulares, incluyendo derivados de las tres capas embrionales (ecto, meso o endodermo) y tres diferentes derivados mesodermicos fueron vistos (Shamblott, M. J., 1998).

Finalmente, las conclusiones del artículo señalan la "importancia invaluable" que presentan las células madre pluripotentes humanas para estudios posteriores embriológicos y de terapia celular. Aunado a esto, señalan que estas células podrían servir para definir las condiciones óptimas del medio de cultivo en el cual desarrollarlas. La expresión genética diferencial, necesaria para la diferenciación celular específica y para aislar células madre de linajes restringidos, pueden servir como fuente celular para transplantes (Shamblott, M. J., 1998).

Características de las Células Madre Embrionarias Humanas.

La ventaja que presentan las células madre embrionarias frente a las hematopoyéticas, es que las primeras son altamente proliferativas cuando se encuentran *in vitro* y son capaces de generar un amplio rango de tipos celulares mediante diferenciación directa (Thomson, 1998).

Otra ventaja a considerar es que las células madre embrionarias humanas presentan cariotipos normales, expresan altos niveles de actividad de telomerasa, al igual que marcadores en la superficie celular (glicolípidos y glicoproteínas) propios de células madre embrionarias de primates que no se presentan en otros linajes (Thomson, 1998).

La expresión de telomerasa extiende el periodo de vida replicativo celular, por eso se encuentra fuertemente relacionada con la inmortalidad que presentan las líneas celulares embrionarias humanas ya que se encuentra presente, en altos niveles, en células germinales, tejido embrionario y tumores cancerígenos. Las células adultas somáticas diploides no expresan telomerasa, puesto que se va acortando con la edad, y entran en senescencia replicativa después de un periodo de vida proliferativo (Thomson, 1998).

El alto nivel de actividad de telomerasa expresado por las líneas celulares embrionarias sugiere que su periodo de vida replicativo excede el de las células somáticas confiriéndoles una mayor plasticidad (Thomson, 1998).

De acuerdo con el trabajo del Dr. Gearhart, las células pluripotenciales presentan ciertas características morfológicas "particulares de, pero no específicos para", células madre pluripotentes como altos niveles de alcalino fosfatasa intracelular, crecimiento en colonias multicelulares, cariotipos normales y estables y la capacidad de diferenciarse en células derivadas de las tres capas germinales embrionales (Shamblott, M. J., 1998).

Otra característica que se busca obtener en los cultivos *in vitro* de estas células, es la presencia de cuerpos embrionales o *Embryoid bodies* (EBs). Estos EB son agregados celulares diferenciados, similares a los teratomas o teratocarcinomas (Shamblott, M. J., 1998).

These structures appear to recapitulate the normal developmental process of early embryonic stages and promote the cell- cell interaction required for cell differentiation ³ (Shamblott, M. J., 1998).

Es por eso que se busca su obtención, por ser un indicador de pluripotencialidad de estas células. Claro esta que sólo son una característica, no se busca su desarrollo en un trasplante (Shamblott, M. J., 1998).

¿Qué es un feeder layer o Matriz de cultivo?

Las células madre embrionales humanas pueden mantener su estado indiferenciado y pluripotencialidad, cuando son cultivadas en mEFs (*mouse embryonic feeder layers*) ya que requieren de factores solubles secretados por estas matrices.

En el estudio realizado por Gillian M. Beattie *et al.* (2005) Buscaban desarrollar medios de cultivo para células madre embrionarias humanas (CMEH) que permitieran su diferenciación hacia un linaje endocrino pancreático. Para modular el crecimiento celular y la diferenciación en células pancreáticas fetales humanas, crearon un cocktail químico conformado por varios factores de crecimiento. Las células madre embrionales humanas cultivadas durante varias semanas bajo estas condiciones no mostraron cambios en su morfología celular. Eventualmente, comenzaron a eliminar factores de crecimiento del cocktail hasta encontrar cuáles de ellos permitían un crecimiento indiferenciado en las células madre embrionarias humanas y mantenían su estado pluripotente.

³ (Estas estructuras parecen recapitular los procesos de desarrollo normales de las primeras etapas embrionales y promueven la interacción célula- célula requerida para la diferenciación celular) (Shamblott, M. J., 1998).

Posteriormente, separaron cada uno de estos factores de crecimiento para medir, por separado, su eficacia. Finalmente combinaron cada factor de crecimiento con otro y compararon los resultados. Los resultados obtenidos de este estudio permitieron reconocer diferentes factores de crecimiento, el efecto que ocasiona en el desarrollo de las CMEH y las diferencias que generan estos factores al ser utilizados en el *feeder layer* (Beattie et al., 2005)

Por otro lado, investigadores españoles anunciaron en 2004 la creación de las primeras líneas celulares del país derivada de células madre embrionarias humanas cultivadas en un medio de cultivo humano (VAL-1 y VAL-2). Estas líneas celulares serán almacenadas en el Stem Cell Bank de Reino Unido (Holden, 2004).

Desventajas de las líneas celulares aprobadas en los EUA.

A partir de los experimentos realizados por el Dr. Thompson, se ha podido hacer investigación en Estados Unidos en torno a las CMEH. Sin embargo, a partir de las 9pm del 9 de agosto de 2001, el presidente George W. Bush anunció su decisión de permitir la investigación en estas células con fondos federales restringiéndolo a las 60 líneas celulares existentes hasta ese preciso momento:

I have concluded that we should allow federal funds to be used for research on these existing stem cell lines, where the life and death decision has already been made (...)⁴(The President's Council on Bioethics, 2004).

Lamentablemente, no resulta conveniente utilizar ninguna de las líneas celulares aceptadas por el gobierno federal de los EUA para futuros tratamientos clínicos (The Johns Hopkins University & The Johns Hopkins Health System, 2003). La mayoría de las líneas celulares pluripotentes obtenidas son derivadas de blastocitos de ratón y éstas, al ser reintroducidas al huésped, contribuyen a la formación de todos los tejidos adultos, incluso células germinales (Watt & Hogan, 2000).

Estas líneas celulares pueden albergar un virus o algún otro factor específico de ratones que el sistema inmunológico humano no pueda combatir, y exponer a pacientes potenciales a un contagio de este tipo es un riesgo que no amerita ser tomado (The Johns Hopkins University & The Johns Hopkins Health System, 2003)

Un caso así fue documentado por Martin, Muotri, Gage y Varki en 2005 y publicado en *Nature Medicine* el mismo año.

⁴ (He concluido que debemos permitir que fondos federales sean utilizados para investigar las líneas celulares existentes, donde la decisión de vida y muerte ya ha sido tomada (...))

Este estudio tiene su raíz en el problema relacionado con el cultivo de las CMEH en una matriz de cultivo de fibroblasto de ratón mitóticamente inactivo (*mitotically inactivated mouse embryonic fibroblasts*), y la respuesta inmune hacia el ácido siálico de ratón que presentan las CMEH. Los ácidos siálicos se encuentran ubicados en la superficie de todas las células y en la mayoría de las proteínas secretadas. Los dos ácidos siálicos más conocidos en mamíferos son el Neu5Gc y el Neu5Ac, siendo este último precursor del primero. En ratones, el Neu5Gc representa el 20% del total de ácido siálico en el *feeder layer*.

Como ya se mencionó, las células madre embrionarias humanas, se cultivaban en fibroblasto de ratón. Cuando las CMEH son removidas de la gástrula y colocadas en suspensión para su posterior crecimiento en un medio de cultivo conformado por suero animal, se diferencian en cúmulos conocidos como cuerpos embrionarios o "*embryoid bodies*". Las CMEH y los cuerpos embrionarios pueden incorporar el ácido siálico no humano (Neu5Gc) del *feeder layer* de ratón o del medio de cultivo en el que se encuentran en suspensión. Ya que las células humanas son incapaces de producir Neu5Gc a partir de Neu5Ac, la detección de éste último en las CMEH utilizadas en el estudio realizado por Martin *et al.*, supone que su origen es foráneo y es incorporado vía metabólica.

La mayoría de los humanos adultos sanos presentan anticuerpos específicos para Neu5Gc. Sin embargo, la metodología de cultivo xenogénico puede comprometer el éxito del trasplante, como resultado de la toma y posterior expresión de Neu5Gc en la superficie de cualquier tejido desarrollado de CMEH. Dicha incorporación puede llevar a una respuesta inmune contra el trasplante, controlada por anticuerpos naturales hacia el Neu5Gc (Martin *et al.*, 2005).

La importancia de estudiar las CMEH es que ofrecen la posibilidad de estudiar eventos en el desarrollo embrionario humano que no pueden ser estudiados directamente en un embrión intacto o mediante un modelo animal. A pesar de que el ratón es por excelencia el modelo animal de estudio mamífero, existen diferencias estructurales embrionales significativas entre ratones y humanos, como placenta y membranas extra- embrionarias, por este motivo es indispensable continuar con el estudio de células madre embrionarias humanas. Así mismo, su estudio ofrece importantes descubrimientos en el área clínica, en la detección de defectos de nacimiento, infertilidad y abortos espontáneos, así como la identificación de genes (ya sea para la producción de nuevos medicamentos o para su uso en terapias de regeneración de tejidos) y para identificar componentes teratogénicos o tóxicos (Thomson, 1998)

a. Obtención de CMEH mediante fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIV/TE) y Criopreservación.

Como ya se mencionó, una forma de obtener células troncales embrionarias es mediante la adquisición de embriones sobrantes obtenidos de la técnica de reproducción asistida fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIV/TE) y la posterior criopreservación embrionaria. A continuación se describen las tres técnicas.

Fertilización *in vitro* y transferencia embrionaria (FIV/TE)

Un aspecto importante de la vida humana que se ha visto afectada por las nuevas tecnologías biológicas es la reproducción humana. Comenzando por la inseminación artificial, seguida por la fertilización *in vitro* y llegando a los más novedosos avances, las técnicas de reproducción asistida se han convertido en parte de la vida médica cotidiana (The report of the President's Council on Bioethics, 2002).

La FIV es una de las técnicas que se utiliza para producir un embarazo en presencia de infertilidad primaria. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta última se define como la falta de embarazo luego de 12 meses a 2 años de relaciones sexuales regulares sin protección (OMS, 2005; redlara, 2001). Originalmente esta técnica de reproducción asistida estaba enfocada a tratar infertilidad ocasionada por daño en las Trompas de Falopio, también conocido como oviducto y actualmente se utiliza para tratar una gran variedad de problemas de infertilidad (medlinks, 2003).

Sin embargo, aproximadamente sólo el 5% de los casos de infertilidad se debe a causas anatómicas, endocrinológicas, genéticas o por factores inmunológicos y más de la mitad (55% en adelante) presentan esterilidad ocasionada por enfermedades sexualmente transmitidas o por infecciones ocasionadas por aborto o parto (who, 2005). En la mayoría de los países latinoamericanos, los tratamientos de reproducción asistida no son considerados prioridad dentro de los temas de salud pública, ni tampoco la prevención de enfermedades que la ocasionan, a pesar de que pueden ser prevenidas y tratadas fácilmente (Luna, 2001).

En México el Sistema Nacional de Salud no considera que la infertilidad sea un problema médico que deba ser tratado en el sector salud, a pesar que en el país aproximadamente un millón de parejas presentan problemas de infertilidad, con una tendencia a la alza de un 15% (La jornada, 04/06/2004, sociedad y justicia).

Fernando Gaviño Gaviño, Sub director médico de Biología de la Reproducción Humana del Instituto Nacional de Perinatología (Inper), comentó que en México "entre el 10 y 15 % de las parejas de edad reproductiva, que buscan concretar un embarazo, no lo logran más que con ayuda médica" Aunado a estos problemas, vemos que la maternidad se ha ido postergando, las mujeres planean embarazarse casi una década después cuando se les compara con sus progenitoras (La Jornada, 04/06/2004, sociedad y justicia).

De acuerdo a la Red latinoamericana de Reproducción Asistida (Redlara), la FIV es una técnica pro- vida que se lleva a cabo en el laboratorio, manteniendo las gametas femeninas y masculinas en una cápsula con un medio de cultivo específico, bajo condiciones ambientales controladas. La evidencia sugiere que es el proceso de fertilización más eficiente, con un 25% de posibilidad de conseguir un embarazo (algunas clínicas de reproducción asistida tienen mejores resultados) debido a que la deficiencia espermática deja de ser un factor preocupante para la inseminación (asrm, 2002; who, 2005).

La finalidad de la FIV es que los espermatozoides fecunden los óvulos fuera del cuerpo de la mujer, ya que en ocasiones las Trompas de Falopio están incapacitadas para este proceso Los factores que se consideran para llevar a cabo esta técnica son: edad de la mujer, al menos un oviducto saludable y funcional, una adecuada concentración de espermatozoides y duración de la esterilidad probada (redlara, 2001).

En una mujer saludable en edad reproductiva la primer parte del ciclo menstrual, conocida como proliferativa o folicular, comienza cuando la pituitaria empieza a secretar grandes cantidades de hormona foliculo estimulante (HFE) misma que incluye la formación de receptores de hormona luteinizante (HL) en las células de la granulosa. Poco tiempo después de esta primer etapa, la pituitaria comienza a secretar HL. Esta hormona se encarga de activar la división meiótica de los oocitos para la ovulación. Estas dos gonadotropinas, cuando actúan conjuntamente, ocasionan la producción de estrógeno el cual sirve para formar el endométrio uterino y su vascularización (Gilbert, 2000).

Para poder realizar un tratamiento de FIV/TE es necesario fomentar un desarrollo folicular múltiple en la mujer mediante un tratamiento hormonal que consta de dos etapas:

La primera consiste en bloquear la secreción de HL mediante antagonistas de factores hipotalámicos. Es necesario inhibir la producción de esta hormona para evitar la ovulación. Lo que se busca es la producción de la mayor cantidad de folículos maduros en el mismo periodo de tiempo que puedan, posteriormente, ser removidos del ovario y continuar con el tratamiento de FIV. La segunda etapa se encarga de estimular hormonalmente los ovarios de la mujer mediante gonadotropinas durante 10 a 12 días para asegurar la obtención de un número óptimo de oocitos maduros para el tratamiento (reproduccion, 2004).

De manera natural una mujer saludable presenta entre 800 y mil 200 folículos por mes, de los cuales, en teoría, cada uno posee un óvulo. De esos, sólo se va a utilizar uno para poder ser fecundado (Nakar, 2001). Sin embargo, una mujer que se somete a un tratamiento de reproducción asistida necesita producir la mayor cantidad de folículos maduros posibles ya que no siempre se consigue un óvulo en el fluido folicular y en este caso es necesario repetir el proceso. Para evaluar el crecimiento y desarrollo de los folículos se realiza un seguimiento ecográfico, el cuál consta de 3 o 4 ecografías transvaginales y muestras de sangre para medir el nivel de estradiol, mismo que aumenta a medida que crecen los folículos y sirve para determinar la madurez bioquímica de los mismos (unifertes, 2003). A continuación, se determina el tamaño de los folículos mediante un ultrasonido y cuando la mayoría de los folículos han alcanzado un tamaño promedio de 18- 20mm, se inyecta, vía intramuscular, la hormona gonadotropina coriónica humana (GCH). Esta hormona permite que los oocitos entren en la última etapa de maduración, que comience el desprendimiento del oocito de la pared folicular en el cual se desarrolló y facilita la remoción del folículo para que 36h después se realice la aspiración folicular (ivf1.com, 2005).

En esta última, se utiliza una aguja que atraviesa la pared de la vagina hasta llegar al ovario. Esta punción transvaginal es dirigida con control ultrasonográfico o laparoscopia (reproduccion, 2004; ivf1, 2005). La captura de oocitos directamente del ovario es un proceso ambulatorio que requiere anestesia local. Se busca extraer el fluido folicular y depositarlo en un tubo de ensaye para posteriormente ser inspeccionado bajo el microscopio en busca del oocitos.

Hasta este momento parece relativamente sencillo realizar el procedimiento sin riesgos, lamentablemente, como se verá más adelante, las consecuencias ocasionadas por la estimulación hormonal dan como resultado una cantidad considerable de contraindicaciones y complicaciones.

Una vez obtenidos, los oocitos son clasificados morfológicamente bajo el microscopio para determinar cuáles de ellos están maduros y presentan apariencia normal (ivf1.com, 2005). Posteriormente son colocados en una incubadora con medios de cultivo que simulan el fluido tubárico entre 2 a 10 horas después de la captura ovular (reproduccion, 2004).

Después de la aspiración folicular, la mujer recibe apoyo hormonal diario con progesterona vía intramuscular, oral o vaginal, ya que el uso de medicamentos que previenen la ovulación prematura y permiten la aspiración folicular pueden ocasionar una producción de progesterona inadecuada. Por este motivo es necesario suministrarla de manera externa. La forma más efectiva de suministrar progesterona al útero es vía vaginal, que se continúa hasta la detección del embarazo (redlara, 20001; ivf1, 2005).

En casos de infertilidad masculina severa (cantidad reducida de espermias, inmovilidad o presencia de una gran cantidad de anticuerpos antiespermáticos), se sugiere la técnica de Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI por sus siglas en inglés). A diferencia del FIV, donde los oocitos son penetrados de manera natural por los espermatozoides, en esta técnica se inyecta directamente en el óvulo un sólo espermatozoide, en un medio artificial. El óvulo se limpia previamente con una solución enzimática de las células de la granulosa y se sujeta con una pinza en el momento de la inyección. De todos los espermatozoides previamente capacitados en el laboratorio, sólo se usará uno de ellos. Este espermatozoide se coloca en una micro-aguja (comenzando por el flagelo y posteriormente el acrosoma), y se inyecta dentro del citoplasma del ovocito (ivf1, 2005)

Para la fecundación, en tratamiento de FIV, se incuban en el mismo medio de cultivo ovocitos y espermatozoides (aproximadamente 50 a 100 mil) previamente capacitados en el laboratorio. La causa por la cual es necesario fecundar más de un ovocito es que no todos los ovocitos pueden ser fecundados, no todos los que sean fecundados llegan a un estado embrionario necesario y, aunado a esto, no todos los embriones podrán implantarse

...de cien *concepti* (entiéndase por *concepti* embrión) en estado de cuatro células (24 a 36 horas desde la fecundación) no más de 30 llegan espontáneamente al estado de blastocito, momento en que tienen la potencialidad de anidarse en el útero de la mujer. Más aún, de aquellos embriones que llegan a manifestarse como clínicamente evidentes, (tres semanas desde la fecundación) otro 17 a 20% se perderá como aborto clínico.

De estos más del 70% muere como expresión de errores cromosómicos incompatibles con la vida y generados durante la fecundación (unifertes, 1995).

A partir de este momento FIV e ICSI siguen el mismo procedimiento. Una vez fecundados los óvulos se busca la presencia de dos pronúcleos y dos cuerpos polares. En caso de encontrarlos, los óvulos fecundados se colocan nuevamente en la incubadora para permitir su desarrollo hasta observar blastómeros (ocho células) donde cada blastómero contiene información cromosómica idéntica (ivf1.com, 2005).

Evidencia de fertilización es cuando se aprecian pro-núcleos de 16 a 20 horas posteriores a la incubación de gametos.

Transferencia embrionaria (TE).

La Transferencia Embrionaria es el paso a seguir. Se busca depositar los embriones dentro de la cavidad uterina vía transcervical. Se trata de un procedimiento ambulatorio que no requiere anestesia. (imi, 2004). Los embriones pueden ser implantados a partir del segundo o tercer día de la fecundación para que puedan continuar su desarrollo en el útero hasta poder implantarse en el endometrio, aproximadamente al quinto día. Actualmente se transfieren 3 embriones por ciclo, ya que esto disminuye la posibilidad de embarazo múltiple de alto riesgo (imi, 2004). En algunos casos la transferencia puede realizarse directamente en la Trompa de Falopio, en estos casos es necesaria anestesia general. Aproximadamente 21 días después del trasplante embrionario se realiza un ultrasonido que busca la presencia de un saco gestacional. En caso de ser exitoso el embarazo, se sigue el tratamiento hormonal con progesterona de 7 a 9 semanas más, dependiendo de la paciente (redlara, 20001).

Los factores que pueden afectar las probabilidades de embarazo son principalmente dos:

- El número de embriones transferidos al útero, ya que al fecundar más de un oocito aumenta la probabilidad de obtener un embrión y al hacer esto aumenta la posibilidad de un embarazo, pero el riesgo de un embarazo múltiple también aumenta (imi, 2004).
- La edad de la mujer es el segundo factor a considerar, ya que algunos oocitos pueden presentar alteraciones cromosómicas que afecten la implantación o un desarrollo adecuado del embrión. La frecuencia de estas alteraciones aumenta

hasta un 70%, aproximadamente, en oocitos de mujeres de 40 años en adelante (redlara, 2001).

Complicaciones.

A pesar de ser uno de los procedimientos más utilizados, la FIV/TE presenta varias contraindicaciones médicas, comenzando por los medicamentos de tipo hormonal suministrados a la mujer. Estos pueden provocar un leve dolor de cabeza, cambios en el estado anímico, inflamación abdominal, aumento de peso y visión borrosa. El médico tratante debe estar informado de cuales son las molestias que se presentan al igual que la intensidad de las mismas.

Es relativamente común que después de la aspiración folicular se presenten un dolor abdominal ligero (mismo que suele ser tratado con analgésicos), y sangrado vaginal. Si se llega a presentar fiebre, dolor agudo o sangrado excesivo se requiere atención médica. Sin embargo, se pueden presentar otras complicaciones menos frecuentes durante este proceso como hemorragia por lesión de la pared vaginal, infección pélvica, sangrado ovárico y en muy raros casos lesiones en estructuras vecinas.

Las complicaciones más frecuentes son:

- Torsión ovárica. Generalmente es ocasionada por la hiperestimulación hormonal donde el ovario puede duplicar o triplicar su tamaño aumentando su peso y provocando una torsión que estrangula el sistema vascular ocasionando intensos cólicos, dolor pélvico, retención de líquido, deshidratación, trastornos electrolíticos y torsión del o los ovarios. La torsión ovárica se presenta en menos del 1% de las pacientes (unifertes, 2003). Si no se resuelve de manera espontánea puede producir una necrosis y hemorragia ovárica. De ser así se requiere intervención quirúrgica, ya sea para destorcer el ovario o bien para extirparlo en caso de que se encuentre demasiado avanzado el daño (reproducción, 2004).
- Embarazo extrauterino. Esto es la implantación del embrión en el oviducto. Esto ocurre hasta en el 4% de los casos ya que gran parte de las pacientes presentan patología tubárica y uterina. En caso de presentarse, se debe dar término al embarazo mediante cirugía o suministrando Metoxerato, droga quimo terapéutica que inhibe la multiplicación celular del embrión (unifertes, 2003; reproducción, 2004).

Aunado a las complicaciones durante el proceso de fertilización, encontramos otros efectos secundarios:

- Defectos de nacimiento. Cabe aclarar que el porcentaje de mal formaciones no es mayor que el que se presenta en la población general, que va de 2 a 2.4% de los nacidos examinados.
- Embarazos múltiples de alto grado en mujeres infértiles ocasionados por estimulación ovárica mediante un tratamiento agresivo con gonadotropinas. Se presenta en un 1 a un 5% de los ciclos estimulados y aumenta en casos de mujeres con síndrome ovárico poliquístico. (N. Engl. J. Med., 2000). La frecuencia multigestacional tiene un aumento directamente proporcional al número de embriones transferidos. La tasa global multigestacional es de 29%, de los cuáles un 10% se reduce espontáneamente. En casos de gestación triple en adelante, encontramos la mayor tasa de abortos, muerte fetal, partos prematuros y mayor mortandad neonatal. La multigestión, ya sea que se encuentre relacionada a TRA o no, se encuentra asociada al aumento en el riesgo de nacimiento antes de tiempo, bajo peso en el neonato, malformaciones congénitas, muerte fetal e infantil y mortalidad a largo plazo de los sobrevivientes (Fathalla, 2000).

Una de las medidas que se han tomado para evitar la multigestión fue la elaboración de una nueva técnica, que comenzó a desarrollarse en Bélgica en 2000, denominada SET (por sus siglas en inglés: Single Embryo Transfer), y su objetivo es transferir un solo embrión por ciclo.

Respecto a las complicaciones ocasionadas por embarazo múltiple Mahmoud F. Fathalla (Profesor de Obstetricia y Ginecología y antiguo Decano de la Escuela de Medicina de la Universidad de Assiut (Egipto) y Presidente del Comité Consultivo de Investigaciones Sanitarias mundial de la OMS), sostiene que la tasa de éxito obtenida de los tratamientos de reproducción asistida (TRA), la cual se entiende como la cantidad embarazos que llegan a término y el producto nace vivo, es de aproximadamente de un 25%. Esto, explica Fathalla, podría sonar prometedor, pero para una mujer que se va a someter a un TRA y planea invertir económica, física y emocionalmente su persona durante un periodo de tiempo considerable, saber que alrededor del 75% de los procedimientos no es exitoso, no resulta alentador.

Los riesgos de multigestión son expresados en términos de morbilidad y mortalidad perinatal e infantil, cuando, de acuerdo con Fathalla, deberían ser considerados como parte de la causa de muerte en mujeres y no tanto en el neonato. Por lo general es al

feto al que se le da mayor importancia, y en la mayoría de los casos, reporta Fathalla, el impacto en la mujer se ve disminuido o incluso completamente ignorado. En caso de que el producto pueda desarrollar o tenga una malformación o una enfermedad congénita, resulta prioritario su tratamiento, siendo que son las mujeres las que han hecho la mayor inversión de ellas mismas en el embarazo. Aunado a esto son ellas las que cargan con la responsabilidad de llevar un bebé enfermo (Fathalla, 2001).

Como vemos, el proceso que implica un tratamiento de reproducción asistida es oneroso en varios aspectos. En caso de obtener más de un embrión, la opción que se ofrece es la criopreservación.

Criopreservación.

Los especialistas en reproducción asistida desarrollaron, hace dos décadas, la criopreservación embrionaria, la cual consiste en utilizar el frío extremo para disminuir las funciones vitales de una célula o un organismo y que no pierdan sus propiedades fisiológicas, es decir, que mantengan su microestructura y funcionalidad y poderla mantener en condiciones de "vida suspendida" durante tiempo indefinido (redlara, 1995, reproducción, 2004).

La criopreservación se centra en dos objetivos: El primero es la eficiencia del tratamiento y el segundo es evitar la multigestión. En el primer caso, aumenta la posibilidad de nuevos ciclos de transferencia sin someter a la mujer a nuevos ciclos de estimulación, lo cual implica un ahorro económico, físico y emocional para las parejas y se pueden utilizar cigotos congelados para futuras transferencias. Al igual que en la FIV/TE, sólo se depositan aproximadamente tres embriones por ciclo para evitar la multigestión. Este procedimiento permite la disponibilidad de los embriones en el momento en que sean requeridos por la pareja (imi, 2004).

La criopreservación de embriones humanos se realizó por primera vez en Estados Unidos en 1983 por Trounson y Mohr, naciendo el primer niño en 1984. (Pommer, *et al.*, 2003). La técnica surgió como respuesta a la necesidad de contar con un mayor número de embriones con la calidad adecuada para asegurar el embarazo.

En la actualidad, los espermatozoides y los embriones se pueden conservar varios meses, incluso varios años a la temperatura indicada. El principal problema que presenta el congelamiento celular, en general, es la formación de cristales citoplásmicos que tienden a romper la membrana celular.

Durante la congelación, los cristales de hielo se forman primero en el medio extracelular, creando un gradiente de potencial químico que favorece la salida de agua del interior de las células. Si no se logra una adecuada deshidratación se formarán cristales de hielo en el interior de la célula y ocurrirá recristalización durante la descongelación, con graves consecuencias para la integridad estructural de la célula (Marello, 1996).

Para evitar esto se ha utilizado una gran cantidad de agentes químicos que hacen que la temperatura intracelular descienda de manera gradual. Casi todas estas técnicas involucran el llevar a las células a muy bajas temperaturas a ritmos controlados, disminuyendo la temperatura aproximadamente 1 a 2 grados centígrados por minuto, hasta aproximadamente -80°C mediante el uso de un aparato conectado a una computadora, antes de ser almacenados en un tanque de nitrógeno líquido que va de -174°C a -196°C (Monterrey, 2001).

Cabe señalar que a diferencia de la criopreservación de espermatozoides (una técnica que se ha utilizado a lo largo de los años, sin presentar grandes riesgos) el proceso de criopreservación de óvulos y oocitos no había sido exitoso, hasta hace poco. Durante décadas éstas células presentaron un reto tecnológico, debido a su gran tamaño y acuosidad, ya que el óvulo es la célula más grande del cuerpo humano (mide $80\mu\text{m}$ de diámetro cuando se encuentra en un folículo completamente desarrollado) (Gilbert, 2000). Debido a su tamaño celular, representaba un riesgo al momento de congelarlo, ya que la formación de cristales de hielo podía romper la membrana celular y destruir componentes estructurales internos cruciales (imi, 2004).

En 1994 en Japón, se desarrolló la técnica que permitió la criopreservación de óvulos a temperaturas de menos 196°C y fue posteriormente perfeccionada en Italia, logrando el primer embarazo con óvulos congelados en 2002. En Latinoamérica, el primer caso registrado fue en Bogotá en enero de 2005 y finalmente en febrero del mismo año se logró el primer embarazo exitoso en la ciudad de Guadalajara, Jalisco, México (cronica, 2005).

Esta técnica consiste en extraer los óvulos de una donadora, siguiendo el mismo procedimiento de FIV, y una vez obtenidos se busca drenar el protoplasma de los óvulos "muy lentamente y reemplazarla por un químico anticongelante" (Ruvalcaba en El universal, 2005). A partir de este momento se siguen los mismos pasos de criopreservación. De acuerdo al director del Instituto Mexicano de Infertilidad (IMI), Luis Arturo Ruvalcaba "la tasa de supervivencia (de los óvulos) va del 80 al 100 por ciento"

A pesar del éxito obtenido, ésta técnica aún se encuentra en fase experimental. Sin embargo, una de las ventajas que ofrece la criopreservación de óvulos, es que ya no es necesario seguir almacenando embriones, los cuales generan cuestionamientos éticos, morales y religiosos mayores (Ruvalcaba, 2005).

El relativamente fácil y exitoso proceso de criopreservación de espermatozoides y embriones contrasta marcadamente con los problemas asociados al congelamiento de oocitos. La donación de esperma ha sido utilizada por décadas mientras que la donación de oocitos sigue estando rezagada (Fathalla, 2001). Primero por cuestiones técnicas antes mencionadas, segundo por la posibilidad de tráfico de óvulos, el posible uso de estos con fines de clonación, el costo físico que implica para la donadora, la cosificación de gametos resultante de este suceso aunado al valor económico al cual puede llegar la venta de dichos óvulos.

El segundo objetivo de la criopreservación embrionaria es evitar la multigestión, ya que en caso de multigestión extrema, (tres o más embriones) estos corren un mayor riesgo de verse afectados por el propio embarazo que por el hecho de haber estado criopreservados. La cuota anual por criopreservación de embriones, en el caso específico de la clínica de reproducción asistida del Hospital Los Ángeles, es de 60 o 70 dólares mensuales.

Ahora bien, en el Consenso latinoamericano en Aspectos Ético- Legales relativos a las técnicas de reproducción asistida que tuvo lugar en Reñaca, Chile en 1995 en el apartado referente a criopreservación se hace la siguiente referencia "se justificaría la criopreservación siempre que el riesgo potencial de vitalidad de los *concepti* sea inferior al riesgo de morir como consecuencia de la multigestación extrema". Aunado a este apartado, se encuentra estipulado que para minimizar el efecto que ejerce el tiempo sobre estos embriones congelados, se deben evitar nuevas estimulaciones hormonales hasta no haber transferido toda la cohorte de embriones criopreservados a la madre (redlara, 2001). La conclusión final a la cual llegaron los miembros de este consenso fue que este procedimiento, bien realizado, "tiene mayores beneficios potenciales que problemas" (redlara, 2001).

b. clonación terapéutica.

"This concept, known as "therapeutic cloning," refers to the transfer of the nucleus of a somatic cell into an enucleated donor oocyte" (Hwang, 2005)

Una de las principales causas para apoyar la investigación en células madre embrionarias humanas obtenidas mediante clonación terapéutica, o con fines de investigación biomédica, es la posibilidad de eliminar el rechazo inmunológico que presentan las CMEH obtenidas de embriones supernumerarios de tratamiento de FIV/TE (Thompson, 1998; Jaenisch, 2004; Hwang, 2005)

Ahora bien, la transferencia nuclear de células somáticas o SCNT (*Somatic Cell Nuclear Transfer*) busca transferir el núcleo de una célula somática a un oocito enucleado. En teoría, el citoplasma del oocito reprogramará el núcleo transferido silenciando todos los genes propios de la célula somática y activando los del embrión (Hwang, 2004). De este embrión se obtienen las CMEH de la parte interna del blastocito clonado, en las cuales se espera obtener el genoma del donador. Se espera que después de dirigir la diferenciación celular estas células, genéticamente idénticas al donador, puedan ser transplantadas al paciente evitando una reacción inmune (Hwang, 2004).

Este estudio fue realizado por el Dr. Hwang y colaboradores en 2004. Para llevarlo a cabo, necesitaron 242 oocitos obtenidos de 16 voluntarias (todas firmaron un consentimiento informado), de los cuales 66 aun no estaban maduros, por lo que se indujo su maduración mediante agentes físicos y químicos (Hwang, 2004). Hasta el momento no se tienen protocolos elaborados para llevar a cabo SCNT en humanos, por ese motivo el equipo de trabajo del Dr. Hwang se enfrentó a una serie de obstáculos que tuvieron que ir resolviendo conforme la investigación iba avanzando. A pesar de todos estos detalles, el reporte indica la obtención de un total de 30 SCNT derivados de blastocitos que fueron colocados en cultivo, 20 masas internas celulares que fueron aisladas mediante remoción inmuno-quirúrgica del trofoblasto, y una línea celular embrionaria humana fue obtenida (Hwang, 2004). Las células obtenidas reaccionaron tal como se esperaba con los estándares esperados.

Los resultados fueron:

we provide three lines of evidence supporting the nuclear transfer origins of the SCNT-hES-1 cell line: (i) DNA extraction was verified for each of the 242 enucleated oocytes; (ii) DNA fingerprinting showed heterozygous, not homozygous, chromosomes; and (iii) RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) showed biparental, and not unimaternal, expression of imprinted genes ⁵ (Hwang, 2004).

Este fue uno de los pasos más importantes que permitieron la actual investigación en CMEH obtenidas mediante transferencia nuclear.

Hasta el 19 de mayo de 2005, cuando la revista *Science* publicó *Patient-Specific Embryonic Stem Cells Derived from Human SCNT Blastocysts*, dirigido por el Dr. Woo Suk Hwang de Hanyang University Hospital en Seúl, Corea, la clonación terapéutica o con fines de investigación biomédica era una especulación que se debía tomar muy en serio.

El trabajo del Dr. Woo Suk Hwang y colaboradores fue establecer once líneas celulares embrionales humanas obtenidas de transferencia nuclear somática (SCNT) de células epiteliales de 11 pacientes. Todos presentaban enfermedades genéticas o lesiones y un rango de edad de 2 a 56 años. Para este estudio 18 mujeres donaron 185 oocitos (125 de ellos fueron donados por 10 mujeres menores de 30 años). Estas líneas celulares (Células Madre Embrionarias Humanas) obtenidas por Transferencia Nuclear (TN), fueron cultivadas en una matriz de cultivo humano, en algunos casos del mismo donador del núcleo y en los demás de individuos genéticamente no relacionados, sin importar la edad o sexo del donador (Hwang, 2005).

Estas líneas celulares fueron pluripotentes, cromosómicamente normales y compatibles con el DNA del donador. 10 de las 11 líneas celulares fueron obtenidas a partir de la célula somática del paciente y un oocito biológicamente no relacionado con el donador. Sólo una transferencia nuclear fue homóloga, es decir, se inoculó el núcleo de una célula somática de una paciente al óvulo que ella donó. Finalmente el MHC (*major histocompatibility complex*) fue idéntico al del paciente en todos los casos (Hwang, 2005).

El desarrollo de los blastocitos, después de la transferencia nuclear fue considerablemente alto con 129 fusionados (de los 185 en total) y 31 blastocitos de transferencia nuclear fueron generados (es decir un 69.7%). Sin embargo este rango fue menor en comparación con blastocitos generados mediante FIV, de acuerdo con lo reportado por las clínicas ART (Hwang, 2005).

⁵ (Nosotros proporcionamos tres líneas de evidencia que soportan la transferencia nuclear originada de la línea celular SCNT- hES-1: (i) La extracción de DNA fue confirmada para cada uno de los 242 oocitos enucleados, (ii) la huella dactilar de DNA mostró cromosomas heterócigos, no homocigos y (iii) la reacción en cadena de la polimerasa reverso transcriptasa mostró expresión biparental y no unilateral de los genes impresos) (Hwang, 2004).

Así, once NT- hESC (*Nuclear transfer human embryonic stem cells*) fueron establecidas a partir de los 31 blastocitos generados por transferencia nuclear. La diferenciación de 7 de las 11 líneas fueron analizadas y produjeron tanto teratomas como cuerpos embrionales. Las cuatro líneas restantes sólo se diferenciaron en cuerpos embrionales (Hwang, 2005).

A pesar del éxito obtenido en este experimento, Hwang y su equipo están convencidos de que se requiere mucha más investigación en aspectos como, DNAm (DNA mitocondrial), inmunocirugía, *feeder layers*, donación de oocitos, edad de la donadora y otros aspectos que requieren atención. Sin embargo, Hwang sostiene de manera enfática, que del proceso de transferencia nuclear de células somáticas a clonación reproductiva existe un abismo.

Finalmente, Hwang concluye que el trabajo demuestra que se pueden generar líneas celulares utilizando células somáticas obtenidas de pacientes que padecen alguna enfermedad o lesión. Incluso, sería posible generar líneas celulares embrionarias humanas mediante TN de pacientes cuya enfermedad o desorden sean provocados por causas desconocidas (Hwang, 2005).

Esta es la clonación terapéutica, o con fines de investigación biomédica. Los resultados obtenidos por el Dr Hwang son alentadores y están generando expectativas en pacientes y sobre todo en pacientes que padecen enfermedades genéticas.

Como vemos, la transferencia nuclear esta muy cerca de convertirse en una alternativa viable, desde el punto de vista técnico, para obtener células madre embrionarias humanas genética e inmunológicamente compatibles con el donador. Sin embargo, como se verá en el siguiente capítulo, no basta la técnica, debemos considerar aspectos éticos y legales que le confieren a las células obtenidas por SCNT una posición bastante inestable frente a una sociedad que todavía no logra marcar la diferencia entre clonación terapéutica y clonación reproductiva.

Capítulo dos. El Estatus del embrión.

2.1 Estatuto moral del embrión.

"Las personas en potencia no tiene derechos" (Dr. Eduardo Bonin, comentarios personales, septiembre 2004).

La investigación en células madre embrionarias humanas trajo consigo el dilema moral que representa la dignidad humana y el estatus moral del embrión (cbhd, 1999). Este capítulo se centra en la relación existente entre la investigación con células madre y la obtención de éstas a partir de embriones humanos, ya sean supernumerarios, criopreservados o clonados.

Por lo general, encontramos que existe la creencia de que un embrión, merece más respeto que una persona adulta al igual que una mayor protección, incluso de la misma progenitora, ya que es para algunas personas el embrión es considerado "el ser humano más vulnerable" (Luna, 2001; Vidal-Bota, 2004)

Las preguntas angulares de toda esta polémica son ¿cuándo comienza la vida desde el punto de vista embriológico? Y ¿desde cuándo existe un ser humano o una persona humana? El Reporte Warnock indica:

Barriers (...) must be set up; but there will be not universal agreement about where this barriers should be placed ⁶ (Warnock report, 1984)

No obstante se han hecho varios intentos, uno de ellos el del bioeticista y teólogo español Javier Gafo (1993), el cual plantea cinco posibles momentos:

El primero es la fecundación. Se considera que a partir de este momento comienza la vida humana y que ese *ser humano en potencia* tiene derecho a ser protegido.

Es un hecho que a partir de este momento comienza un proceso de formación y crecimiento que continua a lo largo de la vida y que llega a término cuando la persona muere.

A los ojos de la embriología, el desarrollo embrionario aparece como un proceso continuo, en el que progresivamente se van actualizando, de forma gradual y continua, todas las potencialidades ya presentes en el cigoto (Gafo, 1993).

⁶ (se deben establecer barreras, pero, lamentablemente no existirá un convenio universal sobre donde deben situarse). (Warnock report, 1984)

Es una realidad biológica humana que a partir de este momento el cigoto tiene los elementos genéticos necesarios que compartimos todos los seres humanos.

En la información genética existente en el cigoto se prefigura el individuo humano que se va a desarrollar (...) La base genética, que tiene un básico influjo en la constitución de cada ser humano, esta ya marcada desde la fecundación y se va a mantener hasta el fin de la vida del individuo (Gafo, 1993).

Por lo mencionado anteriormente la Constitución Mexicana en el Código Civil Federal estipula:

La capacidad jurídica de las personas físicas se adquiere por el nacimiento y se pierde por la muerte; pero desde el momento en que un individuo es concebido, entra bajo la protección de la ley y se le tiene por nacido para los efectos declarados en el presente Código. (Código civil federal, Artículo 22).

La Iglesia Católica, respecto a este tema, sostiene que

La vida de todo ser humano ha de ser respetada de modo absoluto desde el momento mismo de la concepción, por que el hombre es la única criatura en la Tierra que Dios ha querido por si misma, y el alma espiritual de cada hombre es inmediatamente creada por Dios, todo su ser lleva grabada la imagen del Creador (*Donum vitae*, 1987).

A partir de la concepción se debe considerar que ya existe una persona humana "El ser humano debe ser respetado –como persona- desde el primer instante de su existencia" ya que a partir de este momento se presenta una nueva vida con características propias e irrepetibles. Respecto al por qué se le dan estas consideraciones, la respuesta es clara, "un embrión jamás llegará a ser humano si no lo es desde este momento" (*Donum vitae*, 1987).

Los países miembros de la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, México, Panamá y Venezuela) en su informe de 1996 sobre el Consenso Latinoamericano previamente mencionado, convinieron que "el camino a ser persona se inicia una vez completada la fertilización y es establecida la individualidad genética". Sin embargo, la individualidad genética de un ser humano queda constituida hasta la segunda semana a partir de la fecundación, puesto que hasta ese momento pueden desarrollarse gemelos monozigóticos (Gilbert, 2000).

Como vemos, más de uno sostiene que es a partir de la concepción donde comienza la vida humana. Sin embargo, el proceso gestacional es un proceso continuo que presenta ligeras diferencias y estas diferencias merecen ser mencionadas. La siguiente etapa en el desarrollo se denomina embrión. Esta etapa se ha definido varias veces en diferentes países, por ejemplo, la definición que provee la ley española 35/1988 define embrión como: "grupo de células resultantes de la división progresiva del óvulo desde que es fecundado hasta aproximadamente 14 días más tarde, cuando anida establemente en el interior del útero y aparece la línea primitiva".

Esta etapa, la de embrión, por ser la más polémica y de mayor interés, se explica un poco más adelante.

A partir del catorceavo día después de la fecundación se realiza la activación de expresión del genoma que permite la implantación de la mórula. Este reconocimiento es posible mediante la producción de proteínas necesarias (Gilbert, 2000). Este proceso se conoce como anidación. Durante este periodo de tiempo se mantiene la posibilidad de originar gemelos monozigóticos, de ahí que Lacadena argumente que hasta que finaliza el proceso de implantación el nuevo ser no es "ni uno, ni único" (en Gafo, 1993). Este límite coincide con la constitución de la cresta neural (Gilbert, 2000). Para muchos biólogos, médico gineco- obstetras y embriólogos, este suceso indica que comienza la vida humana, ya que la formación de la cresta neural permitirá la capacidad de percepción y sensación, incluyendo el dolor (Maienschein, 2003).

A partir del segundo mes de gestación, el término embrión cambia por el de feto. Se define feto a un embrión de 7 u 8 semanas a partir de la fertilización, que mida 3.8cm de longitud aproximadamente, donde las células no sólo se están multiplicando, sino que comienzan a desempeñar funciones específicas y finaliza la organogénesis. A partir de este momento adquiere todas las características anatómicas propias de un ser humano y los siete meses de gestación restantes son de maduración de órganos (Gilbert, 2000; nih, 2005). Es en esta etapa de desarrollo cuando aumenta el valor antropológico, ya que nuestra sensibilidad aumenta cuando estamos frente a un ser cuya apariencia es claramente humana (Gafo, 1993).

Una vez formado el sistema nervioso central, el feto de 43 o 45 días después de la fecundación presenta actividad cerebral. Para muchas personas este suceso es determinante para considerarlo un ser humano vivo.

Si la profesión médica reconoce que la pérdida funcional del cerebro es una base suficiente para declarar que no hay persona viviente dentro del cuerpo,

entonces ¿Por qué no utilizar el mismo criterio en el otro extremo de la existencia? Nosotros sugerimos que el embrión sea considerado como una cosa más que como una persona hasta la aparición de las primeras funciones cerebrales (Singer, P., Kuhse, H., 1990).

El cuarto momento importante que propone Gafo es la viabilidad, la cual se explica como la capacidad de poder vivir fuera del útero. De acuerdo con la Declaración Propuesta De La Asociación Médica Mundial Sobre Los Derechos Del No Nacido de 1996 "es la etapa en la que la vida de un embrión o feto está protegida tanto como la vida de un bebé recién nacido" dependiendo de la legislación o usos y costumbres de cada sociedad, ya que "La separación física de la mujer y el niño constituye el momento de su ingreso a la comunidad humana" (Carrillo, 1992). Este lapso de tiempo se ha ido acortando en los últimos 20 años, gracias a la tecnología disponible que permite mantener vivo a un feto, generalmente, a partir de seis meses con el respectivo apoyo médico. Este hecho de supervivencia no ligado a la madre le confiere un estatus plenamente humano, un derecho equiparable a un recién nacido y, por lo tanto, un carácter social (Gafo, 1993). Lamentablemente el concepto de viabilidad no es claro, puesto que va a depender del equipo médico disponible en la mayoría de los casos.

Finalmente el nacimiento sigue siendo, para muchas personas, el momento en que el nuevo ser es ya un ser humano, pero no en todas las culturas, ya que para poder considerar humano a un recién nacido es necesaria la pertenencia a la comunidad que lo recibe (Carrillo, 1992).

En el artículo *Decisiones* (Ciencias, 1992) Carrillo plantea varios ejemplos, uno de ellos relata que entre los habitantes del norte de Ghana, un recién nacido es considerado un niño- espíritu, que es reclamado por el mundo de los espíritus y que, junto con su madre, debe pasar siete días encerrado "aguardando el desenlace de la lucha que se está librando"; si sobrevive será aceptado como uno más de la comunidad y si muere significa que no pertenecía a este mundo. En el sur de la India, el recién nacido debe pasar tres meses encerrado sin ver la luz del sol. "Si vive, su rostro será expuesto al sol, y será llevado al templo en donde se realizará la ceremonia de bienvenida a la familia humana" (Carrillo, 1992).

Otra postura es considerar a un ser humano más allá de sus estructuras biológicas y dejar de verlo desde el punto de vista físico- químico. Podemos considerar la parte psíquica del humano aludiendo a que, en principio existe un ser humano, pero éste no

esta plenamente humanizado es decir, aceptado, reconocido como ser humano. Esta idea se encuentra bien estipulada en la Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos de la UNESCO. En esta declaración se menciona que a pesar de la configuración genética propia de los seres humanos la "identidad de una persona no debería reducirse a sus rasgos genéticos, pues en ella influyen complejos factores educativos, ambientales y personales, así como los lazos afectivos, sociales, espirituales y culturales de esa persona con otros seres humanos, y conlleva además una dimensión de libertad" (UNESCO, 2003).

Por su parte Gafo sostiene:

Nadie puede negar que la realidad biológica existente desde la fecundación, es indiscutiblemente humana, pero esto no significa automáticamente (...) que se trate ya de un ser humano pleno cuya vida tenga que ser respetada absolutamente (Gafo, J. 1993).

Como vemos va a depender de cada religión, cultura o forma de pensamiento el identificar de manera subjetiva a partir de qué momento se debe procurar una vida o incluso a partir de que momento merece ser respetada.

Un momento crucial para nosotros es la etapa del embrión. Este momento es cada vez más difícil de definir o delimitar, incluso, por razones no biológicas, sino de interés, la convención Warnock (1984) desarrolló una etapa intermedia, la de pre-embrión. Esta etapa se creó a partir de los tratamientos de FIV donde por primera vez se consideró la existencia de embriones fuera del útero materno

It was the development of IVF that for the first time, gave rise to the possibility that the human embryos might be brought into existence which might have no-chance to implant because they were not transferred to a uterus and hence no-chance to be born as human beings. This inevitably led to an examination of the moral rights of the embryo ⁷(Warnock report, 1984)

Pero ¿Por qué considerar una etapa intermedia? La discusión comenzó en 1984 en Gran Bretaña cuando el Comité de Investigación sobre Fertilización y Embriología Humanas (Committee on Human Fertilisation and Embryology) emitió el Reporte del Comité de Investigación en Fertilización y Embriología Humana (Report of the Committee of Enquiry into Human Fertilisation and Embryology), el cual discutía aspectos relacionados con la fertilización *in vitro* y el como debía considerarse al

⁷Fue el desarrollo de la FIV lo que por primera vez originó la posibilidad de generar embriones humanos los cuales probablemente no tendrán la oportunidad de implantarse por que no serán transferidos a un útero y por lo tanto no tendrán la oportunidad de nacer como seres humanos. Esto inevitablemente nos lleva a examinar de los derechos morales del embrión (Warnock report, 1984)

embrión que se encuentra en una caja de Petri. Como en todas las discusiones relacionadas a seres humanos y su posible experimentación, no fue fácil determinar los parámetros, incluso al final del reporte se encuentran registrados los argumentos en contra. Sin embargo, Mary Warnock fijó el plazo de 14 días, antes de la formación de la cresta neural, como límite para permitir el uso de estos embriones para investigación:

the ethics of experiments on embryos must be determined by the balance of benefit over harm, or pleasure over pain. Therefore, as long as the embryo is incapable of feeling pain, it is argued that this treatment does not weight in the balance (Warnock Report, 1984)⁸.

La base embriológica que determinó este argumento fue el que dio Ann McLaren (actual Miembro del Grupo europeo de Ética y del Wellcome Trust Cancer Research Institute of Cancer and Development biology). Se recomendaron varios momentos de desarrollo: Primero de 22 días a partir de la fecundación, momento en el cual se cierra el tubo neural, después The Royal College of Obstetricians and Gynaecologist redujo el periodo a 17 días, cuando comienza el desarrollo neural primitivo, y finalmente the British Medical Association determinó que a partir del 14º día de fertilización comienza la formación de la cresta neural, lo cual también marca el inicio del desarrollo individual del embrión (Warnock report, 1984).

Otra de las cuestiones a resolver fue determinar el periodo durante el cual se pueden almacenar embriones en congeladores de criopreservación. Se estipuló que fuera un periodo de diez años, después de este lapso de tiempo, su uso o desecho pasaría a las autoridades que lo almacenaban (Warnock report, 1984). Una de las causas para determinar este periodo de tiempo fue aceptar que no se sabe qué pasaría si se dejaban más tiempo. Todavía hoy no sabemos con certeza qué tanto se deteriora el genoma de un embrión criopreservado o que tanto se deterioran las estructuras celulares que lo conforman. Sin embargo, la segunda parte del enunciado es lo que más llama la atención. ¿Quién decide qué se debe hacer con estos embriones antes de ese momento? ¿Las autoridades que lo almacenan, el Estado, los progenitores de estos embriones?

Si bien a partir de este informe se permite la investigación en embriones no mayores a 14 días se hace la aclaración:

⁸ La ética de la experimentación en embriones debe ser determinada por el balance de beneficio sobre daño, o de placer sobre dolor. Por lo tanto, mientras el embrión sea incapaz de sentir dolor, se ha discutido que este tratamiento no tiene peso en la balanza (Warnock Report, 1984).

we do not want to see a situation in which human embryos are frivolously or unnecessarily used in research but we are bound to take account of the fact that the advances in the treatment of infertility (...) could not have taken place without such research; and that continued research is essential, if advances in treatment and medical knowledge are to continue⁹ (Warnock report, 1984)

El Informe Warnock (1984) fue el precursor de la regulación legislativa en el Reino Unido y posteriormente adoptada por otros países para la investigación embrionaria. A partir de este año muchos países han apoyado el límite de 14 días en la investigación embrionaria recomendada por el Comité de Fertilización y Embriología Humanas.

Sin embargo, el Comité declaró abiertamente que este límite de tiempo fue un compromiso totalmente arbitrario adoptado (con objeto de mitigar la ansiedad pública) y conceder a los científicos todo el tiempo posible para la investigación embrionaria (Ferrer, 2005)

Al respecto, la Iglesia Católica ha sido la más explícita. El Concilio Vaticano II opina que es contradictorio aceptar diferencias entre un embrión y un pre-embrión, ya que:

la introducción abusiva del término pre embrión fue una estrategia para tranquilizar la conciencia y permitir la experimentación hasta el final de la fase de implantación (...) Así se concluye cómodamente que el embrión no existiría durante las primeras dos semanas que le siguen a la fecundación (Concilio Vaticano II).

De manera similar, Ferrer Colomer y Pastor García (2005) opinan que el término pre-embrión surgió de la necesidad de crear una palabra

que encajara y diera expresión verbal a esa nueva realidad que se da entre el producto inicial de la concepción y el embrión de más de dos semanas(...) El aceptar la realidad pre embrionaria (...) llevó a los embriólogos a intentar producir numerosos argumentos, aparentemente irrefutables, para dar alguna validez biológica a ese plazo administrativo, negando de paso la condición de embrión al de menos de 2 semanas, fecha en que termina el periodo de carencia de derechos humanos y relevancia ética(Colomer, F & García, P, 2005).

Actualmente el término pre- embrión ha cambiado por el de embrión pre- implantado.

⁹ No queremos ver una situación en la que embriones humanos sean utilizados de manera frívola o innecesaria en investigación pero estamos obligados a considerar el hecho de que avances en el tratamiento para la infertilidad (...) podrían no tener lugar sin esta investigación, y que la investigación continua es esencial, si los avances en el tratamiento y el conocimiento médico van a continuar (Warnock report, 1984)

Vemos que la problemática se basa en la disputa ética del estatuto moral del embrión y/o pre-embrión. Básicamente los más renuentes a aceptar el estudio de células madre son los católicos ya que la creación de líneas celulares a partir de células madre embrionarias humanas requieren la destrucción del embrión, sin importar que esta nueva técnica pueda resultar benéfica para un mayor número de personas que padecen diferentes enfermedades. Resulta curioso verificar que la postura católica, liderada por el Vaticano, se basa en los estudios científicos embriológicos que determinaron que a partir de la fecundación comienza un proceso que no se puede delimitar fácilmente. Como se verá a continuación, la Iglesia Católica y los cristianos en general, han adoptado los avances científicos embriológicos para pedir, y en ocasiones exigir, que un embrión sea siempre protegido, mientras que otras religiones opinan diferente.

Es sorprendente que, en general, los judíos, musulmanes o islámicos no ven como un problema la destrucción de embriones obtenidos de tratamientos de FIV puesto que para ellos un embrión humano no significa automáticamente una vida humana.

Some traditions, including most sects of Judaism and Islam, aren't troubled by this because they don't consider the early embryo fully human. Most Jewish Talmudic scholars, for example, argue that 'ensoulment' takes place 40 days or more into pregnancy, once the human form is roughly established. Before that, the embryo is described as 'water'. Israel accepts embryonic stem-cell research, and the Israeli Academy of Sciences and the Jewish Rabbinical Assembly, headquartered in the United States, have both come out in favour. Likewise, researchers at the Royan Institute in Tehran have developed stem-cell lines with the full blessing of Iran's supreme leader, Ayatollah Ali Khamene¹⁰ (Reichhardt et al, 2004).

El problema ético que representa para los católicos (y cultura occidental en general) al considerar un pre-embrión, originado a partir de técnicas de reproducción asistida, como un ser humano en potencia (cuando este aun se encuentra fuera del útero), no es problemático para los musulmanes.

¹⁰ Algunas tradiciones, incluyendo muchas sectas del Judaísmo y del Islam, no están inquietas por esto pues no consideran completamente humano al embrión. Muchos eruditos judíos talmúdicos, por ejemplo, argumentan que el alma entra al cuerpo a los 40 días o más del embarazo, una vez que la forma humana queda establecida. Antes de eso, el embrión es descrito como "agua". Israel acepta la investigación en células madre embrionarias humanas, y la Academia de Ciencias de Israel y la Asamblea Rabinica Judía, con sede en los EUA, se han promulgado a favor de la investigación. De manera similar, investigadores del Instituto Real de Tehran han desarrollado líneas celulares con la completa bendición del supremo líder iraní, Ayatollah Ali Khamene (Reichhardt et al, 2004).

Las técnicas de reproducción asistida, como la Fertilización *in vitro*, no generan ningún problema ya que no conlleva a la creación producida de la nada, lo que esencialmente es trabajo de Dios. Un verso del Corán que dice que Dios creó al hombre dentro del vientre (Mohd, 1999)

Incluso, este tipo de pensamiento se ve reflejado en las leyes que rigen cada país donde se practican estas religiones como la religión principal. Por ejemplo: Israel permite la investigación en células madre embrionarias humanas (CMEH) usando embriones supernumerarios de FIV, siempre que los progenitores hallan firmado un consentimiento informado. Esto ha permitido que los investigadores israelitas hallan establecido varias líneas celulares humanas, que ya se encuentran registradas en la base de datos internacional de los National Institutes of Health (Bethesda, MD, USA) (Pompe, *et al.* 2005)

Por otra parte, Juliana González en su libro *Embrión Humano y dignidad Humana* (2004) se cuestiona si existe un "momento privilegiado" a partir del cual un embrión se convierte en un ser humano. La respuesta que da a esta cuestión es "reconocer que se trata de un proceso constituyente" donde lo cuestionable en torno al debate de permitir o prohibir la investigación en embriones es dividir el proceso en dos etapas que definen la vida humana en "insuficiente y suficiente".

Incluso como realidad biológica la gestación del ser vivo, particularmente del humano, es inconclusa; lo que termina con el nacimiento es una etapa, para que prosiga el proceso de formación (...) La cuestión de cuándo aparece el hombre en el proceso de gestación no parece tener sentido y desemboca en una interminable especulación (González, 2004).

Aunado a esto González sostiene que todo es un proceso y que a lo largo de éste "el hombre esta en todo el desarrollo pero en distintas formas de ser". No podemos decir que la esencia humana aparece en algún momento específico y que antes de dicho momento el embrión carece de dignidad o respeto puesto que esto lo deshumaniza.

El embrión humano posee un estatus peculiar que depende de su estatus moral y jurídico, de ninguna manera equivalente al de la persona adulta, un embrión ya implantado y no se diga al feto humano en la etapa en la que se ha configurado el sistema nervioso central (González, 2004)

Siendo así, vemos que la balanza no se inclina hacia ningún lado, que existen argumentos a favor y en contra y que estos siguen inconclusos, que al final del día va a depender de cada uno de nosotros como vemos un embrión humano que se encuentra en una caja de Petri y si consideramos que merece mayor, menor o igual respeto que una persona que, como nosotros, ha dejado atrás ese momento.

2.2 Otras discusiones éticas ligadas al estatus de los embriones.

a. Aborto

"The question of creating, using, and destroying human embryos cannot be separated entirely from the question of abortion" (Ramsey Colloquium, 1995)

Como hemos visto hasta el momento, un punto de vista, tanto en nuestro país como en el extranjero, considera que "un embrión es 'en esencia' equivalente a la persona humana como tal, con los mismos derechos y con la misma significación moral y jurídica" (González, 2004) y por este motivo, el terminar con una vida humana en potencia, que se encuentre en cualquier etapa del desarrollo embrionario, es equivalente al aborto inducido.

El tema tiene antecedentes en todas las culturas y la forma en que lo abordan es muy diferente. Retomando el artículo de Carrillo (1992), va a depender del momento en el que se considere el inicio de una vida humana la prohibición o no del aborto, este inicio "marca el límite entre el crimen y un acto sin mayor trascendencia, entre el castigo y la indiferencia" ya que si consideramos que un embrión no es un ser humano equiparable a un adulto, entonces, el debate en torno a su utilización para fines de investigación y experimentación no tiene cabida. Sin embargo, como ya se mencionó, en la cultura occidental, la visión de la Iglesia Católica ha tenido un impacto y un papel preponderante.

De acuerdo con Carrillo, una de las principales causas por la cual esta institución condena el aborto con la excomunión, es por "ser una manera de ocultar el pecado de fornicación, de lujuria, y en menor medida, como el asesinato de un ser humano" (Carrillo, 1992).

Conforme los estudios embriológicos han ido avanzando, el estatus del embrión también ha ido cambiado, tanto en el ámbito científico como en el socio- cultural. Ahora sabemos que la fecundación puede dar origen a un ser viviente cuya información genética es única, que a partir del 15° día de gestación comienza a formarse la cresta neural en humanos, que es viable un feto de seis meses dependiendo del apoyo médico y técnico que se encuentre disponible, pero seguimos preguntándonos ¿Cuándo comienza la vida humana?, ¿Cuándo podemos considerar que un proceso biológico de origen a una persona? La pregunta que se

han hecho los miembros de la Iglesia Católica es ¿Cuándo entra el alma al cuerpo humano?

A lo largo de la historia, la propia Iglesia se ha contestado de diferentes maneras esta cuestión. En el siglo II, San Agustín concluyó:

la pregunta sobre el alma no se decide apresuradamente con juicios no discutidos y opiniones temerarias; según la ley, el acto del aborto no se considera homicidio, por que aun no se puede decir que haya un alma viva en un cuerpo que carece de sensación ya que todavía no se ha formado la carne y no esta dotada de sentidos, (es decir, sin materia no hay espíritu) (Carrillo, 1992).

De acuerdo a Santo Tomás de Aquino (s. XIII) el alma racional ingresaba al cuerpo humano después de cuarenta días en el hombre y ochenta en una mujer. Antes de ese momento existía un ser con alma vegetativa cuya vida era similar al de una planta que, una vez que decaía, daba paso a una vida animal y finalmente llegaba el alma humana (Carrillo, 1992).

En 1869, Pío IX cambió la concepción de Santo Tomás de Aquino y fue el primer Papa en condenar y castigar con excomunión *latae sententiae* a quienes procuren el aborto. A partir de este momento la Iglesia Católica considera homicidio no sólo la expulsión del feto inmaduro sino también "la muerte del feto procurada de cualquier modo y en cualquier tiempo desde el momento de la concepción" (Código del Derecho Canónico de los delitos contra la vida y la libertad del hombre, can. 1398).

Desde el punto de vista jurídico, el aborto es un crimen. La legislación del Distrito Federal, también conocida como "Ley Robles" define aborto como "la muerte del producto de la concepción en cualquier momento del embarazo" (Art. 144) y en los siguientes artículos estipula el tipo de sanción y la duración de la misma tanto para la mujer que aborte como para las personas envueltas en él. Sin embargo, considera como excluyentes de responsabilidad penal los siguientes cuatro casos:

- I. Cuando el embarazo sea resultado de una violación o de una inseminación artificial a que se refiere el artículo 150 de este Código;
- II. Cuando de no provocarse el aborto, la mujer embarazada corra peligro de afectación grave a su salud a juicio del médico que la asista, oyendo éste el dictamen de otro médico, siempre que esto fuere posible y no sea peligrosa la demora;

III. Cuando a juicio de dos médicos especialistas exista razón suficiente para diagnosticar que el producto presenta alteraciones genéticas o congénitas que puedan dar como resultado daños físicos o mentales, al límite que puedan poner en riesgo la sobrevivencia del mismo, siempre que se tenga el consentimiento de la mujer embarazada; o

IV. Que sea resultado de una conducta culposa de la mujer embarazada (Art. 148).

En los tres primeros casos, la misma ley estipula:

los médicos tendrán la obligación de proporcionar a la mujer embarazada, información objetiva, veraz, suficiente y oportuna sobre los procedimientos, riesgos, consecuencias y efectos; así como de los apoyos y alternativas existentes, para que la mujer embarazada pueda tomar la decisión de manera libre, informada y responsable (Art. 148).

Claro está que va a depender del tipo de información que reciba la paciente para poder tomar una decisión respecto al aborto inducido, ya que un médico está obligado a procurar la vida desde su inicio. Esto último queda estipulado en el juramento hipocrático. En el tercer párrafo indica que un médico no le provocará el aborto a una mujer ni practicará la eutanasia activa "A nadie daré una droga mortal aún cuando me sea solicitada, ni daré consejo con este fin. De la misma manera, no daré a ninguna mujer supositorios destructores; mantendré mi vida y mi arte alejado de la culpa"

Por otra parte, en los EUA la discusión en torno al aborto se ha desarrollado desde la perspectiva de elección reproductiva o *reproductive choice*, la cual tiene sus bases en el movimiento feminista dentro de este país. El 22 de enero de 1973, el caso de Roe vs. Wade fue decisivo para la Suprema Corte de Justicia norteamericana. En este proceso jurídico se definió que una persona, como se entiende en la 14ª enmienda de la Constitución de los EUA (1), no incluye a un nonato. Un óvulo fertilizado, una blástula, embrión, feto o nonato, pueden estar vivos pero no califican como personas. "No necesitamos responder la difícil pregunta de cuando comienza la vida" (Maienshein, 2003)

(1) Nota al pie, 14th. Amendment to the U.S. Constitution:

Section 1. All persons born or naturalized in the United States, and subject to the jurisdiction thereof, are citizens of the United States and of the State wherein they reside. No State shall make or enforce any law which shall abridge the privileges or immunities of citizens of the United States; nor shall any State deprive any person of life, liberty, or property, without due process of law; nor deny to any person within its jurisdiction the equal protection of the laws.

La conclusión a la que llegó la Corte norteamericana fue la siguiente:

To say that life is present at conception is to give recognition to the potential, rather than the actual. The unfertilized egg has life, and if fertilized, it takes on human proportions. But the law deals in reality, not obscurity -- the known, rather than the unknown. When sperm meets egg, life may eventually form, but quite often it does not. The law does not deal in speculation. The phenomenon of life takes time to develop, and, until it is actually present, it cannot be destroyed. Its interruption prior to formation would hardly be homicide, and as we have seen, society does not regard it as such. The rites of Baptism are not performed and death certificates are not required when a miscarriage occurs. No prosecutor has ever returned a murder indictment charging the taking of the life of a fetus. This would not be the case if the fetus constituted human life (...) additionally, the statute is overbroad because it equates the value of embryonic life immediately after conception with the worth of life immediately before birth.

Lo que aquí se argumenta es hasta que momento una "persona" está o no protegida por la constitución norteamericana, pero tampoco contempla a partir de que momento comienza la vida ¿Una vida humana en potencia es diferente a una persona? Queda claro que no se considera el aborto como un homicidio, al menos no en lo dictaminado por el caso *Roe vs. Wade*. Si lo dictaminado en este caso es correcto, entonces no debería prohibirse la investigación en CMEH en EUA, puesto que no se está asesinando a una persona, como sostienen grupos fundamentalistas o como incluso sugiere el Presidente de esta nación, George W. Bush, y algunos miembros de su comité de bioética.

El aborto tal como lo concebimos, abarca el periodo de tiempo que transcurre a partir de la pérdida de la primer menstruación, esto implica aproximadamente 14 días, al igual que el desprendimiento del endométrio donde el embrión ya se ha implantado. En el caso de las CMEH se busca utilizar embriones no mayores a 14 días que nunca serán implantados en un útero. La similitud que existe entre ambos temas, sólo se encuentra relacionada con la destrucción deliberada de una vida humana en potencia. Por eso es importante mencionarlo.

b. Embriones olvidados.

"As I thought through this issue, I kept returning to two fundamental questions: First, are these frozen embryos human life, and therefore, something precious to be protected?"
(Bush, G. W., 2001)

¿Qué son los embriones olvidados?

Son embriones criopreservados sobrantes o supernumerarios de los tratamientos de reproducción asistida como FIV/TE, donde de las parejas "olvidan" los embriones que ellos generaron.

No se sabe a ciencia cierta cuántos embriones se encuentran en estado de olvido o abandono cuyo futuro es incierto; simplemente en la Clínica de Reproducción Asistida del Hospital Los Ángeles del Pedregal (D.F), se estima la existencia de "entre 200 y 300 embriones" (Najar, 2004). Algunos de ellos están ahí desde hace 14 años y, tomando en cuenta que en el país existen 11 centros certificados de este tipo, el número de embriones criopreservados podría elevarse a 3 mil, sin contar los de las clínicas no certificadas (Najar, 2004).

Países como Estados Unidos, Inglaterra, Francia y otros permiten la experimentación e investigación en CMEH sólo en embriones criopreservados. En Noruega y Alemania cualquier investigación con embriones está prohibida. En Dinamarca el exceso de embriones obtenidos mediante fertilización in vitro debe ser inmediatamente destruido, sin criopreservación posible (Mato, 1998, en diario médico).

La legislación del Reino Unido indica que los embriones creados a partir de FIV que estén criopreservados durante más de cinco años, deben ser destruidos. Pero la Human Fertilization and Embryology Authority en su reporte anual indica que año con año las parejas que tienen embriones congelados en las clínicas de fertilización pueden pedir prórroga hasta de 10 años, mientras se deciden a disponer de ellos de una u otra manera. En 2004, se realizaron 215 peticiones de extensión por parte de las parejas para continuar almacenando embriones en los tanques de criopreservación y se realizaron 324 peticiones mediante las clínicas en nombre de las parejas que no pudieron contactar para pedirles una respuesta al respecto. Lamentablemente en el 84% de los casos la clínica pierde contacto con los progenitores de los embriones. De manera general, los resultados de las encuestas indican que en la mayoría de estos casos, el 70% de las parejas buscaba una extensión del periodo de almacenamiento de los embriones para usarlos en su tratamiento de infertilidad. En el 10 % los casos

restantes, las parejas estaban de acuerdo con donar los embriones sobrantes para investigación, 17.5% de los casos se mantenía indeciso y sólo el 2.5% de estas parejas accedieron a desechar los embriones restantes (hfea, 2005).

Cada país dictamina sus protocolos y a pesar de la decisión tomada por los mandatarios, la opinión pública tanto de investigadores como catedráticos, varía considerablemente.

En general encontramos dos posturas, una de ellas es poder destinar estos embriones a parejas infértiles que no pueden tener hijos y la otra es donarlos para investigación y experimentación.

Sabemos desde 1899, gracias a J. Loeb, que un embrión *in vitro* que no sea transplantado a una matriz está condenado a morir, y gracias a Daniel Petrucci en 1961, que un embrión humano en una caja de Petri que se mantenga con vida durante 29 días, se degenera a tal grado que su destrucción será inevitable. Debido a esto, se considera que cada tratamiento de criopreservación debe estar ligado a un programa de adopción o donación, también conocido como adopción prenatal (redlara, 2001).

Lamentablemente no se ha podido avanzar mucho en este tipo de adopción, ya que hasta el momento sólo existen sugerencias emitidas por algunas clínicas de reproducción asistida, la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (Redlara) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), pero no existe ninguna legislación que indique qué se debe hacer en caso de querer adoptar embriones. Donar o adoptar embriones, aunque puede evitar su destrucción, podría considerarse tráfico de personas, explicó el Dr. Alfonso Gutiérrez Najar, especialista en reproducción asistida del Hospital Ángeles del Pedregal, y explicó que lo único que se puede hacer es que las parejas firmen un consentimiento informado mediante el cual se comprometen a conservarlos y tomar una decisión al respecto en determinado momento.

La Dra. en Filosofía Florencia Luna (Investigador adjunta del CONICET (Consejo de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina), presidenta de la Asociación Internacional de Bioética, consultor temporal de la OMS y consejera de la CIOMS (Council for International Organizations of Medical Science) donde actualmente trabaja en la International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects) considera que varios aspectos relacionados a éste tema han sido ignorados. El primero son los posibles daños psicológicos que conlleva este tipo de donación, en

especial cuando la progenitora, a pesar de los esfuerzos realizados, no pueda quedar embarazada. El segundo punto es la posibilidad de considerar a estos embriones como huérfanos y finalmente, si consideramos que un embrión es una persona, ¿Cómo podemos permitir mantenerla en animación suspendida?

Uno de los problemas que plantean las asociaciones pro-vida es que por estos embriones el tiempo no pasa mientras que en los progenitores si, esto puede ocasionar una apreciación diferente por parte de estos últimos en un futuro no muy lejano.

Por su parte, el Concilio Vaticano II sostiene que a pesar de que la criopreservación se realice para mantener vivo al embrión, "constituye una ofensa al respeto debido a los seres humanos, (ya que) les expone a graves riesgos de muerte o daño a la integridad física, les priva al menos temporalmente de la acogida y de la gestión materna y les pone en una situación susceptible de nuevas lesiones y manipulaciones".

En caso de donación para investigación y experimentación, las parejas que terminan el tratamiento de fertilización asistida permiten, mediante consentimiento informado, que estos embriones sobrantes sean utilizados para investigación embriológica o que sean utilizados para investigación de células madre (Najar, 2004; Luna, 2001; UK Parliament, 2005).

En este punto, la pregunta más frecuente es ¿por qué utilizarlos para investigación o experimentación?. Ann Mc Laren sostiene:

Los embriones humanos sobrantes de la fecundación *in vitro*, si se dejan, mueren al cabo de pocos días, con independencia de que hayan sido congelados previamente o no: sin un útero en el cual puedan ser implantados, no pueden sobrevivir. Utilizarlos en un proyecto de investigación que puede contribuir a la prevención del sufrimiento humano o a la promoción del bienestar del hombre es, según mi punto de vista, una opción más ética que la de simplemente dejarlos morir (Mc Laren, 2003).

Aunado a esta postura se encuentra la Enciclopedia del Genoma Humano (Encyclopedia of the Human Genome) que argumenta que los embriones sobrantes no están destinados a convertirse en niños y su estado moral difiere de aquellos que sí lo están.

Aunque comparten la herencia genética humana, lo que implica que tienen un estatus especial, no se convertirán en seres humanos en el sentido estricto de la palabra. Esto significa que, a pesar de estar en una situación especial, los

embriones sobrantes no necesitan ser tratados como seres humanos futuros. Su estatus moral es más bajo, en mi opinión al del que se convertirán en niños (Encyclopedia of the Human Genome).

Con respecto a su utilización para investigación de células madre existen diferentes opiniones, una de ellas, que contrasta con la opinión de Mc Laren y de la postulada en la Enciclopedia del Genoma Humano, es la de José María Mato, miembro del Comité Internacional de Bioética de la UNESCO, catedrático de la Universidad de Navarra y ex presidente del CSIC, en su intervención durante la conferencia *En las fronteras de la vida: ciencia y ética de la clonación*, organizada en Madrid por el Instituto de Bioética de la Fundación Ciencias de la Salud opinó respecto a este tema que "un embrión humano no podrá jamás convertirse en simple medio" (Mato, 1998). (diariomedico, 1998)

c. Clonación terapéutica o transferencia nuclear.

"Ordinarily, we are not prompted to much reflection about what science is for and what goals technology should serve (but) when developments such as cloning rise profound questions, we are forced to consider the ends and means of science and technology, and to explore their standing in the scheme of human goods" (Report of the President's Council on Bioethics, 2002).

Durante cientos de años el hombre ha utilizado la clonación para su beneficio. La clonación de organismos vegetales ha sido estudiada y utilizada para beneficio de la humanidad. La clonación zoológica o clonación animal, más reciente, puede generar grandes beneficios: mejoras en la reproducción de animales de cría, su posible uso para rescatar especies en vías de extinción y la producción de proteínas difíciles de manufacturar en el laboratorio mediante organismos transgénicos (estos se generan al insertar ADN humano en oocitos de ovejas, cabras o vacas. Ej. Estos animales podrían expresar el gen injertado en sus glándulas mamarias y secretar la proteína deseada en su leche. A partir de este punto, se puede aislar fácilmente grandes cantidades de proteína para su uso farmacéutico)por mencionar algunas (Gilbert, 2000).

Estas aplicaciones no generan tantas objeciones éticas, puesto que se trata de material biológico no humano, sin embargo presentan varias incertidumbres respecto a su uso y fabricación, ¿Pueden tener en el futuro consecuencias imprevistas? ¿Pueden, por ejemplo, producir manifestaciones genéticas peligrosas, hoy aún

desconocidas o no suficientemente conocidas? ¿En qué medida pueden causar alteraciones, a medio o largo plazo, en el medio ambiente, en la ecología? ¿Una práctica incontrolada de la clonación podría acabar desencadenando nuevas enfermedades y malformaciones? (Concilio Vaticano II). Ahora pensemos en las implicaciones de clonar seres humanos.

La clonación es considerada por muchos científicos como un procedimiento técnico de reproducción asexual, sin fecundación de gametos (agama) en el cual se manipula el material genético de una célula o de un organismo, ya sea vegetal o animal, cuya finalidad es la obtención de un individuo, o un conjunto de individuos, genéticamente idénticos al primero que proporcionó el patrimonio genético (salvo por el ADN mitocondrial) (López Trujillo, 2004)

La Iglesia Católica y el Comité de Bioética de los EUA, por mencionar sólo dos fuentes, no consideran la clonación, ya sea reproductiva o terapéutica, como una técnica en desarrollo cuyos beneficios aun son inciertos ya que involucra aspectos fundamentales relacionados con nuestra identidad, individualidad o paternidad; concernientes a la naturaleza de nuestra humanidad y el carácter de nuestra sociedad, sobre la familia, sobre la dignidad del embrión humano y plantea una diferencia entre procreación y manufactura humana (Concilio vaticano II; Human cloning & human dignity, 2002). Por este motivo la clonación debe, forzosamente, considerarse bajo parámetros éticos y no sólo tecnológicos.

Para fines prácticos de esta investigación, no planeo meterme en el tema de clonación reproductiva o "*cloning-to-produce-children*" (Comité de Bioética norteamericano), puesto que presenta una polémica muy amplia no relacionada con las células madre, donde el posible uso eugenésico es el principal factor de riesgo.

Debo aclarar que la mayor parte de los argumentos, tanto a favor como en contra, de la clonación terapéutica o "*cloning for biomedical research*" provienen del Comité de Bioética Norteamericano, ya que dicho documento marca las diferentes posturas que se tienen en los EUA respecto a este tema.

Una de las principales causas por las cuales se pretende prohibir la clonación terapéutica es evitar dar el pequeño paso que existe entre clonar una célula somática y detener su desarrollo en etapa embrionaria (uso terapéutico) y continuar su desarrollo hasta el término de la gestación (fines reproductivos). Se teme que al clonar

seres humanos, con características deseadas por algunos, nos pueda llevar al *Mundo Feliz* de A. Huxley o al panorama que propone *Los niños de Brazil*.

Pero la clonación terapéutica, en palabras de Carl Feldbaum (actual presidente de la Organización de la Industria de la Biotecnología de los EUA), es completamente diferente:

If research succeeds, it could benefit tens of millions of patients worldwide. Research on therapeutic applications of SCNT (*Somatic Cell Nuclear Transfer*) is an essential extension of basic embryonic stem cell research aimed at generating replacement cells, tissues, and organs. Genetically matched transplants could address some of humanity's most vexing and devastating disorders"¹¹ (Feldbaum, 2002)

En el caso de células madre y clonación terapéutica, la problemática se centra fundamentalmente en el estatus biológico, moral y ontológico del embrión humano (González, 2004), aunado a la experimentación con seres humanos y el cuestionamiento sobre el uso de humanos como un medio (instrumentalismo).

El comité de bioética de los EUA re-define varios términos que hasta el momento, pueden o han sido mal interpretados como clonación, clonación humana, reproductiva o terapéutica, por razones de semántica, ya que argumentan que dependiendo de los términos utilizados dependerá la respuesta y claridad de la misma. Siendo así, el término clonación se define como:

A form of reproduction in which offspring result... from the deliberate replication of the genetic make up of another single individual (asexual reproduction)¹² (Human cloning & human dignity, 2002).

El término clonación terapéutica cambia por *clonación para investigación biomédica* queda definida como:

The production of a cloned human embryo, formed for the proximate purpose of using it in research on for extracting its stem cells, whit the ultimate goals of gaining scientific knowledge of normal and abnormal development and of developing cures for human diseases¹³ (Human cloning & human dignity, 2002)

¹¹ Si la investigación tiene éxito, podría beneficiar a decenas de millones de pacientes en el mundo. La investigación en la aplicaciones terapéuticas de la transferencia nuclear de células somáticas es una extensión esencial de la investigación en CMEH con el propósito de generar reemplazos celulares, tejidos y órganos. Los trasplantes genéticamente compatibles podrían dirigir algunas de las enfermedades más irritables y devastadoras (Feldbaum, 2002)

¹² Una forma de reproducción en la cual los hijos resultantes... de la replicación deliberada del componente genético de otro individuo (reproducción asexual) (Human cloning & human dignity, 2002).

Este término permite dar una idea un poco más clara de lo que es la clonación terapéutica, sin embargo, el senador Arlen Specter de California, como muchos expositores que se postulan a favor de esta técnica, se rehúsa a utilizar este término (cloning for biomedical research), ya que resulta inadecuado y conlleva a una mala interpretación de la población en general. Por este motivo pide a la comunidad científica que use el término "transferencia nuclear" y evite, en medida de lo posible, "clonación" (Adams, 2004).

Ahora bien, existen diferentes posturas en torno a la clonación terapéutica o clonación con fines biomédicos. De manera general los que se encuentran a favor de permitir la investigación en embriones humanos clonados y los que se postulan en contra. Dentro del grupo que se inclina a favor, existe una diferencia entre los que aceptan la investigación con cierto recelo, ya que de una u otra manera se trata de embriones humanos y merecen ser tratados con respeto, y aquellos que no ven ninguna diferencia entre una célula cualquiera y un embrión humano clonado que, por ser lo que es, carece de dignidad y no se le debe ninguna consideración.

La primer postura considera aceptar su creación exclusivamente para su uso, es decir manufacturar embriones a partir de transferencia nuclear que serán destruidos y destinados a investigación biomédica. Esto puede sonar muy tajante e incluso desconsiderado, pero existen argumentos para permitirlo. Uno de ellos es el que aparece en el Report of the President's Council on Bioethics de 2002 y dice:

"These embryos would not be created for destruction, but for use in the service of life and medicine. They would be destroyed in the service of a great good, and this should not be obscured¹⁴.

Pero las personas que se postulan en contra de la clonación con fines biomédicos argumentan que la posibilidad de permitir esta línea de investigación es permitir que estos embriones continúen su desarrollo más allá del 14º día a partir de la fecundación y, a partir de esto, producir seres humanos mediante esta técnica. Sin embargo, NO es esta la finalidad de la transferencia nuclear.

¹³La producción de un embrión clonado humano, creado con el propósito cercano de utilizarlo en investigación, para extraer sus células madre, con la finalidad de obtener conocimiento científico del desarrollo (humano) normal y anormal y para desarrollar curas para enfermedades humanas (Human cloning & human dignity, 2002)

¹⁴Estos embriones no serán creados para su destrucción, sino para usarlos en servicio de la vida y la medicina. Serán destruidos en el servicio de un bien mayor y esto no se debe ocultar (Human cloning & human dignity, 2002)

Para evitar que esto pueda suceder, se ha hecho hincapié en acceder a normalizar, regularizar y legalizar la clonación terapéutica para evitar la clonación con fines reproductivos, incluso, la gran mayoría de las personas que se encuentran a favor de la clonación con fines terapéuticos se oponen a la clonación con fines reproductivos. Esta preocupación no debe atemorizarnos, tampoco debe evitar que esta nueva línea de investigación se lleve a cabo. Permitir la clonación con fines de investigación biomédica es la forma más adecuada de proceder, ya que permitiría el avance en esta investigación al mismo tiempo que puede prevenir abusos (Report of the President's Council on Bioethics, 2002).

Carl Feldbaum, se postula a favor de la investigación y experimentación con CMEH obtenidas por transferencia nuclear, y hace hincapié en su prohibición con fines de reproducción humana, sostiene que es central para nuevos descubrimientos médicos, diagnósticos y vacunas para tratar enfermedades genéticas (islet.org, 2001).

We should take the more sensible step of prohibiting only reproductive cloning (...) and should not prohibit other human embryo research. Twenty-five years ago, when the future of recombinant DNA technology was a stake, hope prevailed over fear, and reasoned debate over sensationalism. We must do our utmost to ensure that history repeats itself in the debate now before us¹⁵ (Feldbaum, 2002)

Otra postura en torno a la creación de embriones humanos clonados para investigación, es que, a diferencia de los embriones creados con fines reproductivos, estos carecen de estatus moral. En lo estipulado en el Report of the President's Council on Bioethics (2002) se menciona:

Because we accord no special moral status to the early stage cloned embryo and believe it should be treated essentially like all other human cells, we believe that the moral issues involved in this research are no different from those that accompany any biomedical research¹⁶

¹⁵ Debemos tomar el paso más sensible de prohibir solo la clonación reproductiva... y no debemos prohibir otras investigaciones en embriones humanos. Hace 25 años, cuando el futuro de la tecnología de recombinación de DNA estaba en juego, la esperanza prevaleció sobre el miedo, y el debate racional sobre el sensacionalismo. Debemos hacer todo lo posible para asegurar que la historia se repita así misma en el debate que se encuentra ante nosotros(Feldbaum, 2002)

¹⁶ Puesto que hemos acordado no otorgar ningún estatus especial a estos embriones clonados y creemos que deben ser tratados como cualquier otra célula humana, creemos que los aspectos morales que giran en torno a esta investigación no difieren de aquellos que acompañan la investigación biomédica (Human cloning & human dignity, 2002).

Las posturas expuestas anteriormente se inclinan hacia la aprobación de la investigación en embriones humanos clonados.

Es importante marcar y entender las diferencias entre un embrión clonado y un embrión obtenido de tratamiento de fertilización asistida para poder tomar decisiones adecuadas. Un ejemplo, el legislador del PAN y presidente de la Comisión de Salud de la Cámara de Diputados José Angel Córdova Villalobos, explicó ante la Cámara de Diputados en febrero de este año, que varios miembros de su partido parten "de la idea de que la misma clonación terapéutica es similar a la reproductiva" por que implica la creación de un embrión y su posterior destrucción, antes del catorceavo día para obtener las células de la masa interna del blastocito y continúo su explicación diciendo:

Hay quienes afirman que antes del catorceavo día de desarrollo el embrión no es un ser humano, sin embargo, *si* ese embrión se implanta en una matriz y se pone todo el medio para que se desarrolle, daría origen a un nuevo ser, entonces sí es un ser humano, aunque está en proceso de desarrollo (Cámara de Diputados, Boletines Del 04 De Febrero De 2005, No.1561).

Lo expresado por el legislador panísta representa una idea bastante generalizada, donde la diferencia entre clonación terapéutica y clonación reproductiva no se encuentra bien definida y por este motivo permítanme explicar de manera breve la transferencia somática nuclear.

La diferencia que existe entre un embrión obtenido de FIV y un embrión clonado mediante transferencia nuclear es que el primero se obtiene de la unión de dos gametas (masculina y femenina) donde se lleva a cabo recombinación de ADN y el organismo resultante presenta un genotipo único, diferente al de sus progenitores y sus probabilidades de supervivencia, como ya se mencionaron en el capítulo uno, es de aproximadamente 25%. El segundo, actualmente tiene pocas, sino es que ninguna posibilidad de desarrollarse en un ser humano normal, ya que para conseguir un desarrollo embriológico normal es necesario "reprogramar" el núcleo celular del donador (Jaenisch, R., 2004). El Dr. Rudolf Jaenisch explica que el núcleo transferido debe activar de forma apropiada los genes necesarios para el desarrollo embrional adecuado, de igual manera debe suprimir la expresión de genes asociados a la diferenciación que han sido transcritos en el donador original. Aunado a esto explica que la mayoría de los mamíferos clonados provenientes de transferencia nuclear mueren durante la gestación, y aquellos que sobreviven el alumbramiento frecuentemente presentan un fenotipo neonatal caracterizado por anomalías respiratorias y metabólicas y una placenta amplia y disfuncional.

Por su parte Dr. Larry Goldstein, (Presidente del Public Policy Committee de la ASCB) sostiene que una de las ventajas que ofrece la investigación en células madre embrionarias humanas o CMEH obtenidas mediante transferencia nuclear permitirán nuevos avances en el estudio de replicación y diferenciación celular. Generando células madre embrionarias que presenten mutaciones específicas mediante esta técnica, los científicos serán capaces de entender cómo es que ciertas predisposiciones genéticas generan enfermedades graves y cómo se desarrolla cierta enfermedad.

Pasemos a la postura en contra.

Abordar el tema de clonación terapéutica es abordar o retomar el tema del estatus del embrión. Hay personas que consideran que existen diferencias entre un embrión clonado y uno fecundado, ya que resulta conveniente marcar una diferencia entre uno y otro, con lo cual creamos un vacío en el cual la investigación y experimentación en estos embriones resulta permisible y libre de culpa moral o ética pero, ¿Cuál sería, la diferencia entre unos y otros, teniendo en cuenta la totipotencialidad de las células que los componen, que nadie pone en duda? (Concilio Vaticano II). El Comité de Bioética de los EUA sugiere que a pesar de que esta investigación pueda ofrecer numerosos beneficios, un embrión clonado, puede ser visto como un embrión en desarrollo equivalente a una vida humana en desarrollo, y por este motivo es reprochable tratar embriones humanos, como mero material biológico sólo para satisfacer nuestras propias necesidades (Report of the President's Council on Bioethics, 2002).

Aquellos que se oponen tajantemente a esta investigación sostienen que, en caso de continuar, dejaremos de considerar la vida humana como algo valioso para considerarla como un medio o una herramienta, y al permitir esto cambiaríamos como sociedad a una que considera aceptable sobreponer nuestros intereses sobre la dignidad humana, perder la perspectiva e intentar pasar de clonación terapéutica a la clonación reproductiva, aprobar la manipulación genética y el control de una vida por nacer. Por estas razones, los que están en contra consideran que es mejor actuar con prudencia en este tipo de investigación ((Report of the President's Council on Bioethics, 2002).

Permitir la clonación, ya sea con fines terapéuticos o reproductivos significa cruzar barreras morales muy importantes que conllevan grandes riesgos y posibles daños y

una vez que los hallamos cruzado no hay marcha atrás (Report of the President's Council on Bioethics, 2002).

Finalmente, existe una minoría que se encuentra a favor de la clonación con fines de investigación y en contra de la clonación reproductiva. Este grupo argumenta que los avances y la cantidad de información que, como comunidad científica, podemos obtener, merece la oportunidad de llevarse a cabo, ya que ningún modelo animal se ajusta ciento por ciento a una enfermedad humana (Report of the President's Council on Bioethics, 2002). De igual manera, el Dr. John Brigger no cree que exista un mamífero suficientemente parecido al hombre como para obtener resultados que puedan aplicarse al mismo, "Para aprender del ser humano, debemos estudiar seres humanos" (en Apel, F)

Las ventajas que ofrece la clonación terapéutica sobre embriones supernumerarios, es la obtención de embriones idénticos, los cuales pueden proveer información importante para el estudio de células madre derivadas de individuos portadores de enfermedades genéticas y estudiar su desarrollo desde sus primeras etapas.

En el último medio siglo, la investigación biomédica ha ido avanzado considerablemente, contestando preguntas sobre el funcionamiento de los seres vivos en general, grandes y pequeños, al igual el cuerpo y la mente humana

Such knowledge of how things work often leads to new technological powers to control or alter these workings, powers ordinarily sought in order to treat human disease and relive suffering¹⁷ (Report of the President's Council on Bioethics, 2002).

Aunado a esto, encontramos la opinión del Concilio Vaticano II que dice:

Aún más preocupantes son las apremiantes peticiones de grupos de investigación que desean legalizar la clonación con el fin de someter los embriones humanos "producidos" a manipulaciones y experimentos, para luego destruirlos. Esta situación implica un grave deterioro, sea del reconocimiento de la dignidad de la vida y de la procreación humana, sea de la conciencia del papel insustituible y fundamental que desempeña la familia para el hombre, sea de su valor fundamental para la humanidad entera.

¹⁷ Tal conocimiento de cómo funcionan las cosas con frecuencia nos conduce a nuevos poderes tecnológicos para controlar o alterar estos funcionamientos, (estos) poderes normalmente intentan conseguir la manera que tratar enfermedades humanas y aliviar el sufrimiento (Report of the President's Council on Bioethics, 2002).

Sobre la misma línea, Monseñor Celestino Migliore, representante del Vaticano en las Naciones Unidas y vocero de la iglesia Católica, mencionó que no existe diferencia entre clonación terapéutica o reproductiva desde un punto de vista ético y antropológico, ya que crear embriones humanos con la intención de destruirlos, incluso si su destrucción tiene como objetivo ayudar a pacientes enfermos en un futuro, resulta incompatible con el respeto a la dignidad humana, haciendo de una vida humana sólo un instrumento para otra.

Por otro lado, el artículo 11 de la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, efectuada el 11 de noviembre de 1997, establece que "No deben permitirse las prácticas que sean contrarias a la dignidad humana, como la clonación con fines de reproducción de seres humanos" dejando un hueco en lo relacionado a la clonación con fines terapéuticos. Dentro de esta declaración, firmada por los Estados Miembros de la UNESCO, existe un vacío en cuestión al feto, embrión o no nacidos, la declaración no hace ninguna mención a los primeros días de gestación con lo cual abre la posibilidad, en especial para el campo de la científico de realizar investigación genética en estos casos.

Hasta el momento la opinión de la Iglesia Católica es de las más fuertes para prohibir cualquier mecanismo que atente contra la dignidad humana, lamentablemente la dignidad humana es un concepto difícil de definir, fácilmente mal interpretable, donde cada persona puede opinar de manera diferente. Por este motivo, a mi parecer, resulta cuestionable rechazar la clonación con fines biomédicos basándonos simplemente en dicho concepto.

Cabe mencionar que todo lo expresado por el comité de bioética de los EUA sólo se refiere a la postura que asume el gobierno federal. El estado de California y otras universidades se encuentran a favor de realizar dicha investigación.

La clonación y la ONU

En la 58ª asamblea general de la ONU (2003) Costa Rica pidió ante el comité de esta organización elaborar una convención internacional que prohibiera cualquier tipo de clonación incluyendo la terapéutica. Finalmente esta resolución fue apoyada por EUA y 64 países más.

Una segunda propuesta fue emitida por Bélgica en la misma asamblea. En esta se pedía que la ONU desarrollara una convención internacional donde sólo se prohibiera

la clonación con fines reproductivos y dependería de cada país, regular o prohibir la clonación terapéutica o emitir moratorias en el ámbito internacional. Esta propuesta encontró apoyo en el Reino Unido, 21 países y en instituciones como The American Society for Cell Biology. Al respecto el Dr. Goldstein, sostuvo:

As the United Nations once again considers efforts to institute a world-wide ban on reproductive cloning, we urge that it carefully avoid precluding or compromising invaluable basic cell biology research with the potential to yield novel therapies and cures for a wide range of diseases¹⁸ (who, 2005)

Esta discusión internacional se resolvió dos años después de emitidas estas propuestas en la Sixth (Legal) Committee of the General Assembly.

El 8 de marzo de 2005 Bélgica, Reino Unido, Singapur, Corea del Sur y 30 países más votaron en contra de la propuesta emitida por Costa Rica en la ONU. En el caso específico del Reino Unido el secretario de salud John Reid argumentó que el gobierno británico apoya y busca la investigación de las células madre incluyendo aquellas que se derivan de embriones clonados y se encuentra en contra de la clonación reproductiva:

Reproductive cloning is already illegal in the UK. Anyone attempting it in this country faces a 10-year prison sentence and unlimited fine (...) Stem cell research is still in its infancy but it has the potential to revolutionise medicine in this century in a way that antibiotics did in the last. The Government is determined to use every opportunity to let science find ways to cure diseases (...) The UN declaration is non-binding and will make no difference whatsoever to the position of stem cell research in the UK: therapeutic cloning will continue to be allowed. The UK remains 'open for business' in stem cell research¹⁹ (Reid en who, 2005)

Sin embargo la asamblea general de la ONU por su parte decidió tomar las medidas necesarias para prohibir todas las formas de clonación humana considerando que son

¹⁸ Como los EUA una vez más considera esforzarse para establecer una prohibición a nivel mundial contra la clonación reproductiva, rogamos cuidadosamente que se evite excluir o comprometer investigación biológica celular básica invaluable con el potencial de producir nuevas terapias y curas para un amplia gama de enfermedades(who, 2005).

¹⁹ La clonación reproductiva ya es ilegal en el Reino Unido. Cualquiera que intente realizarla en el país se enfrenta a una sentencia de 10 años de cárcel y una multa ilimitada... La investigación en células madre se encuentra en sus inicios pero tienen el potencial de revolucionar la medicina de este siglo tal como los antibióticos lo hicieron en el siglo pasado. El Gobierno esta determinado a utilizar cualquier oportunidad de permitir que la ciencia encuentre la manera de curar enfermedades... La declaración de las Naciones Unidas no es obligatoria y no habrá diferencia en la posición del Reino Unido en la investigación de las células madre: la clonación terapéutica seguirá siendo permitida. El Reino Unido se mantiene en el negocio de la investigación en células madre (Reid en who, 2005)

incompatibles con la dignidad humana y la protección de la vida humana (un.org., 2005).

Claro esta que los países miembros a favor de la decisión de la Asamblea General, recibieron con agrado la prohibición de cualquier tipo de clonación ya que constituye un paso importante en la protección de la dignidad humana y la promoción de los derechos humanos, al tiempo que promueve la prohibición de la clonación humana(un.org., 2005).

Sin embargo varios países cuyo voto final fue prohibir cualquier tipo de clonación explicaron que su decisión fue ocasionada por la falta de consenso entre naciones.

El vocero de México en la ONU explicó que los que habían negociado la declaración habían considerado la incertidumbre sobre los nuevos avances científicos, al igual que las implicaciones éticas, culturales y religiosas. Lamentablemente la dicotomía entre clonación reproductiva y clonación terapéutica no pudo ser resuelta, por lo mismo no se pudo llegar a un consenso entre las naciones que pudieran facilitar una norma universal. Finalmente, explicó que la propuesta tenía la inquietud fundamental de garantizar la dignidad humana y reflejó una forma de compromiso real.

Capítulo tres: Posturas éticas relacionadas con el uso de CMEH como terapia celular.

En torno a la investigación y experimentación con células madre embrionarias humanas (CMEH) existen dos posturas básicas: a favor y en contra, cada una con diversos matices. Dentro de los opositores encontramos al gobierno federal de los Estados Unidos con la postura en contra más significativa, esto desde mi punto de vista. Por otro lado, Inglaterra es el país más polémico que promueve e invita a la investigación para una posterior experimentación. Finalmente, México ha decidido ignorar la política de "cabeza de avestruz" y formar parte del debate. Los tres países mencionados se inclinan hacia alguna de las dos posturas mencionadas, pero resulta evidente que existen grupos que se oponen a la postura que adopta su país. Este capítulo pretende mostrar los argumentos generales de cada una de las posturas.

Como se verá, la opinión de cada país se encuentra dividida básicamente en tres grandes grupos: los científicos, los políticos y la opinión pública, la cual se hace escuchar mediante diferentes organizaciones. Por este motivo considero relevante distinguir cada uno de estos grupos por país.

3.1 Argumentos a favor de la investigación en CMEH.

"There is still much to learn about every aspect of stem cells - both embryonic and adult. Certainly the eventual goal is to improve the human condition, but decades of work are ahead before we understand the processes that control them, their safety for therapeutic uses, and how to get the cells to become what we need clinically."
(Gearhart)

Científicos.

Vemos que la mayoría de los científicos se postulan con mayor facilidad a favor de la investigación en células madre embrionarias humanas, ya que consideran trascendental su posible aplicación. Algunos se encuentran a favor de la investigación en células madre adultas y en contra de la investigación en células madre embrionales humanas (CMEH), pero de manera general, buscan el avance en esta nueva rama.

Después de la decisión del Presidente George W. Bush de utilizar líneas celulares cultivadas en *feeder layers* de fibroblasto de ratón el programa Cell Engineering, Ethics, and Public Policy del Phoebe R. Berman Bioethics Institute asociado con la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, Maryland, decidieron formar un grupo interdisciplinario, donde expertos en ciencia, leyes y filosofía (como Catherine M. Verfaillie (M.D.), John D. Gearhart (Ph.D.), y Ruth R. Faden (Ph.D.)) comenzaron a discutir el problema ético y los cambios políticos a los que llevaría la investigación en células madre embrionarias humanas, centrándose en las posibles implicaciones de utilizar las líneas celulares aprobadas por el Gobierno Federal. A este respecto, el documento indica:

Although we are not all of one mind with regard to the moral status of human embryos, we all agree that in this instance the imperative to protect human subjects and ultimately to produce safe human therapies, justifies the destruction of human embryos that will be necessary to produce new mouse-free stem cell lines. Put more strongly, we believe that it would be unethical to expose human subjects to stem cell lines that have been derived with mouse *feeder layers*²⁰ (Dawson, L., et al. 2003).

A partir de este momento, la Universidad Johns Hopkins estuvo completamente de acuerdo con la inversión por parte del sector privado para financiar una mayor investigación en células madre embrionarias humanas cultivadas en otro tipo de matrices, para evitar daños colaterales en pacientes potenciales a tratamiento celular.

Poco después del hallazgo de Verfaillie, los opositores de la investigación de células madre embrionarias humanas comenzaron a especular sobre la posibilidad de detener esta rama de investigación que implica la destrucción de embriones humanos, pues todo lo que necesitamos lo podemos obtener de las células madre de tejido adulto. Incluso llegaron a afirmar que las células progenitoras multipotentes adultas o MAPCs (*multipotent adult progenitor cell*) tenían la misma versatilidad de las CMEH con la ventaja de no generar tumores cancerígenos cuando eran transplantadas *in vivo*. Pero la Dra. Verfaillie sostuvo que a pesar de los resultados obtenidos era necesario proceder con cautela en torno a estas afirmaciones, ya que todavía era muy pronto saber si en efecto las MAPCs tenían la misma versatilidad que

²⁰ Aunque no somos de la misma opinión en lo relacionado al estatus moral de embriones humanos, estamos de acuerdo que en este caso el imperativo de proteger seres humanos y últimamente producir terapias humanas seguras, justifica la destrucción de embriones humanos que serán necesarios para producir nuevas líneas celulares libres de células de ratón. Creemos que no sería ético exponer a seres humanos a líneas celulares que han sido derivadas de *feeder layers* de ratón (Dawson, L., et al. 2003).

las CMEH y ésta pregunta sólo se podía contestar al realizar un estudio comparativo entre ambos tipos celulares (Pagán, 2002; Robeznieks, 2002)

La doctora Helen Blau del Stanford University Medical Center, cuyo trabajo se enfoca a células madre de tejido adulto, por las ventajas únicas que presentan, considera que existe un enorme potencial terapéutico en este tipo celular y sostiene que sería de importancia incalculable que las células adultas pudieran ser movilizadas a tejidos específicos para combatir las enfermedades. Sin embargo, está de acuerdo que los investigadores deben explorar ambos tipos celulares (adultas y embrionarias) ya que diferentes enfermedades se pueden ver beneficiadas por el tratamiento con diferentes tipos celulares (Adams, 2002).

Varias Universidades entre ellas Stanford (CA, EUA), la Universidad de California (CA, EUA) y la Universidad de Wisconsin (Madison, WI, EUA), han establecido fondos privados para financiar la investigación en células madre. A pesar de las limitaciones del presupuesto federal, los EUA tienen todavía un papel dominante en el sector biotecnológico que probablemente se mantenga en un futuro (Pompe, *et al.* 2005)

Reino Unido.

A pesar de las objeciones en torno a los experimentos con células madre embrionarias humanas (CMEH), éstos se han llevado a cabo y seguirán realizándose.

Entre 1991 y 1998 en Gran Bretaña fueron creados 763 mil embriones para técnicas de fertilización *in vitro*, de los 273 mil 603 que no fueron usados con este fin 48 mil 444 fueron dirigidos a investigación y los demás fueron destruidos (La jornada cronológica).

El 11 de junio de 2003, la corporación Geron, anunció que la Human Fertilization & Embryology Authority (HFEA) del Reino Unido autorizó al Roslin Institute generar nuevas CMEH a partir de la donación de embriones sobrantes de tratamientos de FIV.

La investigación que realizará el instituto está orientada a dos objetivos generales: establecer nuevas líneas celulares y mejorar la tecnología para producir y cultivar CMEH (Geron Corporation, 2005)

Actualmente, se les ha concedido permiso a dos equipos para realizar investigación en el Reino Unido bajo las nuevas regulaciones. El primer grupo pertenece al University of Edinburgh's Center for Genome Research, donde los investigadores buscan crear

nuevas metodologías de investigación para la producción de células madre basándose en el proceso de auto renovación de células madre multipotenciales y su diferenciación. El objetivo es encontrar formas de dirigir células madre para la creación de células nerviosas, cardíacas, hematopoyéticas y colocarlas posteriormente en un banco celular. Austin Smith, director del centro, también enfatizó que el equipo de investigación sólo está utilizando embriones supernumerarios de tratamientos de FIV.

El segundo grupo del Kings College en Londres también esta buscando conocer el mecanismo básico por el cual las células madre operan. El neurobiólogo Minger actualmente esta investigando cómo las células madre de ratón pueden ser dirigidas, y esta interesado en explorar oportunidades similares utilizando células humanas. Primero pretende entender la ciencia básica para entender el mecanismo que opera y opina que la creación del banco es un desarrollo positivo mediante el cual, si consiguen generar buenas líneas celulares, esto será una fuente increíblemente útil para su investigación y posterior experimentación.

Finalmente, la Dra. Mc Laren, una de las voces fuertes dentro de la comunidad científica de Reino Unido, argumenta:

Para mí, la consideración moral de un embrión en sus primeros días no es de ningún modo equivalente a la de un bebé. Creo que el valor moral se desarrolla gradualmente, al igual que el propio embrión (Mc Laren, 2003).

México

El Investigador Emérito del Instituto de Fisiología Celular en la Universidad Nacional Autónoma de México y miembro de la Academia Mexicana de Ciencias y del Colegio de Bioética, Ricardo Tapia sostiene:

Biológicamente, es imposible considerar al blastocito o a la masa celular de células embrionarias como una persona. Hacerlo implicaría que cualquier célula o conjunto de células del adulto, cuyo material genético potencialmente es capaz de dar origen a un organismo completo mediante la clonación reproductiva, es una persona (Tapia en La Jornada).

En ese sentido la Dra. Juliana González, profesora emérita de la UNAM, rechaza que sea por ignorancia la oposición al uso de embriones humanos con fines terapéuticos. Mencionó que las células troncales son un hallazgo "de incalculable trascendencia",

por la capacidad que tienen de desarrollarse para dar lugar a los diversos tejidos y órganos.

Clonar para generar tejidos útiles, para hacer crecer nuevos vasos sanguíneos en un corazón afectado, para crear órganos que puedan remplazar a los que están dañados debe ser permisible y su desarrollo debe alentarse, no inhibirse (...). La ciencia es nuestra aliada, no nuestra adversaria (González, en La jornada 2002).

En un artículo publicado en el periódico La Jornada el 27 de julio de 2002, se realizó una compilación de investigaciones que, independientemente de lo acordado en la Cámara de Diputados o Senadores hasta el momento, se realizan investigaciones con células madre. Este estudio indica que se han identificado alrededor de 20 grupos de investigación que realizan estudios relacionados con las células troncales, por ejemplo, en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza se estudia la biología de las células troncales hematopoyéticas; en las facultades de Medicina y Odontología se estudia el papel de las células madre en ciertas patologías; en el Instituto de Biotecnología se ha identificado una línea de investigación en la que se examina el efecto de ciertas drogas en procesos de diferenciación celular y de apoptosis de células madre embrionarias animales. Aun así, el Consejo Consultivo de Ciencias (CCC) detectó que en los laboratorios mexicanos no existe un desarrollo considerable en la rama de investigación de células troncales. En la mayoría de las unidades, los trabajos se centran en el estudio de células madre hematopoyéticas y en las posibilidades de trasplantarlas en procesos tumorales, así como en examinar los procesos de proliferación en tejidos epiteliales, sanos o dañados (La jornada, 05/12/2001)

Sin embargo no se realiza actualmente ninguna investigación con células madre embrionarias humanas en el país a pesar que ya se encuentra estipulado que sólo se podrán utilizar para fines de investigación células provenientes de embriones que hayan sido creados con fines reproductivos, que no hayan sido utilizados, que tengan un periodo mínimo de 5 años y que se hayan donado mediante consentimiento informado sin remuneración alguna.

La Ley General de Salud no prevé de manera explícita algún control sobre el uso de las células madre embrionarias humanas con fines de investigación, y sólo se hace referencia al uso de las progenitoras hematopoyéticas con fines terapéuticos en casos de trasplantes.

Política y leyes

"What is legally permissible may be thought of as the minimum requirement for a tolerably society" (Warnock report, 1984)

Estados Unidos.

En EUA encontramos una diferencia, diametralmente opuesta, entre Washington (Gobierno Federal) y California (Gobierno Estatal) donde la distancia geográfica es similar a la ideológica. A pesar de esta diferencia tan marcada encontramos una gama de posibilidades. El caso particular del gobierno federal de los Estados Unidos, considerado el principal fundador de la investigación biomédica del país, permite la inversión de fondos federales a la investigación en células madre embrionales humanas, siempre que se encuentren dentro de la lista de las 60 líneas celulares existentes hasta el momento o bien que sean células madre de tejido adulto. Aunado a esto, se promulga en contra de continuar con la investigación en células embrionales ya que implica la destrucción de embriones humanos (The Hastings Center Report).

Sin embargo, gracias al régimen descentralizado que presenta ese país, otros estados han podido legislar la investigación y experimentación de células madre embrionarias humanas auspiciada por fondos estatales y del sector privado. Aunado a esto existe un gran interés por parte de las universidades que da pie a que esta investigación se siga realizando. Es importante resaltar que tanto los Estados como las universidades cuentan con un comité de bioética que enfatiza que la investigación se realice bajo parámetros éticos.

Durante el periodo presidencial de Bill Clinton, el National Bioethics Advisory Commission recomendó el uso de embriones sobrantes de tratamientos de reproducción asistida con fines de investigación en células madre en 1999 (amednews, 2002).

Posteriormente el presidente George W. Bush estableció su postura en torno a las células madre en 2001. Estudios posteriores, derivados de las 60 líneas celulares permitidas y auspiciadas por fondos federales, demostraron que esto no era suficiente. Así el gobierno californiano decidió hacer partícipe al electorado respecto a la investigación en células troncales embrionarias humanas y emitieron en 2004 la Propuesta 71, misma que fue aprobada en noviembre del mismo año (Holden, 2004).

A grandes rasgos, la Propuesta 71 establece:

- Establishes constitutional right to create and work with pluripotent stem cells, including those created by nuclear transfer.
- Allocates \$3 billion in bond proceeds to stem cell research that NIH is not allowed to fund.
- Establishes the California Institute for Regenerative Medicine to administer grants averaging \$300 million per year for 10 years." (Vogel, 2004).

Esta propuesta fue apoyada por grandes personalidades y varios patrocinadores que recaudaron más de 11 millones de dólares al dirigirse a los medios de comunicación para pedir el apoyo de los votantes, argumentando que esta inversión podría apresurar el descubrimiento de curas para enfermedades que actualmente no son tratables y otras ventajas como la reducción de costos en sector salud y la recuperación económica californiana. Entre los más reconocidos se encuentran el magnate Bill Gates dueño de Microsoft y Pierre Omidyar fundador de eBay (Vogel, 2004). Hoy día, el presidente de la junta directiva y administrador del programa de investigación en este estado, es el californiano Robert Klein II (Holden, 2004).

La aprobación de la Propuesta 71 fue tan sólo el primer paso. El estado de Wisconsin está listo para una inversión de 750 millones de dólares en los próximos años, para la investigación en células madre y otras investigaciones biomédicas. Así mismo, planean una inversión, tanto pública como privada, para recaudar 375 millones de dólares destinados a la creación del Wisconsin Institute for Discovery (Holden, 2005).

El gobernador de New Jersey, Richard Codey, propuso asignar 150 millones del ingreso que no se ha gastado para construir el New Jersey Institute for Stem Cell Research en un proyecto conjunto con la universidad Rutgers y la Universidad de Medicina y Odontología de New Jersey. De acuerdo con Holden, Codey quiere realizar un referéndum en noviembre para recaudar \$230 millones de dólares que permitan financiar la investigación los próximos 10 años (Holden, 2005)

El senado de Illinois pretende hacer un referéndum similar al de California para el 2006, cuyo objetivo es la creación del Illinois Regenerative Medicine Institute, el cual podría crearse de la venta de \$100 millones de bonos anuales durante los próximos 10 años, mismos que se pagarían mediante impuestos del 6% en cirugía plástica (Holden, 2005).

En Nueva York tres legisladores propusieron, a principios febrero del año en curso, un proyecto para los próximos 10 años con una iniciativa de un billón de bonos que podría financiar la creación del New York Stem Cell Research Institute (Holden, 2005).

El Senador Arlen Specter (R-Pa), quien actualmente se encuentra en tratamiento de quimioterapia para luchar contra la enfermedad de Hodgkin, describió su visión para el futuro de la ciencia en los EUA. En él, cual incluye aumentar el presupuesto para investigación, financiar la búsqueda para nuevos tratamientos de enfermedades y avanzar en la investigación de células madre. El senador ayudó en más del doble del presupuesto del NIH (de 12 billones de dólares en 1999 a 28 billones de dólares en 2004) para financiar esta investigación. A partir de la resolución del gobierno federal en 2001, Specter ha sostenido 16 audiencias en el Senado para divulgar el potencial de la investigación de las células madre e incluso de los beneficios de la clonación terapéutica. (Adams, 2004)

En una conferencia en febrero de 2004 en Stanford University, el senador le pidió a la comunidad científica volverse políticamente activa y agregó:

the only way to overcome opposition to nuclear transfer is to contact representatives and be vocal about benefits of the research. Lawyers and doctors have become politically active to protect their fields – now research scientists must do the same or see scientific research be trumped by ideology²¹
(Adams, 2004)

La muerte del ex- presidente Ronald Regan, quien sufrió Alzheimer, y del actor cuadraplégico Christopher Reeve, llevaron a los medios de comunicación a cubrir la investigación con células madre embrionarias humanas. Las iniciativas privadas y el interés por parte de grupos pertenecientes a la comunidad científica, continúan ejerciendo presión sobre el gobierno Federal de los EUA para aminorar las restricciones actuales. El compromiso de gente prominente como Nancy Reagan, el actor Michael J. Fox (quien padece de Parkinson) y el fundador de eBay Pierre Omidyar han influido tanto a la opinión pública norteamericana como a la internacional (Pompe, *et al.* 2005).

Como podemos ver, a pesar de la resolución del gobierno federal de los EUA del recorte presupuestal y de la limitante de sólo poder utilizar las 60 líneas existentes hasta el momento de su decisión, la investigación con fondos privados ha permitido que el

²¹ la única forma de sobreponerse a la oposición de la transferencia nuclear es contactar a los diputados y ser un vocal acerca de los beneficios de esta investigación, Abogados y doctores se han convertido políticamente activos para proteger su campo. Ahora los investigadores científicos deben hacer lo mismo o ver como la investigación científica se trunca por la ideología (Adams, 2004)

rezago en el cual se encontraba el país en esta rama de investigación se haya visto rápidamente superado.

Reino Unido.

Actualmente Gran Bretaña es el país que permite la mayor investigación y experimentación con células madre adultas y células madre embrionarias humanas (CMEH). En abril del 2002, se colocó como líder en la investigación al legislar la investigación de células madre y células originadas por transferencia nuclear, donde el objetivo es ahondar en el conocimiento embriológico humano y estudiar el mecanismo de enfermedades graves. A partir de los resultados obtenidos, se pretende que el conocimiento derivado de estos estudios pueda ser aplicado para el tratamiento de las enfermedades estudiadas (Dickson, 2002).

En abril de 2002 la Cámara de los Loores aprobó la investigación de células madre y células de transferencia nuclear extendiendo el Human Fertilization and Embryology act. de 1990 siempre que cubrieran los siguientes tres propósitos:

- (a) Increasing knowledge about the development of embryos,
- (b) Increasing knowledge about serious disease, or
- (c) Enabling any such knowledge to be applied in developing treatments for serious disease (UK Parliament, 2002).

It is important to keep in mind that the Regulations are concerned only with research, not with treatment (UK Parliament, 2005).

Así, esta experimentación ya no sólo se encuentra restringida a investigación relacionada con la fertilidad.

Hoy día, la investigación de células madre embrionarias humanas esta orientada al estudio de la enfermedad de Parkinson y diabetes tipo 1, con la finalidad de producir células dopaminas o insulinas respectivamente (BBC, 2005)

Por otra parte, el Parlamento Europeo decidió en noviembre de 2003 que la Unión Europea no financiaría la creación de líneas celulares provenientes de células madre embrionarias humanas. El nuevo comisionado de ciencia e investigación (Commissioner for Science and Research) Janez Potocnik, declaró en diciembre de 2004 que a los científicos europeos se les debería permitir trabajar con embriones supernumerarios obtenidos de FIV (Pompe, *et al.* 2005).

**ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA**

Sin embargo existen otras cuestiones sobre esta investigación que hasta el momento no se han contemplado en toda su extensión, una de ellas es el intercambio de conocimiento obtenido, ya sea entre países o bien entre el sector público y el sector privado. Un ejemplo, actualmente (2005) está prohibido que científicos alemanes cooperen con colegas de otros países donde hay una legislación menos estricta y que presentan ideas más liberales en lo relacionado a la investigación de células madre (Pompe, *et al.* 2005)

México

El 21 y 22 de octubre de 2003 México se promulgó a favor de la experimentación con células madre en la reunión de la Asamblea General de la ONU en la ciudad de Nueva York, lo cual fue una gran sorpresa para la comunidad científica mexicana. Pero para poder llegar a este punto, la Cámara de Diputados y Senadores se vio envuelta en un debate originado por los miembros de los diferentes partidos donde el primer punto de la discusión fue la creación del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), mismo que hoy ocupa el decimoprimer lugar de los Institutos Nacionales de Salud con una inversión inicial de mil millones de pesos y que representa una oportunidad en la investigación sobre genoma humano en el país (senado, 2005).

Una vez originado y constituido el INMEGEN, la Cámara de Diputados exhortó al presidente de la República a emitir "un voto a favor de la experimentación con células troncales de embriones vivos y trasplante nuclear con fines de investigación y terapéuticos, y a emitir un voto en contra de la clonación con fines reproductivos y eugenésicos" en la sede de la Organización de las Naciones Unidas el 21 y 22 de octubre (prdleg, 2004). Lamentablemente, como ya se explicó en el apartado de clonación, México emitió un voto en contra de cualquier tipo de clonación, con lo cual la investigación en células madre obtenidas de transferencia nuclear se va a ver rezagada.

Ahora bien, dentro de la política interna nacional, encontramos que de los tres principales partidos de nuestra república, sólo el Partido de la Revolución Institucional (PRI) al igual que el de la Revolución Democrática (PRD) aprobaron la iniciativa de ley que dio lugar a la creación del INMEGEN abriendo así la posibilidad de investigación y experimentación con CMEH haciendo un claro hincapié en la negativa de clonación reproductiva.

Por su parte el Partido Acción Nacional (PAN) se rehúsa a permitir la investigación y experimentación en CMEH argumentando:

Tan embriones humanos son los que se obtienen por clonación, como por reproducción natural o por fecundación in vitro. Su destrucción artificial significa matar. Matar seres humanos es asesinato. Destruir embriones es un crimen" (Ling Altamirano, 2003)

Como organización, sostienen que es innecesaria la investigación en embriones humanos vivos puesto que se trata de las personas más vulnerables e indefensas. "Esta es una medida que, disfrazada de "progresismo", coloca a México en una situación lamentable y que afecta valores fundamentales de una sociedad civilizada" (Molinar, 2004). Aunado a esto el PAN se encuentra en plena oposición a la clonación terapéutica, ya que se oponen a "cualquier técnica que consista en utilizar al ser humano como material, en cualquier etapa de su desarrollo" antes de conocer el éxito o el fracaso que pueda conllevar este tipo de técnicas

3.2 Los argumentos en contra de la investigación en CMEH.

"No sólo se trata de una vida cualquiera, se trata de una vida humana" (Kitcher, 2002)

El argumento más fuerte y más recurrente para prohibir la investigación o experimentación en CMEH es considerar que la vida humana comienza en el momento de la concepción. A partir de este suceso se considera que existe un ser humano en desarrollo y por lo tanto digno de ser protegido.

De acuerdo a una conferencia del Dr. Félix Pérez y Pérez en 2002, a partir de la cual la Real Academia de Medicina española adoptó como postura institucional, sostiene:

La investigación (manipulación) con estas células implica, en todo caso, la muerte de una vida, con la sana intención de salvar a un enfermo sin garantías de que esas células se adapten al plan fisiológico del enfermo receptor y respondan posteriormente a las exigencias fisiológicas esperadas en el mismo. Este planteamiento no resulta aceptable (Pérez y Pérez, 2002).

Como ya se ha mencionado, una de las causas para alentar la investigación en células madre, es poder solucionar el problema que implica la donación de órganos. A este respecto el legislador panista José Ángel Córdova Villalobos (PAN) mencionó que "aun y cuando algunos grupos han insistido en la clonación con fines terapéuticos, ésta no sería una salida al problema de demanda de tejidos y órganos" y con respecto a la clonación recordó que el debate para aprobar una ley en el país

continúa, ya que, "clonar significa necesariamente formar un nuevo individuo, similar al que le dio el núcleo y en todos los países se ha aceptado el principio de no experimentar con seres vivos para fines reproductivos" (Cámara de Diputados, Boletines Del 04 De Febrero De 2005).

Por su parte la Suprema Corte de la Justicia de la Nación en México estableció, a partir del 14 de febrero de 2002: "el ser humano tiene vida desde el momento de la concepción y/o fecundación, por tanto es una persona con derechos" (senado, 2004). Por este motivo, la gran mayoría de los funcionarios mexicanos se encuentra renuente a permitir la investigación con células madre embrionarias humanas, si bien se encuentran a favor de la investigación y uso de células madre de tejido adulto.

Códigos de Ética.

La ley actual de los EUA en lo referente a embriones humanos, de acuerdo con el Centro de Bioética y Dignidad Humana (CBHD, por sus siglas en inglés) es:

is a reflection of universally accepted principles governing experiments on human subjects—principles reflected in the Nuremberg Code, the World Medical Association's Declaration of Helsinki, the United Nations Declaration of Human Rights, and many other statements²² (cbdh, 2005).

Estos tratados, también son conocidos como Códigos de Ética en la investigación en humanos. Estos códigos fueron creados a partir del auge científico en el área genética y biomédica, que generaron, por primera ocasión, la necesidad de una reflexión seria en la relación costo- beneficio de la aplicación de estos nuevos conocimientos en seres humanos. Por este motivo, varios oponentes de la investigación en CMEH los consideran la base para la su prohibición (invdes, 2002). Pero, ¿Qué es lo que sostienen estos tratados, o códigos, que prohíba la investigación en embriones humanos?

El Código de Nuremberg fue creado en 1947, después de la segunda guerra mundial cuando el conocimiento científico humano se vio incrementado de manera considerable a raíz de las atrocidades cometidas por científicos nazis. Como consecuencia a estos actos, y para evitar que se repitieran estos sucesos indignos, surgió este Código, durante el juicio que lleva el mismo nombre. Este código estipula:

²² Es producto de la reflexión de principios universalmente aceptados que guían la experimentación en humanos reflejados en el código de Nuremberg, la Declaración de la Asociación Mundial de Medicina de Helsinki, la Declaración de los derechos Humanos de las Naciones Unidas y otras declaraciones)

2. The experiment should be such as to yield fruitful results for the good of society, unprocurable by other methods or means of study, and not random and unnecessary in nature.

3. The experiment should be so designed and based on the results of animal experimentation and a knowledge of the natural history of the disease or other problem under study that the anticipated results will justify the performance of the experiment.

4. The experiment should be so conducted as to avoid all unnecessary physical and mental suffering and injury.

5. No experiment should be conducted where there is an a priori reason to believe that death or disabling injury will occur; except, perhaps, in those experiments where the experimental physicians also serve as subjects.

Por otra parte, la declaración de Helsinki surgió a raíz de un error farmacéutico en EUA el cual sirvió como detonador para que la FDA (*Food and Drug Administration*) estableciera un sistema de registro de drogas. Durante la década de los 50s y 60s países europeos siguieron este ejemplo y finalmente en 1964 la asociación Médica Mundial se reunió en Helsinki donde se originó la declaración que lleva ese nombre. La segunda revisión, donde entra en consideración los protocolos de investigación, la creación de comités de bioética, los intereses del paciente, la diferenciación entre investigación básica y clínica se dio a raíz del caso Tuskegee (2). Junto con el Código de Nuremberg constituye el documento regulatorio en materia de experimentación.

En sus dos primeros apartados se hace hincapié a las obligaciones y deberes que tiene el médico con sus pacientes:

1. It is the duty of the physician to promote and safeguard the health of the people. The physician's knowledge and conscience are dedicated to the fulfillment of this duty.

(2) Nota al pie. El caso Tuskegee fue un estudio de sífilis realizado en un poblado de Alabama donde 400 afroamericanos fueron reclutados con la promesa de recibir tratamiento gratuito y bonos monetarios, sin embargo, no se les dio tratamiento contra la enfermedad, a pesar de la existencia del mismo, con la finalidad de poder estudiar la evolución "natural" de la enfermedad (invades, 2002; urg, 2005)

2. The Declaration of Geneva of the World Medical Association (3) binds the physician with the words: "The health of my patient will be my first consideration", and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act only in the patient's interest when providing medical care which might have the effect of weakening the physical and mental condition of the patient"

A partir del artículo 8, la declaración de Helsinki hace hincapié a lo relacionado con aspectos éticos:

8. Medical research is subject to ethical standards that promote respect for all human beings and protect their health and rights. Some research populations are vulnerable and need special protection. The particular needs of the economically and medically disadvantaged must be recognized.
9. Research Investigators should be aware of the ethical, legal and regulatory requirements for research on human subjects in their own countries as well as applicable international requirements.

Los puntos a seguir se enfocan a la experimentación en humanos y como podemos ver, son similares a los que se mencionan en el Código de Nuremberg

18. Medical research involving human subjects should only be conducted if the importance of the objective outweighs the inherent risks and burdens to the subject. This is especially important when the human subjects are healthy volunteers
21. The right of research subjects to safeguard their integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the subject, the confidentiality of the patient's information and to minimize the impact of the study on the subject's physical and mental integrity and on the personality of the subject
25. When a subject deemed legally incompetent, such as a minor child, is able to give assent to decisions about participation in research, the investigator must obtain that assent in addition to the consent of the legally authorized representative.

(3) Nota al pie. La declaración de Ginebra (1948), similar al juramento hipocrático dictamina: "A physician shall always bear in mind the obligation of preserving human life (...)Will maintain the utmost respect for human life from its beginning even under threat and I will not use my medical knowledge contrary to the laws of humanity"

La Declaración Universal de los Derechos Humanos se creó a raíz de la búsqueda de Paz después de la Segunda Guerra Mundial. A pesar que los 58 Estados Miembro en aquel año variaban en ideología, sistemas políticos, religión y antecedentes culturales y tenían patrones socio- económicos diferentes, ésta declaración representa los intereses comunes de esas naciones. Poco después de formada la Comisión de los Derechos Humanos de las Naciones Unidas los 18 estados miembro (Australia, Chile, China, Francia, Líbano, Unión Soviética, Reino Unido y los EUA) comenzaron a redactar lo que el 10 de diciembre de 1948, en el Palacio de Chaillot, París, sería la Declaración Universal de los Derechos Humanos.

En el cual el artículo 3 indica:

Todo individuo tiene derecho a la vida, a la libertad y a la seguridad de su persona

Finalmente, el 30 de septiembre de 1978, la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de investigación Biomédica y de la conducta (*The Nacional Comisión for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*), conocido como Informe Belmont, sentó los principios de bioética médica: Autonomía, Justicia y Beneficencia (de este último se desprendió el de No maleficiencia). Se formularon estos tres principios básicos por el "nivel de generalización debería ayudar a los científicos, críticos y ciudadanos interesados en comprender los temas éticos inherentes a la investigación con sujetos humanos" . Sin embargo no pretenden ser inequívocos al ser aplicados en un problema ético particular. Su objetivo es proveer un marco analítico que permita resolver problemas éticos originados en investigación con humanos.

De forma breve, el principio de Autonomía o de respeto a las personas indica:

(...) todos los individuos deben ser tratados como agentes autónomos, y (...) todas las personas cuya autonomía está disminuida tienen derecho a la protección" (Informe Belmont, 1978).

Se entiende que una persona es autónoma cuando "tiene la capacidad de deliberar sobre sus fines personales, y de obrar bajo la dirección de esta deliberación" (Informe Belmont, 1978). Finalmente en las investigaciones donde se emplean sujetos humanos es necesario que la persona entre a la investigación de manera voluntaria y con la información adecuada (Informe Belmont, 1978).

El principio de beneficencia, se basa en la máxima hipocrática de "no causar daño" aunada a la premisa de maximizar los posibles beneficios en el paciente. Sin embargo, en la práctica nos enfrentamos al dilema ¿cuándo ciertos beneficios pueden ser justificados, a pesar de los riesgos que puedan conllevar, y cuándo es preferible abandonar la investigación por los riesgos que pueda ocasionar? (Informe Belmont, 1978).

Finalmente el principio de justicia busca contestar la pregunta ¿Quién debe ser el beneficiario de la investigación y quién deberá sufrir sus cargas? Esta pregunta busca su respuesta en la equidad. Desafortunadamente, este concepto es bastante ambiguo, ¿Cómo respondemos quién es igual y quién no lo es y bajo que parámetros? (Informe Belmont, 1978).

Las aplicaciones del Informe Belmont se ven reflejados en el Consentimiento Informado, la valoración riesgo beneficio que tiene una investigación y la selección de sujetos (Informe Belmont, 1978). A partir de su redacción, la ética médica basa la ponderación de casos en estos cuatro principios.

Como vemos los primeros dos tratados de bioética indican qué se debe hacer cuando de experimentación o investigación con pacientes humanos se trata, sin embargo, no mencionan qué se debe hacer en caso de investigar embriones humanos, probablemente por cuestiones históricas (Louis Brown (1968) marcó la diferencia en la forma de concebir la reproducción y esto dio paso a la obtención de embriones humanos en cajas de Petri. Posteriormente el Reporte Warnock (1984) es el primero en su género de considerar a estos embriones en un apartado especial) o bien por que los embriones humanos no entran en este tipo de tratados.

Tanto el Código de Nuremberg como la Declaración de Helsinki mencionan que se debe procurar la integridad física y mental del paciente, pero ¿qué salud mental debemos proteger en un embrión menor a 14 días a partir de su gestación cuando todavía no se forma un sistema nervioso central capaz de percibir daño alguno? Como vemos, cuando nos referimos a pacientes humanos como posibles candidatos para investigación biomédica, automáticamente nos pensamos en seres humanos ya desarrollados con integridad física y mental dignas de ser protegidas, incluso cuando se trata de un menor de edad, son los padres los que deben dar su consentimiento para que la investigación prosiga.

Aunado a esto, cabe mencionar que toda la Declaración Universal de los Derechos Humanos, esta pensada para personas vivas, capaces de tener libertad de expresión, derecho a un juicio justo, a servicio social, y demás derechos hasta conformar 30 artículos, donde sólo se puede tener derecho a ellos en caso de haber nacido y ser una persona ya desarrollada.

Tratados que involucran embriones

Conforme los estudios biomédicos fueron avanzando, también se consideró pertinente dar pautas a seguir en lo referente a embriones humanos. Las declaraciones que se presentan a continuación no sólo son de los países mencionados en el capítulo anterior (EUA, Reino Unido y México), son tratados internacionales donde se llevó a cabo un debate general que permitiera llegar a un acuerdo en lo relacionados a investigación en embriones.

El Reporte Warnock (Reino Unido) en el apartado de posturas en contra de la investigación en embriones humanos estipula:

Since an embryo used as a research subject would have no prospect of fulfilling its potential for life, such research should not be permitted (...) Because embryos have the potential to become human persons neither the relief of infertility nor the advance of knowledge justifies their deliberate destruction²³ (Warnock report, 1984)

La Declaración Propuesta De La Asociación Médica Mundial Sobre Los Derechos Del No Nacido de 1996, cuyo apartado número 5 estipula:

La vida de un ser humano individual empieza con la concepción y acaba con la muerte

El artículo 7 del Derecho a la Vida que indica:

El derecho a la vida es el más básico de todos (...), y pertenece también al feto en el útero de una madre (Cada sociedad debe promulgar una legislación referente a los acontecimientos que puedan invadir este derecho (...) el médico respeta todas las formas de vida incluyendo los embriones humanos.

Sin embargo, hace una aclaración pertinente:

²³ Desde que un embrión utilizado como sujeto de investigación no tendrá la oportunidad de completar su potencial de vida, esta investigación no debe ser permitida (...) Por que los embriones humanos tienen el potencial de convertirse en personas humanas, ni el alivio de la infertilidad, ni el avance en el conocimiento justifican su destrucción deliberada (Warnock report, 1984)

Las diferentes sociedades tienen definida, según el derecho o de otra forma, la etapa en la que la vida de un embrión o feto está protegida tanto como la vida de un bebé recién nacido. (Desde el punto de vista médico esta etapa es la de viabilidad).

Siendo así, los derechos del no nacido indican que un ser humano es tal a partir de la concepción, y no a partir de un punto arbitrariamente estipulado por algunos miembros de la comunidad científica (pre-embrión).

Una opinión similar se encuentra en el Coloquio Ramsey (1995). Este coloquio titulado El uso inhumano de los seres humanos (*The inhuman use of human beings*) estuvo conformado por 19 expertos convocados por el NIH (*National Institutes of Health*) de los EUA. La Comisión del Reporte de la Investigación en Embriones Humanos (*Report of the Human Embryo Research Panel*) considera moralmente repugnante la investigación en embriones pues conlleva una grave injusticia hacia seres humanos inocentes y constituye una agresión sobre las ideas fundamentales de dignidad humana y derechos humanos esenciales en una sociedad libre y decente. Dentro de este documento se explica:

The [embryo] is human; it will not articulate itself into some other kind of animal. Any being that is human is a human being. If it is objected that, at five days or fifteen days, the embryo does not look like a human being, it must be pointed out that this is precisely what a human being looks like—and what each of us looked like—at five or fifteen days of development ²⁴ (Ramsey Colloquium en cbdh, 1995).

La Red Latinoamericana de Reproducción Asistida en el Consenso Latinoamericano en Aspectos Ético-Legales Relativo a los tratamientos de reproducción asistida (TRA), indica que la investigación en embriones es permitida siempre y cuando sirva para mejorar la vida futura del embrión y no para "responder preguntas generales a la biología del desarrollo en el humano", es decir, no apoya la investigación.

La declaración Bioética de Gijón en 2000 en el artículo 10 indica:

La utilización de células troncales con fines terapéuticos debe permitirse siempre que la obtención de esas células no implique la destrucción de embriones

Por lo tanto, sólo apoyan la investigación en células madre de tejido adulto.

²⁴ El [embrión] es humano, no se expresará en otro tipo de animal. Cualquier ser que sea humano es un ser humano. Si se objeta eso, a los 5 días o a los 15, que el embrión no parece ser humano, debe señalarse que es precisamente así como se ve un ser humano —y cada uno de nosotros nos vimos— a los 5 o a los 15 días de desarrollo (Ramsey Colloquium en cbdh, 1995).

Los Estados Miembros del Consejo de Europa y los demás Estados y la Comunidad Europea, firmaron el 4 de abril de 1997 la Convención sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina, conocida como Convención de Oviedo de Bioética, donde:

Convencidos de la necesidad de respetar al ser humano no sólo como individuo sino también en su pertenencia a la especie humana, y reconociendo la importancia de garantizar su dignidad; conscientes de que un uso inadecuado de la biología y de la medicina puede conducir a actos que amenacen la dignidad humana

Indican en el Artículo 18 (sobre la Investigación sobre embriones *in vitro*):

1. Cuanto la ley nacional admitiere la investigación sobre embriones *in vitro* deberá asegurar una protección adecuada al embrión.

2. Se prohíbe la creación de embriones humanos con el fin de investigar sobre los mismos

Como podemos ver, todos estos tratados sostienen no hacerle daño al embrión humano o impedir que alguien más lo haga. Sólo la Declaración de los Derechos del No Nacido no prohíbe explícitamente la destrucción de un embrión para realizar investigación y hace la aclaración que va a depender de los usos y costumbres cada país tomar una decisión. Todos los demás acuerdos y tratados proponen salvaguardar la integridad y dignidad de un embrión desde el momento de su concepción o bien, en el caso de la declaración Bioética de Gijón, avanzar en la rama de investigación de células madre siempre que sean de tejido adulto.

Aspectos sociales

Una de las causas que puede detener la investigación de células madre embrionarias humanas por al menos 10 años es la inversión económica no remunerable durante este periodo de tiempo.

Geron, la compañía biofarmacéutica californiana enfocada al desarrollo y comercialización de productos terapéuticos basados en el uso de tecnología derivada de células madre embrionarias humanas, apoyó la investigación en CMEH con una inversión inicial de \$100 millones de dólares, de los cuales \$80 millones ya se han utilizado y actualmente se encuentra en una posición económica bastante difícil (Ertelt, S., 2005). Hasta el momento, tienen contemplado en el Reporte Anual de 2004, una pérdida continua de capital, por esto siguen buscando inversionistas que puedan apoyar la investigación y no retirar su apoyo a pesar de la política federal de los EUA,

las cuestiones éticas y legales, hasta obtener resultados remunerables que le permitan continuar invirtiendo. Hoy por hoy Geron cuenta con patentes sobre los descubrimientos realizados bajo su capital (Geron Corporation, 2004).

Otro aspecto social que vemos, es la discrepancia entre la postura oficial de cada país y la decisión que las parejas involucradas se ven obligadas a tomar cuando se trata de los embriones que ellos crearon. A pesar de que los progenitores autoricen la investigación en los embriones sobrantes de su tratamiento de reproducción asistida, por tratarse de una investigación que implica riesgo mortal para el embrión, el derecho a la vida debe ser considerado prioridad y ser salvaguardado por el equipo médico que lo atiende ya que ningún consentimiento tiene mayor valor que el derecho a la vida (redlara, 2001; Luna 2001).

Finalmente, sabemos que la postura oficial de la Iglesia Católica resulta muy influyente. La Carta de los Derechos de la Familia, publicada por la Santa Sede, afirma: "El respeto de la dignidad del ser humano excluye todo tipo de manipulación experimental o explotación del embrión humano" y sólo se permitirá la experimentación terapéutica para salvar la vida del propio embrión y en caso de que falten otras terapias eficientes que puedan proporcionar una mejora en la calidad de vida del mismo (Concilio Vaticano II).

Principios éticos de la medicina

Otra de las causas por la que se pretende detener esta línea de investigación en células madre embrionarias humanas, es el utilitarismo. Esta corriente filosófica, también conocida como consecuencialista, busca el mayor bien posible para el mayor número de individuos procurando el menor mal posible para el menor número de individuos, en otras palabras, busca que las consecuencias de sus actos sean útiles y benéficas para la mayoría y en medida de lo posible minimizar el daño.

Bajo este parámetro, la destrucción de embriones se encuentra justificada si se comprueba que un mayor número de personas adultas se verá beneficiado con los resultados obtenidos de la investigación en células madre embrionarias humanas. Cabe mencionar que esta corriente filosófica es la que permite los avances biotecnológicos, no obstante corremos el riesgo de ver al ser humano sólo como medio para obtener algo más. Por este motivo el consejo del Ramsey Colloquium, se postula en contra de la investigación en células madre embrionarias humanas argumentando lo siguiente:

These experiments were and are driven by a crass utilitarian ethos which results in the creation of a "sub-class" of human beings, allowing the rights of the few to be sacrificed for the sake of potential benefit to the many (...) Therefore, on ethical grounds alone, research using stem cells obtained by destroying human embryos is ethically proscribed²⁵ (Ramsey Colloquium, 1995).

El Centro de Bioética y Dignidad Humana explica que los miembros que lo conforman no niegan que tratar y sanar el sufrimiento humano es un bien mayor, sin embargo, reconocen que los medios para alcanzar dicho objetivo no son moral o legalmente justificables, ya que corremos el riesgo de ignorar lo que es médica y legalmente aceptable, cada vez que un bien mayor parezca alcanzable (cbhd, 1999).

Pero regresamos al punto esencial de toda esta discusión ¿los embriones humanos no sólo son un cúmulo de células totipotentes?. De acuerdo con el Center for Bioethics and Human Dignity son los seres humanos más pequeños y por lo tanto tenemos la responsabilidad de no dañarlos deliberadamente (Ramsey Colloquium, 1995).

Como vemos, la mayoría de los argumentos en contra de la investigación en embriones humanos, con cualquier finalidad, es considerar al embrión humano como el ser más indefenso, necesita un mayor grado de protección y, por tratarse de una vida en potencia, no podemos considerarlo bajo ninguna circunstancia como un objeto que pueda responder preguntas de desarrollo, infertilidad, enfermedades y demás aspectos relacionados con el objetivo de investigar CMEH.

²⁵ Estos experimentos fueron y son derivados de una ética utilitarista el cual deriva en la creación de una sub-clase de seres humanos, permitiendo que los derechos de unos cuantos sean sacrificados por el beneficio potencial de muchos... Por lo tanto, sólo en cuestiones éticas, la investigación que utiliza células madre obtenidas de la destrucción de embriones queda éticamente proscrita)

Conclusiones.

El Premio Nobel (Albert Einstein) sostenía que la única fuerza que podría detener el crecimiento de la tecnología, y por ende los problemas derivados de ésta, era la ética (Arnoldo Graus, 2005)

Al principio de este trabajo se plantea la terapia celular como una innovación científica que puede resultar benéfica para todos, especialmente para aquellas personas que hoy por hoy padecen enfermedades que pueden ser tratadas pero no así curadas. La propuesta, aparentemente es suficientemente buena como para permitirla y luchar por que no se prohíba, pero conforme vamos ahondando en el tema, vemos que existe más de una causa para tomar en cuenta la postura opuesta y considerar que el costo de esta investigación es demasiado alto, esto es, utilizar vidas humanas potenciales como medio para conseguir una cura.

A pesar de haber dado a conocer las células madre embrionarias humanas en 1998, el trabajo que precede este hallazgo se remonta 17 años (Thompson, 1998), lo que indica que fue relativamente sencillo obtener resultados óptimos, y sólo estamos viendo la base de este proyecto. La investigación que se ha desprendido del trabajo de Gearhart y Thompson (1998) está en sus primeras etapas y hasta el momento presenta resultados que nos permiten ser optimistas. Pero para llevar esta investigación del laboratorio a la población debemos alentarla y permitir su desarrollo, por que en caso de no hacerlo los resultados que obtendremos serán inciertos; de acuerdo con Johan Hans "pensar en las consecuencias antes de actuar, no es más que sentido común".

Claro que dentro de toda esta polémica, las células madre de tejido adulto, aparentemente son las más prometedoras ya que no provocan dilemas éticos considerables. La Dra. Anne Fagot- Largeault (2005), plantea una situación por demás interesante: si las células madre adultas tienen la misma capacidad que presentan las células madre embrionarias humanas, entonces deberíamos tratar ambos tipos celulares de la misma forma, lo que nos lleva a plantear los mismos dilemas éticos para ambos casos. Por otro lado, si constatamos que existen diferencias entre células madre adultas y embrionarias entonces debemos permitir la investigación en ambos tipos celulares.

Científicos que trabajan en células madre adultas, como la Dra. Helen Blau y la Dra. Catherine Verfaillie, son concientes de la necesidad de continuar con la investigación en ambos grupos celulares, puesto que uno puede ser complemento del otro y al final del día, las CMEH por transferencia nuclear son las únicas que nos pueden proveer

información crucial para entender cómo se desarrollan ciertas enfermedades genéticas (Adams, 2002; Pagán, 2002; Robeznieks, 2002).

Al parecer, la discusión se centra en cuestiones netamente científicas. Los tratamientos de reproducción asistida, como la FIV/TE, y la investigación en embriones humanos, criopreservados o supernumerarios, nos ha llevado al interés ético de preguntarnos ¿Qué es el embrión humano? Este cuestionamiento nos lleva a percatarnos de los aspectos sociales, culturales y éticos que implica esta pregunta.

Pienso que nos encontramos frente a un problema que como sociedad nos hemos buscado. Permítanme explicarme, el hecho de tener cientos de miles de embriones criopreservados en estado de latencia, cuyo estatus moral y físico es hasta el momento algo que no podemos definir, encuentra sus raíces en el deseo de tener hijos, donde la mayoría de las mujeres que requiere ayuda técnica se encuentra en una edad reproductiva tardía.

Fuimos nosotros los que organizamos una vida "exitosa" donde la reproducción puede esperar hasta una década más de lo habitual. ¿Procrear es realmente necesario para tener una vida plena llena de gracia y socialmente exitosa? O como lo plantea Leon Kass al referirse a la reproducción asistida "In moral philosophy there is a distinction made between the right and the good in which the good is an object of desire. There are multiple goods"²⁶ (Kass, 2002) y uno de esos bienes es tener hijos.

Debemos estar concientes que la población mundial está llegando a un punto crítico donde los recursos necesarios para vivir cada vez son más escasos, donde sólo necesitamos voltear a nuestro alrededor y darnos cuenta que nuestra sociedad está enferma. Esto es basándome en la definición proporcionada por la Organización Mundial de la Salud: "Health is a state of complete physical, mental, and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity"²⁷ (who.org), y como podemos ver, como sociedad, no cubrimos los requisitos que ahí se mencionan. En teoría existe la obligación moral de asegurar el futuro de la vida humana, y esa vida debe tener una calidad al menos no inferior a la que nosotros tenemos. En este sentido, tenemos obligaciones morales para con las generaciones futuras, aquellas que van a heredar el mundo que nosotros les dejemos.

²⁶ En filosofía moral existe una distinción entre derechos y bienes, donde un bien es un objeto de deseo. Existen múltiples bienes (Kass, 2002)

²⁷ salud es un estado completo de bien estar físico, mental y social, no sólo la ausencia de enfermedad o debilidad (who.org)

Esto último sólo se relaciona con el problema de los tratamientos de reproducción asistida y nos obliga a considerar cuestiones que tanto filósofos como catedráticos y religiosos se preguntan día a día.

Por ejemplo, si pensamos que un embrión es una persona desde la fecundación debemos responder otras preguntas: ¿Acaso su condición genética lo hace un ser humano digno de ser protegido? ¿Lo podemos considerar un individuo? (Gafo, 1993) ¿Podemos poner un límite objetivo a este continuo, decidir que hay un punto de "no retorno", antes del cual existe un ser sub- humano que nos permite continuar con esta rama de investigación con la conciencia tranquila?. Si es así, ¿Nos da derecho esta suposición a tratar a un cigoto como cualquier otro material biológico?

Diego Gracia, autor de *Ética en los confines de la vida* (1998) explica:

La cuestión está en saber cómo situar nuestras posibilidades para con los embriones dentro de un marco de deberes morales y de principios éticos (...) una vez conseguida la suficiencia constitucional han de ser considerados seres humanos como todos los demás, con el mismo nivel de protección y por lo tanto su vida e integridad física deben ser protegidos, no sólo privada sino públicamente, con todas las armas propias del derecho penal (Gracia, 1998).

Otra opción es considerar a un nonato como una persona después de la octava semana de gestación, momento en el que se forma el sistema nervioso central. Este argumento lo respalda un número considerable de personas, basándose en la definición legal de muerte ofrecida por la Organización Panamericana de la Salud, misma que dicta: "Muerte: definición legal: pérdida completa de la función de la neocorteza cerebral y tronco encefálico" es decir, carece de actividad neuronal. Un paciente en este estado se convierte en donador potencial de órganos vitales.

La postura Provida (originaria en EUA) sostiene que un ser humano es una persona desde el momento en que es concebido, lo cual va en contra de lo estipulado por la Suprema Corte de Justicia Norteamericana en el caso *Roe vs. Wade*. Siendo así vemos que la pregunta crucial en este caso es ¿Qué es una persona? Atendiendo a la definición usual, una persona es un ser vivo con la capacidad de razonar y elegir, evidentemente un embrión no es capaz ni de una ni de la otra. Por este motivo no puede ejercer sus derechos (en caso de tenerlos), por lo cual la ley lo tutela y resguarda, de tal manera que privarle la vida se considera un homicidio penado tanto por la ley como para la Iglesia Católica.

Pero ¿un embrión es un sujeto portador de derechos? ¿Por qué? Esto nos lleva a otras cuestiones: ¿Cuándo surgen los derechos? Y ¿A que están vinculados? A esta cuestión Provida (principal opositor civil de la investigación de CMEH), especifica que un embrión no posee todos los derechos individuales estipulados en la Declaración Universal de los Derechos Humanos, por que todavía no puede ejercerlos, pero posee el derecho que precede a todos los demás: el derecho a la Vida y es por este motivo que existe la Declaración de los Derechos del No Nacido, la Declaración de Bioética de Gijón y la convención de Oviedo, para proteger al ser humano que se encuentra en esta posición. Mediante todos los acuerdos mencionados pasamos de una distinción biológica a una filosófica.

Si acordamos que un embrión humano tiene derecho a la Vida, debemos preguntarnos: ¿Qué debemos hacer con los embriones supernumerarios? Gracia (1998) declara: "Hay un derecho genérico de los embriones a la existencia, pero no puede aplicarse a cada uno en concreto".

Ahora bien, tenemos una técnica que promete mucho, pero que para poder desarrollarse lo suficiente como para ser segura y exitosa debe tomarse una opción que a primera vista no puede ni debe ser aceptada, la de investigar con embriones supernumerarios.

Estos embriones criopreservados, olvidados por sus progenitores indecisos de su destino, creados para vivir pero que pueden ser destruidos por que no serán colocados en un útero ¿son algo valioso que debe ser protegido? (Bush, G. W., 2001)

Al respecto vemos la postura de Ann McLaren

Los embriones humanos sobrantes de la fecundación *in vitro*, si se dejan, mueren al cabo de pocos días(...) Utilizarlos en un proyecto de investigación que puede contribuir a la prevención del sufrimiento humano o a la promoción del bienestar del hombre es, según mi punto de vista, una opción más ética que la de simplemente dejarlos morir (Mc Laren, 2003).

Como vemos la situación no es sencilla, sin embargo es un problema actual que requiere soluciones. Hasta el momento son pocos los países que han optado por enfrentar el problema prohibiendo o permitiendo la investigación en CMEH.

Como ya se mencionó en el capítulo tres, Reino Unido permite y alienta la investigación en CMEH, tanto en embriones supernumerarios como en los obtenidos

por transferencia nuclear y prohíbe tajantemente la clonación reproductiva, lo que demuestra que el país, al igual que aquellos países en la misma situación, se permite una discusión razonada que incluye la comunidad científica, comités de bioética y la opinión pública, para legislar bajo parámetros concretos esta investigación.

No podemos permitir que la ignorancia sea la causa de la oposición al uso de embriones humanos con fines terapéuticos (González, 2004).

Desde mi punto de vista, el problema no es definir si el embrión es un ser humano. Tiene un genoma específico que codifica para un humano y nada más, eso no es cuestionable. La pregunta clave de toda esta discusión es ¿el embrión humano es una persona? ¿Si contestamos esta pregunta, podemos dar por terminada la discusión? Nosotros somos personas, seres humanos dignos portadores de derechos (al menos esa es nuestra opinión), por lo que nos tomamos la libertad de decidir quien es una persona humana portadora de derechos y quien no. Si decidimos que un embrión humano es nuestro semejante ¿debemos tratarlo como tal? si decidimos que no lo es ¿podemos tratarlo como mero material biológico?

Si decidimos continuar con la investigación en embriones humanos, que su destrucción es justificable en vías de obtener un bien mayor para un mayor número de individuos, entonces debemos asumir la responsabilidad de nuestros actos y enfrentar las consecuencias, tanto favorables como desfavorables.

Debemos preguntarnos cómo y para qué estamos realizando esta investigación, buscar el punto medio entre el bien estar individual y el social, entre salud y enfermedad.

Independientemente de la postura que adoptemos, este trabajo ha buscado mostrar las discusiones y polémicas culturales, sociales, éticas y religiosas que se desprenden de la capacidad que poseen las CMEH, su posible uso terapéutico y su importancia en el desarrollo biomédico.

La diversidad de voces no debe convertirse en una cacofonía, donde el que grite más fuerte tiene la razón, debe ser un dialogo razonado. No es necesario responder todas las cuestiones filosóficas que envuelven al ser humano para tomar decisiones prudentes. Si al final del día permitimos o prohibimos ciertos avances científicos, que la causa sea por que sabemos, en medida de lo posible, lo que estamos haciendo.

Bibliografía.

Libros y Artículos

American Society for Reproductive Medicine *Formerly the American Fertility Society*, Patient's Fact Sheet Fertilization in Vitro (IVF), 2002

Anderson D. J., Gage F. H. & Weissman I. L., 2001, Can stem cells cross lineage boundaries? *Nature Medicine.*, **7**:393-395. 2001

Apel, F., Eugenesia y distancia, Ed. Mensajero, Bilbao, España.

Blau H. M., Brazelton T. R. and Weimann J. M. The Evolving Concept of a Stem Cell Entity or Function? *Science* Volume 105, Issue 7 , 29 June 2001, Pages 829-841

Carrillo, C., 1992, Decisiones, *Ciencias*, No 27, Universidad Nacional Autónoma de México

Clinical Use of Embryonic Stem Cells Jeopardized by Bush's Policy on Federal Funding November 2003. The Johns Hopkins University & The Johns Hopkins Health System

Dickson, D., 2002, New regulations give UK the lead in stem cell work, *Nature Medicine* April 2002 Volume 8 Number 4 p 315

Ecco, U., 2004, Como escribir una tesis, Gedisa, 2001, 233 pp.

Eriksson, P, S. *et al*, 1998 Neurogenesis in the adult human hippocampus November 1998 Volume 4 Number 11 pp 1313 – 1317

Feldbaum, C., 2002 Some History Should Be Repeated *Science*, Vol 295, Issue 5557, 975 , 8 February 2002

Gracia, D. 1998. Estudios de Bioética. 3. Etica de los confines de la vida. Editorial El Búho Ltda., Santafé de Bogotá

Gafo, J. 1993, Diez palabras clave en Bioética, Verbo Divino, Estella, 379 pp

Geron Corporation [X] Annual Report Pursuant To Section 13 Or 15(D) Of The Securities Exchange Act Of 1934 For the Fiscal Year Ended December 31, 2004

Holden, C., 2004, California's Proposition 71 Launches Stem Cell Gold Rush *Science*, Vol 306, Issue 5699, 1111 , 12 November 2004

Holden, C., 2005, U.S. States Offer Asia Stiff Competition *Science*, Vol 307, Issue 5710, 662-663 , 4 February 2005

Holden, C., 2004, *Science*, Vol 306, Issue 5705, 2173, 24 December 2004

Jaenisch, R. M.D., 2004, Human Cloning — The Science and Ethics of Nuclear Transplantation *Journal of Medicine*, Number 27, Volume 351:2787-2791 December 30, 2004

Kevin Wilson, Cell Biologists Caution United Nations Against Compromising Research
October 20, 2004

Kubota, H., Reid, L. M., 2004 Clonogenic hepatoblasts, common precursors for hepatocytic and biliary lineages, are lacking classical major histocompatibility complex class I antigen October 24, 2000 | vol. 97 | no. 22 | 12132-12137

LaBarge M. A., Blau, H. M., 2002 Biological Progression from Adult Bone Marrow to Mononucleate Muscle Stem Cell to Multinucleate Muscle Fiber in Response to Injury, *Cell*, Volume 111, Issue 4, 15 November 2002, Pages 589-601

Liza Dawson, Ph.D *et al.* 2003 Medicine Safety issues in cell-based intervention trials *Fertility And Sterility*, VOL. 80, NO. 5, NOVEMBER 2003 American Society for Reproductive Medicine

Maienschein, J. (2003). *Whose View of Life?: Embryos, Cloning, and Stem Cells*. Harvard University Press, USA

Martin, M., Muotri, A., Gage, F., Varki, A. 2005 Human embryonic stem cells express an immunogenic nonhuman sialic acid, *Nature Medicine* 11, 228 – 232, 30 January 2005
Published online: www.nature.com

Pommer, et al., 2003 *Criopreservación de pro núcleos: rol en el programa de fertilización asistida*, Revista chilena de obstetricia y ginecología 2003; 68(4): 287-292

Reichhardt *et al*, 2004 Religion and science: Studies of faith, *Nature* **432**, 666 - 669 (09 December 2004);

Reyes, M., Verfaillie, C. M., *et al*. 2002, Origin of endothelial progenitors in human postnatal bone marrow *J Clin Invest*, , Volume 109, Number 3, 337-346 February 2002
Copyright ©2002 by the American Society for Clinical

Schwab, I.; Reyes, M; Isseroff, R. Successful Transplantation of Bioengineered Tissue Replacements in Patients with Ocular Surface Disease. *Cornea*. 19(4):421-426, July 2000.

Siti Nurani Mohd Nor, Ph.D. 1999 **New** Reproductive Biotechnology, Values and Society - *Eubios Journal of Asian and International Bioethics* 9, 166-9 Faculty of Science, Universiti Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia

Sven Pompe, *et al*. 2005 Stem cell reaserch: the state of the art., *EMBO reports*, vol 6, No. 4, pp 297- 300.

UK will vote against the declaration on human cloning *Medical Science News*
Published: Tuesday, 8-Mar-2005

Wagers, A., Weissman, I., 2004, Plasticity of Adult Stem Cells., *Cell*: 116(639-648)

Watt, F; Hogan, B., 2000, Out of Eden: stem cells and their niches, *Hogan Science* 25
February 2000; 287: 1427-1430

Artículos de Internet

Espulgas, A. 2004, El liberalismo contra el derecho al aborto: una argumentación liberal pro vida (I) En: www.comiteprovida.org/inicio-de-la-vida/el-liberalismo.htm

Adams, A. 2002 Researchers track stem cells in the act of morphing, *Stanford Report* En: www.news-service.stanford.edu/news/2002/november20/morphing

Aguilera Flores, M. (La Cámara de Diputados adicionó la fracción V BIS al Artículo 5 y un Artículo 7 Bis a Capítulo I del Título Segundo de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud) www.pan.org.mx

Another Adult Stem Cell Breakthrough May 30, 2005 En:

http://www.prolifeblogs.com/articles/archives/2005/05/another_adult_s.php

Beattie, G. M., et al. 2005, Activin A Maintains Pluripotency of Human Embryonic Stem Cells in the Absence of Feeder Layers *Stem Cells*;23:489-495 en www.StemCells.com

Cardenal Alfonso López Trujillo, Clonación: pérdida de la paternidad y negación de la Familia. Consejo pontificio para la familia en www.vatican.va. Cardenal Alfonso López Trujillo Presidente del Consejo Pontificio para la Familia.

Cardenal Alfonso López Trujillo, Presidente del Consejo Pontificio para la Familia, Clonación: pérdida de la paternidad y negación de la familia En: <http://www.aciprensa.com/clonacion/lopez-trujillo.htm>

Crea el IMSS Banco de Sangre de Cordón Umbilical, Boletín Informativo # 13 (noviembre-diciembre-enero 2003-2004) En: www.imss.gob.mx

Congregación para la doctrina de la Fe. Instrucción *Donum vitae* sobre el respeto a la vida humana naciente y la dignidad de la procreación, 22/02/1987 en www.vatican.va

De Los Delitos Contra La Vida Y La Libertad Del Hombre Canon 1398, cans. 705-707, cf. AAS, LXXX, 1988, 1818-1819 TÍTULO VI En: www.vatican.va/archive/ESL0020/_P55.HTM

De-Quan, et al. Zhuo Partial enrichment of a population of human limbal epithelial cells with putative stem cell properties based on collagen type IV adhesiveness En: www.islet.org

Dip. Ruth Hernández Martínez, 2004, Iniciativas de Ciudadanos Legisladores a nombre de los legisladores del Grupo Parlamentario del Partido Acción Nacional 30 de junio del 2004, www.pan.org.mx

Ertelt, S., 2005 Scientists at Embryonic Stem Cell Research Mtg. Admit Failures, *LifeNews*. Editor June 23, 2005 En: <http://www.lifenews.com/bio1052.html>

Fathalla, 2001, Current challenges in assisted reproduction, WHO en: www.who.int/reproductive-health/infertility/report.pdf

Gearhart, J, 2001, Statement from John D. Gearhart, Ph.D., in Response to President Bush's Stem Cell Decision August 10, 2001 En:
<http://www.hopkinsmedicine.org/press/2001/august/010810.htm>

Hwang, W. S., et al, 2004 Evidence of a Pluripotent Human Embryonic Stem Cell Line Derived from a Cloned Blastocyst *Science*, Vol 303, Issue 5664, 1669-1674, 12 March 2004 en:
<http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/303/5664/1669?ijkey=0f7710c5e0c026f7087475a3b907890f3ef9ba31>

Iáñez, E., Pareja Departamento de Microbiología e Instituto de Biotecnología Universidad De Granada Células madre y clonación terapéutica.
www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/clonembrion.htm#_Toc3643836

Luna, F., 2001, Assisted reproductive technology in Latin America: some ethical and socio-cultural issues. Section 2 Infertility and assisted reproductive technologies from a regional perspective ;Current practices and controversies in asisted reproduction.

Minger, S. L, Stem Cells, Growth Factors and Biotherapeutic Molecules in CNS Regeneration, Centre for Neuroscience Research, King's College London En:
www.kcl.ac.uk/depsta/biomedical/cfnr/GP0396/timetable/2003mcn19-20_files/frame.htm

On Human Embryos and Stem Cell Research: An Appeal for Ethically Responsible Science and Public Policy by The Center for Bioethics and Human Dignity En
http://www.cbhd.org/resources/stemcells/position_statement.htm

Pagán, S., 2002 Ethical dilemmas *New Scientist* Print Edition. En www.newscientist.com

Pagán, S., 2002 Ultimate stem cell discovered *New Scientist* Print Edition en www.newscientist.com

Prof. Juan De Dios Vial Correa, Declaración Sobre La Producción Y Uso Científico Y Terapéutico De Las Células Estaminales Embrionarias Humanas 2000 En
www.vatican.va

Roe vs. Wade www.womenshistory.about.com

Robeznieks, A. 2002 Adult stem cell findings clouded by politics. En www.amednews.com

Report of a meeting on medical, ethical and social aspects of assisted reproduction. WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 17- 21 September 2001
En: www.who.int

Shamblott, M. J., 1998 Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells, *Developmental Biology* Vol. 95, Issue 23, 13726-13731, November 10, 1998. En: www.pnas.org/cgi/content/full/95/23/13726

Shapiro, H., Randolph, E., 1999, Hull Response to NBAC on Stem Cell Research, BIO Response to NBAC on Stem Cell Research, March 22, 1999 National Bioethics Advisory Commission. En: www.bio.org 2005

Consultas en Internet

Amednews The Newspaper for America's Physicians En: <http://www.ama-assn.org/amednews>

BBC News www.bbcnews.com

Cámara de Diputados. Honorable Congreso de la Unión, Boletines Del 04 De Febrero De 2005 En: www.cddhcu.gob.mx

Carrel nobelprize.org/medicine/laureates/1912/carrel-bio.html

Códigos de ética en la investigación en humanos. Investigación y desarrollo Periodismo de Ciencia y Tecnología. Noviembre 2002 en: www.invdes.com.mx/antiores/Noviembre2002/htm/nazis.html

Diccionario De La Lengua Española, Vigésima Segunda Edición En: <http://www.rae.es>

Encyclopædia Britannica Premium Service. 2005 en www.britannica.com

Feto en www.nlm.nih.gov/medlineplus

Fundación de Ciencias de la Salud www.fcs.es

Grupo parlamentario del PRD. Cámara de diputados. LIX legislatura. México 2004
www.prdleg.camara.gob.mx

Human Fertilisation And Embryology Authority, Annual Report 2004
www.rtc.org.au/reports/docs/AR2004.pdf

Instituto Mexicano de Infertilidad (imi) www.fertilidadhumana.com

International Society for Stem Cell Research, 2004. www.isscr.org

Medlinks www.medlinks.com/links

National Institute of Health, 2004 www.nih.gov

Nacional Library of Medicine
www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001316.htm

Organización Panamericana de la Salud . Definición de muerte
www.paho.org/Spanish/DD/PED/ManejoCadaveres-recs.pdf

Reproducción Asistida www.reproduccion.com.mx 2004

Red latinoamericana de reproducción asistida, 2001. www.redlara.com

Science Magazine www.sciencemag.org

Society for reproductive endocrinology and fertility www.ivf1.com

The John Hopkins Health System www.hopkinsmedicine.org

The Johns Hopkins University <https://hopkinsnet.jhu.edu>

The president's council on bioethics, 2004. www.bioethics.gov

Unifertes www.unifertes.com

UNESCO. www.portal.unesco.org

University of Maryland School of Medicine
www.umm.edu/esp_ency/article/001316.htm

Uso de la Hormona Luteinizante en el desarrollo folicular múltiple
[www.hospitalvirgendelasnieves.org/.../ginecologia/documents/20UsodelaLHeneldesarr
ollofolicularmultiple.pdf](http://www.hospitalvirgendelasnieves.org/.../ginecologia/documents/20UsodelaLHeneldesarr
ollofolicularmultiple.pdf)

Universidad de Granada www.ugr.es

World Health Organization www.who.org

14th. Amendment to the U.S. Constitution
en: <http://www.nps.gov/malu/documents/amend14.htm>

Periódicos

Vega, P. 1998, La jornada, Panorama, Lunes 16 de Noviembre, 1998 En:
<http://www.jornada.unam.mx/1998/nov98/981116/cien-panorama.html>

González, M. L, 2004 "Embriones congelados en el olvido", *El Independiente* 15/03/2004

The New England Journal of Medicine, 2000; 343: 2-7 www.diariomedico.com

Gil, C., 1998 *El dilema se llama "estatuto del embrión"* José María Mato Diario médico,
21/01/1998 En: www.diariomedico.com

Criopreservación De Oocitos. Maternidad Asegurada, 14/12/04. *El Universal*.

Huesca, P. 2005, Nació en México el primer bebé de un óvulo congelado dos meses;
la "madre" tiene 45 años; la donante, 25 el 2005-02-18; Sección: Ciencia En:
<http://cronica.com.mx/nota.php?idc=167705>

La Jornada 18/02/05.

El Destino De Los Embriones Congelados. Editorial Octubre 1998
en http://www.aceb.org/editoriales/1098_cs.htm

Conferencias y entrevistas

Adams, A., 2004, Sen. Specter blasts government stand on stem cells, Clark Center talk focuses on flawed science policy, Stanford Report. En: www.news-service.stanford.edu/news/medical/2004/february25/specter.html

Alberto Ling Altamirano, 2003 En:www.pan.org.mx

Consenso latinoamericano en aspectos etico-legales relativos a las técnicas de reproducción asistida, Chile 1995 www.unifertes.com

Dilemas de Bioética, 2005 (sin publicar)

Dr. John Gearhart, C. Michael Armstrong Profesor de Medicina en Johns Hopkins University, y Director del Institute of Cell Engineering en la primer sesión del consejo de bioética del gobierno de los Estados Unidos titulada Medical Promise of Embryonic Stem Cell Research el 25 de abril del 2002

Gutiérrez Najar, A, Técnicas de Reproducción Asistida, Logros y Expectativas. Jefe del Grupo de Reproducción y Genética del Hospital Ángeles del Pedregal

Marello, Ellen., 1996 Primer taller de criopreservación de embriones www.redlara.com

Ruiz Girona, I., 2004 *El destino de los embriones congelados* Entrevista a Joan Vidal-Bota presidente de ACEB (Asociación catalana de estudios bioéticos)

En: www.aceb.org

Pérez y Pérez, F., 2002, Conferencia "Clonación Y Celulas Madre, Impacto social, ético y moral". Dr. Félix Pérez y Pérez Académico numerario de la Real Academia de Medicina. Académico numerario de la Real Academia de Doctores y Catedrático emérito de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid.

Red Latino americana de Reproducción Asistida. *Consenso Latinoamericano en aspectos ético-legales relativos a las técnicas de reproducción asistida*. Reñaca, Chile, 1996. En el cual participaron Dra. Silvia Allende, dr. Alfonso Gutierrez Najar Como representantes de México

Treviño, N., 2003 Seminario El Ejercicio Actual de la Medicina La Bioética Y Sus Dudas, Facultad de Medicina, UNAM

Declaraciones

Consejo de Europa. Convenio de Asturias de Bioética
Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano
con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina.
Convenio sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina.
Oviedo, 4 de abril de 1997
www.bioeticas.net/leg/001.htm

Convención de Oviedo Convención para la protección de los derechos humanos y de
la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y de la
medicina: Convención sobre los derechos humanos y la biomedicina Conocida como
"Convención de Asturias de Bioética" y abierta a la firma el 4 de abril de 1997, en
Oviedo, Asturias, España. En
http://www.cnice.mecd.es/tematicas/genetica/1999_02_1/document3.htm

Declaración Propuesta De La Asociación Médica Mundial Sobre Los Derechos Del No
Nacido. Presentada por la Asociación Médica finlandesa en la 48ª Asamblea General
Asociación Médica Mundial en Somerset West. República de Sudáfrica del 22 de
octubre 1996.

Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos¹¹ de
noviembre de 1997 en www.portal.unesco.org

Declaration Of Geneva Was Adopted By The General Assembly Of The World Medical
Association At Geneva In 1948 And Amended By The 22d World Medical Assembly At
Sydney In 1968 En <http://www.wma.net/e/policy/c8.htm>

Observaciones sobre la "Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los
Derechos Humanos" realizada por el "Grupo no-formal de Trabajo sobre la Bioética",
Sección para las "Relaciones con los Estados", Secretaría del Estado (Ciudad del
Vaticano), 24 de mayo de 1998 en www.vatican.va

Ramsey Colloquium statement on embryo research 1995

Warnock Report. Report of the Committee of Enquiry into Human Fertilisation and
Embryology del Committee on Human Fertilisation and Embryology Chairman:

Warnock, Dame Mary Presented July 1984 pp. 103 ed HMSO en
http://www.bopcris.ac.uk/imgall/ref21165_1_1.html

World Medical Association Declaration Of Helsinki 9.10.2004
Ethical Principles For Medical Research Involving Human Subjects En
<Http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/clonembrion.htm#_Toc3643836 para fotos
de mórula y blastocito

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN