

# Globethics Repository

The logo for Globethics, featuring the word "Globethics" in white, sans-serif font centered within a solid blue rectangular background.

## Células Troncales y Bioética [Stem Cells and Bioethics]

This page was generated automatically upon download from the Globethics Repository. More information on Globethics see <https://www.globethics.net>. Data and content policy of Globethics Repository see <https://repository.globethics.net/pages/policy>.

Item Type	Article
Authors	Lacadena, Juan Ramón
Publisher	Universidad Militar Nueva Granada
Rights	Creative Commons Copyright (CC 2.5)
Download date	2026-06-30 07:20:00
Link to Item	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12424/214928">http://hdl.handle.net/20.500.12424/214928</a>

## CÉLULAS TRONCALES Y BIOÉTICA<sup>1</sup>

Juan-Ramón Lacadena

Departamento de Genética, Facultad de Biología

Universidad Complutense de Madrid, España

La utilización de la *terapia celular*, basada en la transferencia de células o tejidos a los tejidos u órganos dañados, es una de las grandes esperanzas de la Medicina del futuro. El establecimiento de cultivos celulares de tejidos humanos en el laboratorio es a veces difícil y en determinados casos incluso imposible. Por ello, desde el punto de vista clínico sería innegable el avance que supondría la posibilidad de poner a punto técnicas que permitieran obtener cualquier tipo de cultivos de tejidos y, acaso, de órganos.

En este contexto, no cabe duda que el uso de las *células troncales*<sup>2</sup> puede resultar fundamental. Por célula troncal se entiende *cualquier célula que tiene la doble capacidad de dividirse ilimitadamente y de dar lugar a diferentes tipos de células especializadas*. De acuerdo con esta segunda capacidad, las células troncales pueden ser *totipotentes, pluripotentes y multipotentes* en razón a su mayor o menor versatilidad o potencialidad.

Hay varias clases de células troncales (*embrionarias, germinales embrionarias, adultas*) cuya eficacia en el establecimiento de cultivos de tejidos en el laboratorio y sus valoraciones éticas y jurídicas son diferentes. En el presente trabajo se hará referencia tanto a las células troncales embrionarias (células ES) como a las células troncales adultas (células AS).

### I. CONSIDERACIONES GENÉTICAS Y BIOLÓGICAS SOBRE EL DESARROLLO EMBRIONARIO HUMANO

---

<sup>1</sup> El presente trabajo está basado fundamentalmente en otros previos del autor (Lacadena, 2000, 2001, 2002)

<sup>2</sup> Aunque en el lenguaje coloquial suele utilizarse el término “célula madre”, yo he preferido usar el término “célula troncal” como traducción más correcta del original inglés “stem cell”. De hecho, en el Vocabulario Científico de la Real Academia de Ciencias Exactas Físicas y Naturales (3ª edición, 1996) se incluye el término “célula tronco” como sinónimo de “célula pluripotencial” o “célula pluripotente”, pero no incluye “célula madre”. Asimismo, el Diccionario de la Lengua Española de la Real Academia Española (22ª edición, 2001) incluye el término “célula troncal” mientras que “célula madre” la define genéricamente como la “célula que se reproduce dando lugar a dos o más células hijas”.

El ciclo vital humano se inicia a partir de una célula única -el *cigoto*- formado por la fecundación de dos gametos (*óvulo* y *espermatozoide*) que, tras el proceso de desarrollo, dará lugar a la formación del individuo adulto el cual, al alcanzar la madurez sexual, producirá a su vez gametos, iniciando así un nuevo ciclo de reproducción sexual.

En el proceso biológico de la reproducción humana se pueden diferenciar cuatro etapas que representan situaciones genéticas y embriológicas muy distintas a las que pueden corresponder cuestiones éticas y jurídicas diferentes. Tales etapas son: 1) gametos → fecundación → cigoto; 2) cigoto → mórula → blastocisto → anidación; 3) anidación → feto; 4) feto → nacimiento.

En el Cuadro 1 se incluye una cronología del proceso de la reproducción humana *in vivo*, bien entendido que la cuantificación de estos procesos debe tomarse siempre como valores aproximados con cierto grado de variación.

Cuadro 1. CRONOLOGÍA DE LA FECUNDACIÓN *IN VIVO*

TIEMPO	ESTADIO DE DESARROLLO
0	La fecundación, que ocurre en las <i>trompas de Fallopio</i> , da lugar al <i>cigoto</i> o <i>célula inicial única</i> con los dos <i>pronúcleos</i> de origen masculino y femenino.
36 horas	<i>Embrión</i> de 2 células ( <i>blastómeros</i> ) que inicia el camino hacia el útero.
60 horas	Embrión de 4 células.
3 días	Embrión de 6 – 8 células.
4 días	<i>Mórula</i> : 16 células (todavía <i>totipotentes</i> ) que forman un grupo compacto. Continúa la división hasta 32-64 células. Llega al útero y comienza la <i>implantación</i> o <i>anidación</i> .
5 – 7 días	<i>Blastocisto</i> : las células continúan dividiéndose hasta alcanzar un número aproximado de 100 y crean una cavidad central ( <i>blastocèle</i> ), formándose una capa externa ( <i>trofoectodermo</i> o <i>trofoblasto</i> , que originará la placenta y otras membranas extraembrionarias) que rodea a un grupo de 20-30 células que quedan pegadas a la pared interior ( <i>masa celular interna</i> o <i>embrioblasto</i> ). Las células de la MCI son <i>pluripotentes</i> .
14 días	El blastocisto <i>termina la anidación</i> . La MCI da lugar al <i>disco embrionario</i> de un diámetro de 0,5 mm que contiene unas 2000 células. Aparece la <i>línea primitiva</i> .
3ª semana	En el proceso de <i>gastrulación</i> se transforma el disco embrionario bilaminar en trilaminar (ectodermo, mesodermo, endodermo). El embrión crece hasta 2,3 mm de longitud. Empiezan a aparecer los primordios que originarán los principales órganos.

Final de 8ª semana	Paso de embrión a <i>feto</i> , que contiene ya el diseño prácticamente completo del nuevo individuo.
--------------------	---

La primera etapa del proceso supone un cambio drástico por cuanto se pasa de la existencia de dos realidades diferentes -los *gametos*- a una nueva realidad: el *cigoto*. Sin embargo, es conveniente ya resaltar aquí el aspecto de la continuidad de los procesos biológicos antes mencionada. Incluso en esta primera etapa, que es aparentemente la más clara en la problemática que afecta al comienzo de la vida humana, hay que señalar que el propio proceso de la fecundación es largo y complejo desde que el espermatozoide penetra en el citoplasma del ovocito hasta que se produce la aproximación de los *pronúcleos* masculino y femenino e inician simultáneamente la mitosis de la primera división celular.

La segunda etapa (cigoto → mórula → blastocisto → anidación) es, a mi juicio y desde el punto de vista genético, la más crucial en relación con la problemática de la reproducción humana, tanto en el aspecto de la *intercepción* (por ejemplo, los dispositivos intrauterinos, DIUs, o cualquier otro mecanismo que impida la implantación) como en el de las nuevas técnicas de reproducción asistida que implican la manipulación de embriones (diagnóstico preimplantacional y selección de embriones, células troncales) ya que cuestiona la individualización del nuevo ser humano (propiedades de *unicidad* y de *unidad*, ver Lacadena, 1995). Como se indica más adelante, en el blastocisto (hacia el 5º o 6º día) se inicia un importante proceso de diferenciación por cuanto aparecen dos líneas celulares bien diferenciadas: una, que constituye el *embrioblasto* que dará lugar al embrión y, otra, el *trofoblasto* que dará lugar a la placenta embrionaria.

El *blastocisto* es el embrión en la fase de desarrollo que sigue a la *mórula*. Consta de una capa externa de células (*trofoectodermo* o *trofoblasto*) con una cavidad interior (*blastocela*) y un grupo de células pegadas a su cara interna que constituye el *embrioblasto* o *masa celular interna* (MCI). El futuro embrión sólo se desarrollará a partir de las células de la MCI que se diferencian en *epiblasto*, el cual se transformará en el *disco embrionario* (que dará lugar al embrión propiamente dicho), y en *hipoblasto*, que dará lugar al ectodermo amniótico. Por su parte, el trofoblasto no produce estructuras embrionarias, sino que dará lugar al *corion*, que es la porción embrionaria de la *placenta*.

## II. LA TERAPIA CELULAR EN LA MEDICINA DEL FUTURO: FINES Y MEDIOS

Como se indicaba al principio del presente trabajo, la utilización de la *terapia celular*, basada en la transferencia de células o tejidos a los tejidos u órganos dañados, es una de las grandes esperanzas de la Medicina del futuro (*Medicina Regenerativa*, ver Committee on the Biological and Biomedical Applications of Stem Cell Research, 2001). El establecimiento de cultivos celulares de tejidos humanos en el laboratorio es a veces difícil y en determinados casos incluso imposible. Por ello, desde el punto de vista clínico sería innegable el avance que supondría la posibilidad de poner a punto técnicas que permitieran obtener cualquier tipo de cultivos de tejidos y, acaso, de órganos.

En este contexto, no cabe duda que el uso de las *células troncales* puede resultar fundamental. Por célula troncal se entiende *cualquier célula que tiene la doble capacidad de dividirse ilimitadamente y de dar lugar a diferentes tipos de células especializadas*. De acuerdo con esta segunda capacidad, las células troncales pueden ser *totipotentes*, *pluripotentes* y *multipotentes* en razón a su mayor o menor versatilidad o potencialidad, tal como se definen a continuación:

*Célula totipotente*: Célula troncal que tiene la capacidad de diferenciarse en el embrión y en tejidos y membranas extraembrionarias. Las células totipotentes contribuyen a todos los tipos celulares de un organismo adulto. La *totipotencia* es la capacidad funcional de una célula de dar lugar a un individuo completo tras un proceso de desarrollo normal. Las células totipotentes de un embrión muy temprano tienen la capacidad de diferenciarse en membranas y tejidos extraembrionarios, en el embrión y en todos los tejidos y órganos postembrionarios. En el embrión humano, parece ser que solamente son totipotentes los blastómeros hasta el estadio de mórula de 16 células.

*Célula pluripotente*: Célula troncal presente en los estadios tempranos de desarrollo embrionario que puede generar todos los tipos de células en el feto y en el adulto (unos 200 tipos distintos de células en el organismo humano) y es capaz de autorrenovación. Las células pluripotentes, sin embargo, no son capaces de desarrollarse en un organismo completo. La *pluripotencia* es la capacidad funcional de una célula de dar lugar a varios linajes celulares o tejidos diferentes. Las células troncales embrionarias o *células ES* (por *embryo stem cell*) presentes en la masa celular interna del blastocisto humano son pluripotentes, pero no totipotentes; es decir, pueden originar distintos tejidos u órganos pero no dar lugar al desarrollo completo de un embrión porque no pueden producir las membranas y tejidos

extraembrionicos necesarios para el proceso de gestación. No obstante, podría ocurrir que una célula pluripotente de la masa celular interna se convirtiera en totipotente.

*Célula multipotente:* Célula troncal presente en los tejidos u órganos adultos que tiene una capacidad limitada de reactivar su programa genético como respuesta a determinados estímulos que le permiten dar lugar a algunos, pero no todos, los linajes celulares diferenciados. La *multipotencia* es la capacidad funcional de una célula de dar lugar a alguno, pero no todos, los linajes celulares. Algunas células troncales presentes en tejidos u órganos adultos son multipotentes. A veces se utiliza el término *plasticidad* como equivalente a multipotencia.

III. Hay varias clases de células troncales (*embrionarias, germinales embrionarias, adultas*) cuya eficacia en el establecimiento de cultivos de tejidos en el laboratorio y sus valoraciones éticas y jurídicas son diferentes. Una actualización sobre las células troncales fue publicada en una serie de artículos de la revista *Nature* el 1 de noviembre de 2001 (Lovell-Badge, 2001; Donovan y Gearhart, 2001; Spradling *et al.*, 2001; Reya *et al.*, 2001; Temple, 2001; Bianco y Robey, 2001; Surani, 2001; McLaren, 2001).

#### ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES SOBRE LA UTILIZACIÓN DE CÉLULAS TRONCALES DE EMBRIONES HUMANOS PARA OBTENER CULTIVOS DE TEJIDOS

Eliminado: <#>¶

Dicen Casado y Egozcue (2000) que el período embrionario no es ya solamente una etapa hacia la reproducción, sino que también puede ser fuente de vida para los ya vivientes, puesto que las células troncales pluripotentes de la masa celular interna (MCI) del blastocisto pueden facilitar el establecimiento de cultivos de tejidos aplicables en una terapia celular clínica (Bongso *et al.*, 1994). En el organismo humano adulto se estima que existen en torno a 200 tipos de células diferentes cuyo origen se puede retrotraer a las células troncales pluripotentes. Desde el punto de vista científico, la cuestión está en llegar a conocer cuáles son las instrucciones por las que una célula pluripotente se diferencia hacia un determinado tipo celular.

Las células troncales embrionarias (células ES) pueden obtenerse esencialmente de tres fuentes:

- de la MCI de embriones producidos por fecundación *in vitro* (FIV) con el único propósito de obtener cultivos de tejidos;
- de la MCI de embriones sobrantes de programas de FIV;
- de la MCI de *embriones somáticos* obtenidos por técnicas de clonación mediante transferencia de núcleos: método idóneo para

evitar el rechazo inmunológico del trasplante al facilitar un posible autotrasplante. Este sería el caso de la aplicación de la técnica de clonación no reproductiva con fines terapéuticos. Se trata, por tanto, de transferir el núcleo de una célula somática diferenciada al citoplasma de un ovocito previamente enucleado, convirtiéndolo así en el equivalente de un cigoto que puede iniciar un proceso de desarrollo embrionario normal. Sin embargo, el destino de este embrión no es el de ser transferido al útero de una mujer para dar lugar tras la gestación al nacimiento de un individuo clónico de la persona a quien perteneciera la célula somática donadora del núcleo, sino el de mantenerlo en el laboratorio durante un tiempo máximo de catorce días a partir del momento de la transferencia del núcleo y utilizar sus células troncales pluripotentes para tratar de establecer en el laboratorio determinados cultivos de tejidos u órganos (esto último parece, hoy por hoy, más difícil de conseguir). Es fácil imaginar lo que supondría para un paciente poder ser trasplantado con su propio tejido (u órgano si fuera posible), evitando cualquier problema de rechazo inmunológico.

#### 1. Aspectos éticos

En primer lugar habría que diferenciar dos situaciones en cuanto al origen de los embriones: que sean producidos *ex profeso* con tal fin mediante FIV o que se trate de *embriones sobrantes*<sup>3</sup> de un programa de FIV. Es evidente, no obstante, que en ambos casos se trata de utilizar las células de la MCI del blastocisto para tratar de establecer los cultivos de células diferenciadas, con la consiguiente destrucción del embrión.

Es obvio que en el juicio ético de estas situaciones, el punto de partida estará condicionado por la valoración que se tenga *a priori* sobre el "estatuto del embrión" durante los primeros catorce días de desarrollo cuando todavía no tiene fijadas las propiedades de *unicidad* (ser único e irrepetible) y de *unidad* (ser uno solo) que determinan su individualidad.

Desde el punto de vista ético parece que es mayoritaria la posición contraria a la creación de embriones con el propósito de ser utilizados en la técnica mencionada. Sin embargo, cuando se trata de embriones sobrantes la reflexión ética puede variar aunque en ningún momento se olvide el punto de partida antes mencionado del estatuto del embrión.

---

<sup>3</sup> Se utiliza la denominación "embriones sobrantes" siguiendo la terminología del Tribunal Constitucional español, sin que ello implique connotación peyorativa alguna. Véase la nota 4.

En mi opinión, lo mejor sería que los programas de FIV se llevaran a cabo sin producir embriones sobrantes, de manera que prevaleciera esa prioridad frente al de eficacia médica que normalmente se utiliza. En algún país, como Alemania, la ley obliga a transferir al útero materno todos los embriones obtenidos. Sin embargo, dado que en la mayoría de los casos eso no ocurre, la pregunta es ¿cuál podría ser el destino de los embriones sobrantes de un programa de FIV? El mejor, sin duda, la utilización por sus propios progenitores o, en su defecto, la utilización por otras parejas si la ley lo permitiera (una especie de "adopción biológica", todavía no contemplada por el ordenamiento jurídico español ni de otros muchos países). Dado que estas alternativas no han logrado evitar la existencia de los embriones sobrantes, la cuestión que se plantea es qué hacer con ellos: ¿Dejarlos en el "limbo" de la congelación para siempre? ¿Destruirlos cuando lo manden los plazos legalmente establecidos? ¿Utilizarlos en experimentación o con fines terapéuticos?

En la valoración ética de este problema debe tenerse en cuenta que se trata de decidir entre dos alternativas posibles: destruir por imperativo legal el embrión interrumpiendo su crioconservación (en la legislación española vigente es de cinco años) o provocar su destrucción utilizándolo en investigación básica o aplicada, como puede ser la utilización de las células pluripotentes de su MCI para establecer determinados cultivos de tejidos. Muchos consideran que la preferencia por la utilización de los embriones sobrantes con fines de investigación antes que su destrucción directa ("muerte natural") provocada por el cese de su crioconservación no se considera incompatible con el respeto y la protección que merece en todo caso el embrión humano, garantizando las condiciones y requisitos de desarrollo de la investigación de acuerdo con la Convención Europea sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina. Por otro lado, aunque salvando las distancias, hay quien compara esta situación con la de la experimentación con un enfermo terminal por el hecho de que está condenado a morir.

En cualquier caso, siempre habría que vigilar que no se cayera en la grave picaresca de fomentar la producción de embriones sobrantes en programas de FIV pensando en la posible utilización posterior de sus células ES.

## 2. Aspectos legales

La situación legal es diferente según los países, tal como se indica a continuación:

### a) Estados Unidos

En Estados Unidos y a requerimiento del Presidente Clinton, la Comisión Nacional Asesora de Bioética, en su informe *Ethical Issues in Human Stem Cell Research* (Septiembre, 1999) concluía que la utilización de fondos federales para el uso y derivación de células

troncales embrionarias (ES) y células germinales embrionarias (EG) debería ser limitada a dos fuentes de tales materiales: los embriones sobrantes de programas de IVF y los fetos abortados, respectivamente. Se desaconsejaba, por el contrario, la subvención federal de investigaciones con células ES procedentes de embriones creados por IVF con tal único propósito de su utilización experimental posterior o de embriones obtenidos mediante técnicas de clonación por transferencia de núcleos a ovocitos (embriones somáticos). Aunque la recomendación del Comité se refiere exclusivamente a la subvención con fondos federales de este tipo de experimentación, sin embargo señala el informe que sería de desear que las instituciones privadas siguieran las mismas normas que se proponen en él.

Sin embargo, tras la entrada de la nueva administración Bush la situación ha quedado estancada, si bien la American Association for the Advancement of Science y la National Academy of Sciences apoyaban la utilización de fondos federales en la investigación con células troncales embrionarias humanas. La presión es grande, tanto en la comunidad científica como en la sociedad. En cualquier caso lo que está en juego es si el fin justifica los medios.

El 9 de Agosto de 2001, el Presidente Bush envió un mensaje televisado a toda la nación en relación con la utilización de fondos federales para investigar con células troncales y anunció su decisión de no subvencionar tales trabajos y ni siquiera para aquellos que pudieran utilizar células troncales obtenidas en el sector privado. Sin embargo, sí permitiría la subvención de la investigación realizada con las líneas celulares troncales embrionarias (ES) ya establecidas en diversos laboratorios del mundo porque –en palabras de Bush– “la decisión de vida o muerte ya había sido hecha”; es decir, se trata de una política de hechos consumados. En un principio se estimaba que hay unas 60 líneas celulares establecidas aunque algunos investigadores rebajan la cifra hasta menos de 30. Además el Presidente Bush anunció la creación de un Consejo, presidido por el bioeticista de la Universidad de Chicago Leon Kass, para vigilar el trabajo sobre células troncales embrionarias y elaborar la correspondiente normativa. Por su parte, los National Institute of Health (NIH) han elaborado un registro total de 72 líneas celulares ES (aunque algunas de ellas son subclones) que podrán ser utilizadas en las investigaciones subvencionadas con fondos públicos, fijándose la fecha tope del 27 de noviembre de 2001 para que los investigadores pudieran hacer sus solicitudes. Tales líneas se mantienen en diez centros públicos y privados en todo el mundo (cuatro en Estados Unidos y el resto repartidos entre Australia, Suecia, Israel e India). No obstante, algunos de esos diez centros dicen que no todas las líneas celulares consideradas por los NIH reúnen las condiciones apropiadas

para ser consideradas como líneas celulares ES, rebajando el número hasta unas 25. Por su parte, un informe hecho público en Septiembre de 2001 por la National Academy of Sciences dice que el número de líneas celulares troncales establecidas es insuficiente para el adecuado progreso de la investigación, solicitando que se autorice la creación de nuevas líneas celulares ES. Por otro lado, como era de esperar, ya ha empezado –o se ha intensificado, mejor dicho– la lucha de las patentes de tales líneas celulares.

Podría decirse que en los Estados Unidos se utiliza una doble moral en el sentido de que se prohíbe por razones éticas la utilización de fondos públicos para estas investigaciones, pero se tolera que se realicen con fondos privados: si algo es intrínsecamente malo, lo es en ambas circunstancias.

b) Canadá

En Canadá, un comité *ad hoc* de Bioética de los Canadian Institutes of Health Research (CIHR) se ha manifestado también a favor de autorizar la utilización de las células troncales de embriones sobrantes de los programas de FIV a la vez que prohibía la creación de embriones para investigación.

c) Comunidad Europea

En la Comunidad Europea, el *Group on Ethics in Science and New Technologies* (2000) elaboró un informe a petición del Presidente Prodi en el que se manifiesta en contra de crear embriones ex profeso para utilizar sus células ES y a favor de utilizar los embriones sobrantes. Pero en la Comunidad Europea la situación es más bien rocambolesca, tal como se infiere de lo que a continuación se expresa:

Desde principios del año 2001 ha venido trabajando un Comité del Parlamento Europeo para estudiar diversos aspectos de la "Genética Humana en la Medicina Moderna", incluyendo temas como la investigación con células troncales y la clonación humana terapéutica. El borrador del informe, conocido como Informe Fiori (*Fiori Report on Human Genetics in Modern Medicine*), era más bien conservador aunque mantenía una postura razonable respecto a los dos temas mencionados. Sin embargo, su paso por el tracto parlamentario lo fue convirtiendo en una "prohibición de todo" como consecuencia de las 550 enmiendas presentadas. En el informe final resultante, se prohibían, no solamente cualquier subvención con fondos de la UE para investigaciones que implicaran la producción de embriones humanos, sino también "cualquier otra forma de investigación que utilizara embriones humanos". En relación con las técnicas de

clonación (ver más adelante el apartado correspondiente) el informe final decía que no se podía hacer distinción entre las técnicas de clonación reproductiva y no reproductiva terapéutica y, seguía argumentando, que el único modo de parar la clonación reproductiva era deteniendo también la clonación terapéutica no reproductiva. Según un comentarista (J. Tizzard, *BioNews@progress.org.uk*, 133: 12 Noviembre 2001), las deliberaciones de la Comisión realizadas por los expertos durante meses fueron pirateadas por quienes no habían tenido nada que ver con tales deliberaciones. Finalmente, en noviembre de 2001 el Parlamento Europeo rechazó por amplia mayoría el Informe Fiori (316 votos en contra del informe, 37 a favor y 47 abstenciones).

d) España

En España, tal como se recoge en el I Informe Anual de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA) de 1998, se estima que hay más de 25.000 embriones sobrantes congelados, de los que una cierta proporción (en torno a un 15%) han sobrepasado los plazos legales de conservación (cinco años) y que, por tanto, deberían ser destruidos por imperativo legal. En Octubre de 2001, la Comisión de Ciencia y Tecnología del Congreso de los Diputados rechazó con los votos del Partido Popular y de Convergencia i Unió la propuesta del grupo parlamentario socialista para permitir la utilización de las células troncales de los "embriones sobrantes" de programas de FIV.

La propia CNRHA elaboró un *II Informe Anual* en el mes de abril del año 2000 para abordar el problema de los "embriones sobrantes"<sup>4</sup>, pero, por razones ajenas a la propia Comisión, dicho Informe no fue recibido oficialmente por la Administración hasta año y medio después: el 26 de noviembre de 2001, autorizándose simultáneamente su publicidad. A continuación se incluyen los razonamientos éticos y jurídicos que se incluyen en el Resumen, así como las Conclusiones o recomendaciones del Informe:

---

<sup>4</sup> El término "sobrantes" se ha tomado de la Sentencia del Tribunal Constitucional de 17 de Junio de 1999 sobre la constitucionalidad de la Ley 35/1988, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida. Aunque en el lenguaje coloquial se sustituye por el de embriones "supernumerarios", u otros equivalentes, se ha considerado más adecuado reproducir en este Informe el término acuñado por el Tribunal Constitucional, que se refiere en todo caso a embriones resultantes de la aplicación de las técnicas de reproducción humana asistida que, sin embargo, no van a ser utilizados en la reproducción de la propia pareja que los generó, por lo que se conservan congelados a la espera de determinar su destino.

## Resumen y conclusiones

[ ... ]

Aspectos Éticos

7. Desde el punto de vista ético, hay una coincidencia general entre la mayoría de los países en establecer el inicio de la individualidad a partir del día 14 del desarrollo embrionario. Esta valoración tiene su base en la consideración de algunas cualidades específicas del embrión producidas a partir de esa fecha, a los que se ha hecho referencia en el apartado anterior. Los nuevos hallazgos biológicos en esas primeras fases del desarrollo citado no han puesto en cuestión hasta ahora esa valoración general, y existe un consenso general entre la mayoría de los países en sustentar las regulaciones de las actuaciones con los embriones en las características y plazos citados.

8. Es asimismo común la consideración del embrión en esas fases como un bien que merece una especial protección y valoración. Por el contrario, no hay acuerdo en el grado de respeto y protección que merece el embrión en esas fases, que para algunos grupos sociales debe ser de intensidad idéntica al requerido por cualquier persona humana, mientras que para otros debe ser diferente. Estas distintas valoraciones se dan también en la sociedad española.

9. El carácter antagónico de algunas de las valoraciones citadas entre puntos de vista distintos es de unas características que han impedido hasta ahora en cuantos foros se ha planteado lograr un acuerdo sobre la naturaleza y el estatuto jurídico del embrión. Como consecuencia, la solución de cuantos problemas deben partir de la consideración que debe otorgarse al embrión en esas fases no han podido ser resueltos mediante el acuerdo previo sobre los aspectos citados.

La otra vía posible de abordar estas cuestiones es la de tratar de llegar a acuerdos mínimos comunes entre los diferentes puntos de vista e ideologías sobre los problemas concretos, a medida que estos se vayan planteando. Este tipo de acuerdos sólo es posible mediante el debate permanente en instituciones y grupos como el constituido por esta misma Comisión.

Para contribuir a resolver el problema de los embriones congelados, la Comisión ha adoptado el segundo de los métodos citados, tratando de alcanzar la definición de unos criterios éticos que resulten aceptables para una proporción mayoritaria significativa de la sociedad española respecto a esta cuestión

10. La Comisión estima que la sociedad española comparte la consideración del embrión como un bien protegible, y cuya protección debe ser tomada en cuenta en cuantas actuaciones se realicen con ellos. Sin embargo, considera mayoritariamente que esa protección,

que no es idéntica a la que requiere la persona humana, no resulta vulnerada si se admite la posibilidad de investigación con los que resulten “sobrantes” de las técnicas de reproducción humana asistida como *solución última a su destino, alternativa al cese de su conservación. A esa alternativa debe llegarse una vez descartada su transferencia, sea a su progenitora o a otras mujeres a las que pudieran donarse, con el consentimiento de los progenitores* [la cursiva es mía], y con el control de las investigaciones desarrolladas por parte de esta Comisión Nacional, entre cuyas funciones se incluye el desempeño de esas tareas, y de comisiones locales de los centros en los que se desarrollen, cuya misión es la comprobación y el seguimiento de los requisitos precisos para el desarrollo de esas investigaciones. Por otra parte, las investigaciones a que se sometieran a los embriones en las condiciones citadas deben ser de interés científico relevante como para justificarse, y carecer de carácter predominantemente lucrativo, todo lo cual debe ser controlado por los comités y comisiones a que se ha hecho referencia.

Esta consideración se refiere a embriones *in vitro* de menos de 14 días de desarrollo desde la fecundación, excluyendo de ese cómputo los plazos en los que los embriones hubieran permanecido congelados. Y resulta compatible con los criterios mantenidos en diferentes países de nuestro entorno, y en el Convenio Europeo de Biomedicina.

#### Aspectos Jurídicos

11. Desde el punto de vista jurídico, la situación respecto a la posibilidad de utilizar embriones viables para investigación, en las condiciones y con las limitaciones señaladas, es variable en distintos países. En todo caso, como consecuencia de las nuevas perspectivas de investigación abiertas, se trata de una cuestión en debate en el seno de la Unión Europea y en la mayoría de los países desarrollados de nuestro entorno.

12. En España, la Ley 35/1988, que constituye la legislación de referencia, limita la posibilidad de investigación a embriones no viables, y excluye cualquier otra clase de investigación que no tenga carácter diagnóstico o terapéutico con embriones viables.

13. La Comisión se ha planteado qué procedimiento sería adecuado seguir si se quisiese abrir la posibilidad de desarrollar investigaciones con embriones “sobrantes” en las condiciones citadas.

Una de las posibilidades debatidas ha sido la interpretación del concepto de viabilidad, entendiendo que un embrión no es viable en todo caso si no va a ser implantado. El seguimiento de esa vía tiene

como inconveniente que el término "viabilidad" es un concepto muy preciso desde el punto de vista biológico. La interpretación del concepto de viabilidad por parte del Tribunal Constitucional está igualmente restringida a los criterios biológicos, y lo mismo se deduce de la lectura de algunos de los preceptos de la Ley 35/1988 de Reproducción Humana Asistida. Por otra parte, si no existieran esos pronunciamientos constitucionales, no parece tampoco que una vía de interpretación de los términos como la indicada, susceptible de ser sometida a un debate teórico, proporcione en la práctica márgenes de seguridad legal suficientes a quienes deberían llevar a cabo esas actuaciones. Y, finalmente, se considera que una cuestión relevante para la sociedad y que afecta a la sensibilidad y los criterios de muchos ciudadanos, como es la indicada, no debe ser sustraída al pronunciamiento más explícito por parte del legislador.

Por las razones indicadas, la Comisión considera que, una vez aceptada la práctica de las actuaciones referidas desde el punto de vista ético, la vía más adecuada de reconocer tales prácticas es introducir esa posibilidad en las normas, modificando éstas con un pronunciamiento expreso de quien representa la voluntad popular, y estableciendo las condiciones que deben ser necesarias para la realización de esas prácticas, en el sentido que han sido descritas, de manera semejante a las que ya están legalmente establecidas para llevar a cabo investigaciones con embriones no viables.

14. La reciente Sentencia del Tribunal Constitucional referida a la Ley 35/1988 refrendó la constitucionalidad de ésta en los aspectos relativos a la investigación con embriones basándose, entre otras razones, en los requisitos establecidos para las prácticas de la investigación con embriones no viables, que suponen una garantía de la protección que debe darse al embrión, partiendo de la base de que ésta es diferente de la propia de la persona humana. Dado que la Ley 35/1988 excluye la posibilidad de investigación, salvo para los supuestos diagnósticos o terapéuticos citados, con embriones viables, al proponer una modificación legal que permita la investigación con éstos de manera condicionada al cumplimiento de los requisitos establecidos no se dispone de un pronunciamiento explícito del Tribunal Constitucional respecto a la constitucionalidad de una norma de ese carácter.

A pesar de la referida situación, que sólo podrá resolverse con un pronunciamiento expreso si se llega a dictar una norma como la indicada, la Comisión considera que hay elementos de juicio suficientes como para presumir que, dados los repetidos pronunciamientos del Tribunal Constitucional respecto a la protección del embrión, y que las actuaciones que se proponen serían en todo caso alternativas a la destrucción de los embriones que se

encontraran en las circunstancias repetidamente expresadas, la constitucionalidad de esa norma sería finalmente refrendada.

15. Al proponer una modificación legal de las normas vigentes como contribución a la solución del problema que constituyen los embriones congelados, la Comisión es consciente de que aboca esa solución a la adopción de las decisiones legislativas correspondientes, descartando la posibilidad de que pudieran utilizarse otras vías, como la citada, de recomendar una determinada interpretación de las normas.

Ya se han señalado las razones de proponer esa vía de solución. Sin embargo, la importancia del problema requiere que se insista en la necesidad de que se le dé salida al mismo, y que la decisión de hacer las modificaciones legales recomendadas en este informe, así como las que se propusieron en el informe del año anterior, se adopten en el plazo más breve posible o, en todo caso, se promuevan dentro de los mismos plazos otras soluciones alternativas, que la Comisión ha considerado menos recomendables, para resolver las cuestiones citadas.

#### Recomendación

La Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida considera mayoritariamente que debe hacerse posible la investigación con embriones congelados "sobrantes" de la aplicación de las técnicas de reproducción humana asistida como alternativa a su destrucción, una vez alcanzados los plazos máximos de su conservación, bajo condiciones de consentimiento informado y control institucional que se han desarrollado más ampliamente en otros apartados, y con el establecimiento de las garantías de protección del embrión a las que se refiere el Convenio de Oviedo.

El criterio mayoritario de la Comisión es que esa autorización debe hacerse posible mediante modificación de las leyes que regulan en la actualidad esa cuestión y, en concreto, de la Ley 35/1988, de Reproducción Humana Asistida... Esa modificación debe unirse a las promovidas por esta misma Comisión en su primer Informe de hace un año respecto a otras cuestiones relacionadas con la reproducción humana asistida, que todavía no se han llevado a cabo.

En el contexto español, pero posiblemente aplicable a otros entornos, puede ser interesante recoger los datos aportados por el Instituto Universitario Dexeus de Barcelona sobre la opinión de las parejas sobre el futuro de sus embriones una vez pasados cinco años desde su congelación (Asensio *et al.*, 2001). Según el estudio realizado, en el Centro había 1.419 embriones pertenecientes a 260 parejas que sobrepasaban los 5 años de crioconservación (643 embriones llevaban

entre 5 y 7 años congelados, 428 entre 8 y 9 años, 301 entre 10 y 11 años y 47 entre 12 y 13 años). De las 260 parejas, 196 (75 %) poseen embriones originados tras FIV con gametos propios y 64 (25 %) con gametos donados (8 % de donación de ovocitos y 17 % de semen de donante). De las 260 parejas, sólo se enviaron cuestionarios a 219 de ellas porque 38 (14,6 %) estaban en paradero desconocido y 3 (1,2 %) no aceptaron participar, como manifestaron en conversación telefónica previa. Otro dato adicional es que la situación de las parejas había cambiado en 5 casos: 1 por separación o divorcio, 1 por tener nueva pareja y 3 por fallecimiento de uno de los cónyuges.

En total, de las 260 parejas implicadas en la cuestión, transcurridos 4 meses solamente 89 parejas habían respondido al cuestionario enviado, con los siguientes resultados:

Opinión de las parejas sobre las opciones legalmente establecidas:

Aceptarían su propia transferencia	24 (27 %)
Aceptarían la donación a terceros	29 (32,5 %)
No les complace ninguna opción legal	28 (31,5 %)
Manifiestan respuestas discordantes	7 (7,9 %)
No contestan	1 (1,1 %)
Total:	89 (100 %)

Opinión de las parejas sobre las alternativas actualmente no permitidas por la ley:

	Sí	No	Discordante	No contesta
Investigación	28 (31,5 %)	51 (57,3 %)	5 (5,6 %)	5 (5,6 %)
Destrucción	39 (43,8 %)	37 (41,6 %)	6 (6,7 %)	7 (7,9 %)
En cualquier momento	18 (20,2 %)			
Completado el plazo legal	21 (23,6 %)			

Motivo por el que las parejas encuestadas no se han sometido a las transferencias de sus embriones congelados:

Satisfechos con el número de hijos actual	51 (57,3 %)
Actualmente no desean tener hijos	8 (9,0 %)
Problemas médicos que lo contraindican	8 (9,0 %)
Dificultades económicas	6 (6,7 %)
Otras circunstancias	7 (7,9 %)
Respuesta discordante en la pareja	6 (6,7 %)

No contesta	3 (3,4 %)
Total:	89 (100 %)

No hace falta hacer comentario alguno a este trabajo porque los resultados indicados hablan por sí solos.

En el Debate sobre el estado de la Nación, que tuvo lugar el día 16 de julio de 2002 en el Congreso de los Diputados, se aprobó una resolución del grupo parlamentario popular gubernamental por la que se instaba al Gobierno a “fomentar y priorizar la investigación con células madre humanas adultas”. El Partido Popular (PP), por tanto, apostó por la investigación con células troncales adultas frente a la posición del Partido Socialista (PSOE) que solicitaba la investigación con células troncales embrionarias, calificando de “antigua” la política del Gobierno del PP.

e) Francia

En Francia, la ley nº 94-654, de 29 de julio de 1994, relativa a la donación y utilización de elementos y productos del cuerpo humano y a la asistencia médica en la reproducción y en el diagnóstico prenatal, prohibía “la concepción *in vitro* de embriones humanos con fines de estudio, investigación o experimentación” (Artículo L. 152-8). Sin embargo, en el Artículo 21, la ley francesa establecía que “será objeto [...] de un nuevo examen por el Parlamento dentro del plazo máximo de cinco años a partir de su entrada en vigor”. Con tal motivo, el Consejo de Estado de Francia emitió un informe sobre *Les lois de Bioéthique: cinq ans après* que fue adoptado por la Asamblea General del Consejo de Estado el 25 de noviembre de 1999. En dicho informe se planteaba la autorización, bajo condiciones estrictas, de realizar investigaciones con embriones *in vitro*, poniendo de relieve la necesidad de encontrar un nuevo punto de equilibrio entre el respeto del comienzo de la vida que, en su acepción más estricta, conduce a la prohibición de investigar en el embrión *in vitro*, por un lado, y el derecho de las personas afectadas por enfermedades muy graves a que la investigación médica progrese de manera que pueda beneficiarles, por otro lado. Se trata –decía el Informe– de conciliar dos principios éticos esenciales. Dado que la creación de embriones para el único propósito de la investigación supondría un cambio radical con relación a los fundamentos de la propia ley francesa e iría en contra del Artículo 18 de la Convención Europea sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina, el Consejo de Estado se inclina por autorizar la investigación solamente en embriones sobrantes de programas de FIV, argumentando que “la donación de embriones sobrantes para la investigación no parece contrario al respeto del ser humano con la condición de que la pareja que ha producido estos

embriones consienta formalmente en esta donación". En definitiva, dice el Informe que "aunque hay una diferencia de principio, que es conveniente señalar, entre el cese de la conservación y, por tanto, la 'muerte natural' del embrión y las investigaciones sobre el mismo que producirán su destrucción, parece posible dejar a los genitores, después de ser informados con precisión de las consecuencias de su decisión, la libertad de elegir entre cesar la conservación y realizar la investigación con sus embriones". El Consejo de Estado también propone una vigencia de cinco años para su nueva propuesta.

En Junio de 2001, se propuso en Francia un proyecto de ley en el que se autoriza la utilización de embriones sobrantes para ciertos tipos de investigación, pero se prohíbe la creación de embriones con los únicos fines de experimentación. En enero de 2002, la Asamblea Nacional francesa aprobó la denominada "ley de bioética" por amplia mayoría (325 votos a favor, 21 en contra y 151 abstenciones).

En este contexto, me parece oportuno señalar el acierto de la ley francesa de 1994 de incluir el artículo que hace referencia a la revisión de la propia ley al cabo de un número prudencial de años (cinco en este caso), lo mismo que, por ejemplo, contempla la Convención Europea de Bioética sobre los Derechos humanos y la Biomedicina. Dados los progresos vertiginosos de la ciencia en Genética, Biología y Medicina es de desear que todas las normativas legales que les afecten incorporen su propia cláusula de revisión para que se puedan modificar o suprimir algunos de sus preceptos o incorporar otros nuevos.

f) Alemania

En Alemania, la legislación actual permite investigar con células troncales fetales, pero no con células troncales embrionarias. Sin embargo, la Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), principal institución que suministra fondos para la investigación, propuso unas nuevas normas en las que se autorizaría la importación de células troncales embrionarias humanas. Finalmente, el Parlamento federal alemán aprobó en enero de 2002 la importación de células troncales, aunque con limitaciones.

g) Reino Unido

En el ámbito europeo, el Reino Unido es el más permisivo por cuanto autoriza la creación de embriones humanos con fines de investigación aunque con determinadas normas de autorización y seguimiento.

IV. ASPECTOS CIENTÍFICOS, ÉTICOS Y LEGALES DE LA CLONACIÓN HUMANA NO

## V. REPRODUCTIVA: AYER LA OVEJA, HOY EL PASTOR

Tal como se indicaba anteriormente, una tercera alternativa para la obtención de células troncales embrionarias es a partir de la MCI de *embriones somáticos* obtenidos por técnicas de clonación mediante transferencia de núcleos: método idóneo para evitar el rechazo inmunológico del trasplante al facilitar un posible autotrasplante. Este sería el caso de la aplicación de la técnica de *clonación no reproductiva con fines terapéuticos*<sup>5</sup>. Se trata, por tanto, de transferir el núcleo de una célula somática diferenciada al citoplasma de un ovocito previamente enucleado, convirtiéndolo así en el equivalente de un cigoto que puede iniciar un proceso de desarrollo embrionario normal. Sin embargo, el destino de este embrión no es el de ser transferido al útero de una mujer para dar lugar tras la gestación al nacimiento de un individuo clónico de la persona a quien perteneciera la célula somática donadora del núcleo, sino el de mantenerlo en el laboratorio durante un tiempo máximo de catorce días a partir del momento de la transferencia del núcleo y utilizar sus células troncales pluripotentes para tratar de establecer en el laboratorio determinados cultivos de tejidos. Es fácil imaginar lo que supondría para un paciente poder ser trasplantado con su propio tejido (u órgano si fuera posible), evitando cualquier problema de rechazo inmunológico.

Aspectos científicos

Entre la multitud de artículos periodísticos que se escribieron en febrero de 1997 con ocasión de la noticia de la existencia de la oveja Dolly, uno (cuyo autor lamento no recordar) llevaba por título "Hoy la oveja, mañana el pastor". Pues bien, el 26 de noviembre de 2001, Cibelli y colaboradores (2001) publicaban en la revista *The Journal of Regenerative Medicine* un artículo en el que describían la obtención de tres embriones humanos mediante la técnica de transferencia nuclear

---

<sup>5</sup> *Clonación reproductiva*: La que se utiliza para obtener individuos clónicos entre sí o con un progenitor.

*Clonación no reproductiva*: La aplicación de técnicas de clonación en cultivos celulares o en embriones preimplantatorios sin intención de producir un individuo clónico vivo sino con objeto de establecer cultivos de tejidos -y si fuera posible de órganos- a partir de células troncales del embrión o células ES que son células inmaduras con capacidad de autorregeneración y diferenciación. Tales cultivos pueden ser establecidos con fines de investigación básica o clínica en la reparación de tejidos u órganos dañados, en cuyo caso algunos la denominan clonación terapéutica.

(TN), lo cual permitiría titular un nuevo artículo periodístico como "Ayer la oveja, hoy el pastor".

En la siguiente tabla se resumen los resultados obtenidos por Cibelli y colaboradores:

Mujer donador a*	Tipo de célula	Huevos reconstruidos (cigotos)	Estadio de pronúcleos	Embriones que inician las divisiones celulares
3	Fibroblasto	2	0	0
4	Fibroblasto	5	4 (80 %)	0
5	Fibroblasto	4	3 (75 %)	0
6	Cumulus**	5	3 (60 %)	3 (100 %)**
7	Cumulus	3	1 (33 %)	0
Total:		19	11 (58 %)	3 (27 %)

\* Los números representan la clave de identificación utilizada por el laboratorio

\*\* *Cumulus oophorus*: Masa de células epiteliales del ovario que sobresale en la cavidad de los folículos de Graaf y rodea a los ovocitos.

\*\*\* Los tres embriones solamente llegaron a alcanzar el estadio de 6 células

Como se indica en la tabla anterior, se hicieron un total de 19 transferencias de núcleos procedentes de fibroblastos obtenidos por biopsia de piel o de *cumulus oophorus* pertenecientes a cinco mujeres que actuaban asimismo como donantes de los ovocitos enucleados a cuyo citoplasma se transferían los respectivos núcleos en un intento de obtener embriones somáticos que produjeran *células troncales autólogas*. Sin embargo, el resultado puede interpretarse más como un fracaso que como un éxito ya que los tres embriones somáticos obtenidos no pasaron del estadio de seis células.

Este intento de obtención de embriones humanos por transferencia nuclear puede ser comparado de alguna manera con lo sucedido en octubre de 1993 cuando Hall y Stillman hicieron públicas en un congreso de la American Fertility Society y de la Canadian Fertility and Andrology Society que tuvo lugar en Montreal sus investigaciones sobre la clonación de embriones humanos por *gemelación* (Hall *et al.*, 1993). El experimento de Hall y colaboradores puso de manifiesto que se podía saltar la barrera ética en la manipulación de embriones humanos.

Aspectos éticos

Dentro de la clonación no reproductiva, parece claro que no podría ponerse reparo ético alguno a la simple utilización de la técnica de transferencia de núcleos en cultivos de células humanas en un intento de establecer directamente un cultivo de tejidos y –si fuera posible– de órganos. Sin embargo, la obtención de un embrión artificial por transferencia de núcleo a un ovocito enucleado plantea el problema ético de haber creado un *embrión somático* humano que ha de ser destruido para poder establecer los cultivos celulares deseados a partir de las células troncales de la MCI. Con la denominación *embrión somático* se quiere poner de manifiesto su origen mediante la técnica de clonación por transferencia de núcleo, que es diferente a la fecundación de gametos que da lugar al embrión normal (*embrión gamético*).

Desde el punto de vista ético habría que plantearse la cuestión de si el estatuto del *embrión somático* es igual al estatuto del *embrión gamético*. En relación con la técnica de clonación no reproductiva cabría preguntarse si el núcleo de la célula diferenciada que se transfiere es *totipotente* o solamente *pluripotente*. La diferencia es importante porque en el segundo caso el *embrión somático* producido no podría originar el trofoblasto y, en consecuencia, no podría decirse que el embrión somático es totalmente equivalente al *embrión gamético* al no poder desarrollar un proceso de gestación normal. Utilizando este argumento, algunos autores concluyen que el embrión somático no debe ser considerado como un embrión sino como un derivado de un cultivo de células troncales. No obstante, los experimentos de clonación por transferencia de núcleos de células diferenciadas realizados con éxito a partir de 1997 en la oveja “Dolly” y en otras especies de mamíferos (vaca, cabra, cerdo y ratón) parecen indicar que lo mismo sucedería en la especie humana, por lo que habría que aceptar que los embriones somáticos son de la misma naturaleza que los embriones gaméticos y, por tanto, deben compartir el mismo estatuto.

Recientemente, en noviembre de 2001, se produjo un hecho en el Reino Unido que merece la pena ser considerado en este contexto. Se trata de la actuación legal de la asociación pro-vida ProLife Alliance que recurrió la ley que permitía la clonación terapéutica humana argumentando que el embrión somático no estaba amparado por la ley de 1990 sobre “Fertilización Humana y Embriología” (Human Fertilisation and Embryological Act) ya que, a juicio de los querellantes, no son equiparables los embriones obtenidos por transferencia de núcleo (*embrión somático*) y los obtenidos por fecundación entre gametos (*embrión gamético*). Puesto que el magistrado Crane del Tribunal Superior de Justicia les ha dado la razón, habría que inferir que puesto que biológicamente ambos tipos

de embrión no son equiparables, tampoco lo deberían ser desde el punto de vista ético y, si esto es así, significaría, en mi opinión, que la demanda habría tenido un "efecto boomerang" contra la asociación pro-vida ya que deja en entredicho el valor ético de los embriones somáticos.

#### Aspectos legales

Desde el punto de vista de las declaraciones institucionales y de la normativa legal hay que decir que tanto la *Declaración Universal de la UNESCO sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos* de 11 de noviembre de 1997 en su Artículo 11

"No deben permitirse las prácticas que sean contrarias a la dignidad humana, como la clonación con fines de reproducción de seres humanos"

como la *Convención Europea sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina* en el Artículo 1.1 de su *Protocolo Adicional* de 12 de enero de 1998

"Se prohíbe toda intervención que tenga por finalidad crear un ser humano genéticamente idéntico a otro ser humano vivo o muerto" condenan y prohíben, respectivamente, la clonación reproductiva, pero no hacen alusión a la clonación no reproductiva.

Es importante resaltar que cuando se afirma que las declaraciones anteriores no aluden a la clonación no reproductiva se está aceptando implícitamente que en las expresiones "*clonar un ser humano*" o "*crear un ser humano*" se excluye al embrión humano preimplantatorio (de menos de catorce días) porque no es todavía un ser humano. Esta es una cuestión que se viene debatiendo desde hace muchos años en foros interdisciplinarios.

Por su parte, la *Directiva Europea relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas* (31 de julio de 1998) prohíbe patentar la clonación reproductiva como contraria a la moral y al orden público (Art.6).

#### a) Estados Unidos:

En Estados Unidos, en Junio de 2001, la administración Bush indicó su apoyo a la más restrictiva de los dos proyectos de ley sobre clonación propuestas: la "Human Cloning Prohibition Act 2001" y la "Cloning Prohibition Act of 2001". Aunque en los dos proyectos de ley se prohíbe la clonación reproductiva humana, en la primera, además, se prohíbe prácticamente cualquier uso de la técnica de clonación por transferencia de núcleo, mientras que en la segunda se autorizaría la

clonación no reproductiva. Efectivamente, en Agosto de 2001, la Cámara de Representantes del Congreso, tras 6 horas de discusión, aprobó (por 265 votos a favor y 162 en contra) la "Human Cloning Prohibition Act 2001" que prohíbe cualquier forma de clonación humana, tanto la reproductiva como la no reproductiva. Una enmienda al proyecto, que hubiera permitido la clonación terapéutica, fue rechazada por 251 votos contra 176. Para que el proyecto se transforme en ley tiene que ser aprobado en el Senado donde dominan los demócratas que tienen una posición más favorable hacia la utilización de la clonación como técnica de investigación (clonación no reproductiva). Todavía, a la fecha de escribir este texto (Julio de 2002), sigue sin pronunciarse el Senado debido, entre otras razones, a las fuertes presiones de uno y otro signo que se están produciendo. Parece ser que, finalmente, el Senado va a optar por establecer una moratoria de dos años en lugar de someter a votación las propuestas a favor o en contra de prohibir la clonación en cualquiera de sus formas.

En este contexto, podíamos preguntarnos si la publicación por parte de la compañía Advanced Cell Technology de la investigación antes mencionada (Cibelli et al., 2001) en la que se habían obtenido tres embriones humanos por transferencia nuclear no fue sino un acto de fuerza ante la sociedad y el Senado norteamericanos para presionar a este último cuando tenga que ratificar o no el acuerdo previo del Congreso como diciendo: ¿cómo atreverse a prohibir algo que ya está prácticamente conseguido? Quizá esta impresión viene corroborada por el hecho de que dos científicos (el neurobiólogo francés Marc Peschansky y el norteamericano John Gearhart experto en células troncales) miembros del Comité Editorial de la revista *The Journal of Regenerative Medicine* dimitieron al considerar que el artículo publicado describía más bien un intento que fracasó y que la publicación debería haber sido pospuesta.

#### b) Comunidad Europea

En la Comunidad Europea las normas legales varían de unos países a otros. Una vez más, el Reino Unido destaca por su permisividad. Así, el Parlamento inglés aprobó la clonación de embriones humanos con fines terapéuticos en Diciembre del año 2000. Por el contrario, el Parlamento Europeo votó (septiembre 2000) en contra de la clonación terapéutica. También, por su parte, el Grupo Europeo de Ética en Ciencia y Nuevas Tecnologías (noviembre 2000) recomendó prudencia y precaución, concluyendo que era prematura la creación de embriones somáticos por transferencia nuclear.

Ya en un apartado anterior se ha indicado que el Parlamento Europeo no se ha pronunciado aún de forma oficial sobre la clonación terapéutica humana porque la discusión del tema se había encargado a una Comisión que elaboró el denominado Informe Fiori sobre "Genética Humana en la Medicina Moderna", pero dicho informe fue rechazado por el Parlamento Europeo a finales de noviembre de 2001. En la distribución de fondos europeos para la investigación dentro del VI Programa Marco para Investigación y Desarrollo, el Parlamento Europeo decidió que no se subvencionarán proyectos que impliquen la creación de embriones humanos con fines de investigación ni la clonación humana terapéutica no reproductiva ni, por supuesto, la clonación reproductiva.

c) España

En España, la Ley 35/1988 sobre Técnicas de Reproducción Asistida prohíbe la experimentación con embriones viables así como la obtención de embriones con fines distintos a la reproducción. Por otro lado, la situación legal respecto a la clonación es la siguiente: Aunque el Código Penal (1995) declara punible en su Art. 161.2

"... la creación de seres humanos idénticos por clonación u otros procedimientos dirigidos a la selección de la raza"

y, además, España firmó el Convenio Europeo sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina (Convención de Oviedo, 1997) y su Protocolo Adicional, en cualquier caso tales prohibiciones no incluyen a la clonación no reproductiva. Sin embargo, dado que la técnica de clonación no reproductiva considerada implicaría la producción de un embrión cuyo destino no es la procreación, parece lógico aceptar que le sería aplicable, por analogía, el Art.161.1 del Código Penal que castiga a

"... quienes fecunden óvulos humanos con cualquier fin distinto a la procreación humana"

si se acepta, como se señalaba anteriormente, la equivalencia de los embriones somáticos y los embriones gaméticos.

d) Reino Unido

En el Reino Unido, el Gobierno aprobó en Agosto de 2000 una ley que autorizaba la clonación humana no reproductiva y que el Parlamento británico ratificó en diciembre de 2000. Sin embargo, como ya se ha mencionado anteriormente, ante una impugnación presentada por el grupo ProLife Alliance, un juez anuló dicho acuerdo parlamentario aceptando la argumentación presentada que se basaba en que, al no ser homologables los embriones somáticos con los embriones gaméticos, no se podían acoger aquellos a la ley británica de 1990 que justificaba la investigación con células troncales embrionarias (de embriones gaméticos). Sin embargo, en enero de 2002, el Tribunal de

Apelación ratificó la decisión del Parlamento, argumentando que el espíritu de la ley incluía los embriones clonados porque si el Parlamento hubiera conocido la técnica de clonación en 1990 –que es cuando se aprobó la ley (*Human Fertilisation and Embryology Act*)– la hubiera incluido en la legislación que controla la investigación y utilización de los embriones. Finalmente, el 27 de febrero de 2002, la Cámara de los Lores (Cámara Alta del Parlamento Británico) aprobó la clonación de embriones humanos con fines terapéuticos aunque bajo estrictas normas de control.

#### V. CÉLULAS TRONCALES ADULTAS PROCEDENTES DE TEJIDOS U ÓRGANOS ADULTOS (CÉLULAS AS)<sup>6</sup>

En cualquier caso, hay que tener presente la noticia esperanzadora de que podría ser innecesaria la utilización de la clonación no reproductiva si llegan a hacerse una realidad clínica los datos experimentales que vienen produciéndose de un año a esta parte que parecen indicar la posibilidad de establecer los cultivos de tejidos a partir de *células AS* (por *adult stem cell*) que están presentes en los propios órganos adultos. Esto evitaría cualquier problema ético y legal puesto que la manipulación sólo afectaría a las células somáticas del organismo humano sin necesidad de crear un embrión. (Véase el informe de los National Institutes of Health, 2001).

En el proceso de desarrollo normal del organismo adulto tiene lugar un proceso continuado de división celular para mantener constante el número de células diferenciadas de determinados tejidos que están sometidos a un desgaste natural (daño, enfermedad o muerte celular). Las células que tienen un elevado ritmo de recambio (*turnover*) son reemplazadas a través de un proceso regulado de proliferación, diferenciación y muerte programada (*apoptosis*). Tal es el caso, por ejemplo, de las células troncales hematopoiéticas de la médula ósea y de las células epiteliales de la piel o del intestino delgado. Estos tejidos contienen subpoblaciones de células troncales encargadas de reemplazar a las células diferenciadas de corta vida.

En algunos tejidos u órganos puede haber células troncales capaces de reactivar su programa genético como respuesta a determinadas señales de estimulación y dar lugar a alguno, pero no todos, de los

---

<sup>6</sup> *Células troncales adultas (células AS)*: Células indiferenciadas presentes en tejidos diferenciados que son capaces de renovarse a sí mismas y a la vez dar lugar a una célula de cualquiera de los tipos celulares diferenciados del tejido del que proceden.

linajes celulares posibles. Es decir, se trataría de *células multipotentes* con un grado potencial de diferenciación inferior al de las células pluripotentes. Tal podría ser el caso de las *células troncales neurales* y de las *células troncales del mesénquima*. Estas últimas pueden proliferar como células indiferenciadas, pero tienen la capacidad de dar lugar a diversos tejidos del mesénquima, tales como el hueso, cartilago, tendón, músculo y estroma de la médula ósea.

Las *células troncales neurales* están siendo objeto de intensos estudios para el tratamiento mediante trasplante celular de enfermedades neurodegenerativas (trasplante de tejido fetal a cerebros adultos dañados), incluso se pueden modificar genéticamente o inducir la expresión de determinados genes antes de realizar el trasplante al paciente. Tal sería el caso de seleccionar células estimuladas para producir dopamina en tratamientos de la enfermedad de Parkinson. Por otro lado, en 1999, Vescovi y colaboradores (Bjornson *et al.*, 1999) demostraron en ratón que células troncales neurales –células multipotentes precursoras de las neuronas, los astrocitos y los oligodendrocitos- podían transformarse en células troncales hematopoiéticas.

Es interesante mencionar que en el año 2001 se anunció que el grupo de trabajo de PPL Therapeutics, la misma empresa que colaboró en la obtención de la oveja Dolly, había logrado en vacas obtener células de corazón a partir de células epiteliales y que se había solicitado la patente del método. No hay duda que este tipo de resultados es esperanzador pensando en su posible aplicación en la especie humana.

El informe de los National Institutes of Health (2001) resumía el conocimiento sobre las células AS en los siguientes términos:

- Las células AS pueden proliferar sin diferenciarse durante un largo período de tiempo (característica conocida como "autorrenovación a largo plazo"), pudiendo dar lugar a células maduras con formas características y funciones especializadas.
- Algunas células AS tienen la capacidad de diferenciarse en otros tejidos diferentes a aquél del que proceden (*plasticidad*)
- Las células AS son raras, difíciles de identificar y de origen desconocido. Los métodos actuales de caracterización están basados en la determinación de marcadores de superficie celular y sus patrones de diferenciación *in vitro*.

- Hasta la fecha, los datos científicos indican que se han obtenido células AS a partir de cerebro, médula ósea, sangre periférica, pulpa dental, cuerda espinal, vasos sanguíneos, músculo esquelético, epitelios de la piel y del sistema digestivo, córnea, retina, hígado y páncreas; es decir, se han encontrado células AS en tejidos derivados de las tres capas germinales embrionarias.

- Las células troncales hematopoiéticas de médula ósea son las más estudiadas y utilizadas en aplicaciones clínicas de trasplante de médula ósea para reparación del tejido sanguíneo y componentes del sistema inmune. En la médula ósea y en la sangre se han identificado además, por lo menos, otras dos poblaciones de células AS.

- Varias poblaciones de células AS se han identificado en el cerebro, especialmente en el hipocampo, aunque su función es aún desconocida. La proliferación y diferenciación de las células AS del cerebro dependen de varios factores de crecimiento.

- Se han descrito células AS en otros tejidos (muscular, sanguíneo, adiposo) que muestran *plasticidad*, pero hay poca información todavía sobre la posibilidad de ser clonadas.

- Hay pocos experimentos que demuestren que las células AS generen células maduras y plenamente funcionales capaces de restaurar *in vivo* las funciones perdidas.

- Junto a estos datos positivos habría que agregar otros tantos interrogantes todavía pendientes de solucionar. No obstante, el reto merece la pena por cuanto sería una forma de obviar los problemas éticos de esa terapia celular que demandan a gritos la sociedad y la comunidad científica. En la investigación el éxito puede depender de disponer de la financiación necesaria. Estoy seguro que si se invirtieran grandes cantidades de dinero en esta problemática se alcanzaría el éxito. Por eso, son bienvenidas las medidas económicas que la Comunidad Europea propugna para el VI Programa Marco de Investigación y Desarrollo (2002-2006), según anunció el responsable comunitario, el Comisario Philippe Busquin, coincidiendo con las recomendaciones del European Group on Ethics in Science and New Technologies (2000). En este mismo sentido, el Presidente Bush anunció en su intervención televisada antes mencionada la inversión de 250 millones de dólares de fondos federales para la investigación de células troncales adultas de cordón umbilical, placenta y otros tejidos humanos y animales.

Muy recientemente, se ha publicado en la revista *Nature* (4 de julio de 2002, "Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow") un artículo referente a células troncales adultas que merece un comentario. Se trata de la investigación realizada por un grupo de investigadores de la Universidad de Minnesota, dirigidos por la Dra. Catherine M. Verfaillie, en la que se demuestra que células troncales adultas de ratón procedentes de la médula ósea (células del mesénquima) tienen muchas de las características de las células troncales embrionarias (Jiang *et al.*, 2002).

En la primera parte de la investigación, se tomaron células del mesénquima de la médula ósea de ratón y se marcaron genéticamente con un gen "chivato" que produce fluorescencia azul. Algunas de estas células (entre 1 y 12) se inyectaron en embriones tempranos, comprobándose que en algunos casos los individuos quiméricos que se desarrollaron mostraban el marcador fluorescente hasta en un 45 % de sus tejidos, lo cual demuestra la versatilidad (pluripotencia o multipotencia) de las células troncales adultas originarias.

En la segunda parte del experimento, Verfaillie y colaboradores inyectaron en un ratón adulto las células mesenquimales genéticamente marcadas y 24 horas más tarde comprobaron que estaban creciendo colonias de tales células en diversas partes del ratón, especialmente en intestino, pulmón e hígado.

No cabe duda que este tipo de resultados experimentales ponen de manifiesto que no son infundadas las esperanzas depositadas en la utilización de las células troncales adultas en la terapia celular del futuro. No obstante, en un afán de mantener un equilibrio científico, la revista *Nature* publicó, junto al artículo que de alguna manera abre nuevas perspectivas respecto a las células troncales adultas, otro artículo de Ron McKay y colaboradores (Kim *et al.*, 2002) en el que se demuestra que células troncales embrionarias de ratón funcionan en un modelo animal de la enfermedad de Parkinson.

#### VI. CÉLULAS TRONCALES A PARTIR DE EMBRIONES PARTENOGENÉTICOS

En el mismo artículo científico, Cibelli y colaboradores (2001) describían otros resultados experimentales que pasaron desapercibidos a los medios de comunicación, cegados sin duda por el tema de la clonación, y que yo considero de mucha importancia por lo que significan: me refiero a la obtención de seis *embriones humanos*

*partenogénicos*<sup>7</sup> que llegaron a alcanzar una fase de desarrollo en la que se había iniciado la formación de la cavidad del *blastocela*<sup>8</sup>. Es importante resaltar que los embriones partenogénicos avanzaron en su desarrollo más que los embriones somáticos obtenidos por transferencia nuclear. Los resultados obtenidos se incluyen en la siguiente tabla:

Mujer donadora*	Número de ovocitos	Pronúcleos	Embriones con fase de división iniciada	Embriones con blastocela
1	5	4 (80 %)	4 (80 %)	0
2	14	13 (93 %)	13 (93 %)	4 (31 %)
6	3	3 (100 %)	3 (100 %)	2 (67 %)
Total:	22	20 (90 %)	20 (90 %)	6 (30 %)

\* Los números representan la clave de identificación utilizada por el laboratorio

La obtención de embriones partenogénicos en mamíferos de laboratorio como son los ratones se está intentando desde hace muchos años, pero hasta ahora los embriones obtenidos no han llegado a completar un desarrollo normal. El día que se dé con la técnica adecuada volverá a suceder como con lo ocurrido a partir de la oveja Dolly: la posible aplicación de la misma técnica en la especie humana. El que se haya publicado este trabajo científico de inducción de embriones humanos partenogénicos por activación de ovocitos supone otro intento más de romper la barrera de los límites permitidos de la investigación. En cualquier caso, la publicación no dice si los embriones partenogénicos obtenidos eran haploides o diploides (ver la nota 7 a pie de página). Para que sean de utilidad deben ser diploides porque si no las células troncales de su masa celular interna sería haploides y, por tanto, sin valor para una posible terapia celular.

<sup>7</sup> *Partenogénesis*: En general, tipo de reproducción unisexual en el que las hembras originan descendencia sin fecundación por los machos. En animales, y por tanto aplicable a la especie humana, consiste en la producción de un embrión a partir de un gameto femenino no fecundado:

- *Partenogénesis haploide*: El individuo formado sólo tiene un juego de cromosomas (n) porque el gameto femenino de que deriva era de constitución cromosómica normal haploide.
- *Partenogénesis diploide*: El individuo formado tiene el número cromosómico normal de la especie porque deriva de un gameto femenino "no reducido"; es decir, de constitución cromosómica diploide (2n).

<sup>8</sup> *Blastocela*: Cavidad interior del blastocisto.

Finalmente, es necesario aclarar que la inducción de la partenogénesis humana podría ser catalogable dentro de las técnicas de reproducción, pero no equiparable a la clonación porque el genotipo de los individuos así producidos no sería igual al de la madre en ninguno de los casos teóricos posibles de partenogénesis haploide y muy probablemente en el caso de la partenogénesis diploide. Por otro lado, y siempre hablando en términos teóricos, solamente podrían tener cierta posibilidad de desarrollarse las hijas partenogenéticas diploides porque en especies animales, a diferencia de las vegetales, la haploidía es un fenómeno muy infrecuente al afectar gravemente a la viabilidad de los individuos. En cualquier caso, la ley española 35/1988 de Técnicas de Reproducción Asistida considera como "infracción muy grave" la inducción de la partenogénesis [Art. 20.2B m)].

En este contexto es importante hacer referencia al trabajo publicado recientemente (1 de febrero de 2002) en la revista *Science* por Cibelli y colaboradores (2002) en el que inducían en un macaco (*Macaca fascicularis*) la formación de 28 embriones partenogenéticos a partir de 77 ovocitos, llegando a alcanzar cuatro de ellos el estadio de blastocisto. Puestas en cultivo las células pluripotentes de su masa celular interna llegaron a obtener una línea celular estable que mantuvo su estado indiferenciado durante más de 10 meses y posteriormente fueron capaces de inducir la diferenciación de tejido neural (astrocitos y neuronas), células similares a cardiomiocitos con capacidad de latir espontáneamente, células de tejido muscular liso, adipocitos y epitelio ciliado. Ante este espectacular resultado, uno se pregunta si se volverá a repetir el caso de la oveja Dolly con un nuevo artículo periodístico que, en este caso, sería: "Hoy 'Chita', mañana Jane", aludiendo a la compañera de Trazan, y quién sabe si dentro de unos años se publicaría otro artículo con el título "Ayer 'Chita', hoy Jane"

## VII. EPÍLOGO

Ante la afirmación de que "la Ciencia es imparable" cabe hacer dos lecturas: una, que el progreso científico es continuo y todos lo saludamos; otra, esta vez peyorativa, es que la ciencia es imparable "porque los científicos no están dispuestos a parar". Ciertamente hay muchos que dicen que querer impedir ciertos avances científicos es como querer "poner puertas al campo" porque "todo lo que se pueda hacer, se hará". Frente a estas posiciones habría que recordar también aquellas otras que defienden que "el fin no justifica los medios" ni que "todo lo que es técnicamente posible, tiene por qué ser éticamente deseable".

Recientemente falleció Erwin Chargaff (1905-2002) cuyas famosas "reglas de Chargaff" (1950) –que establecían la equiproporcionalidad

en la composición del ADN de las bases adenina y timina, por un lado, y guanina y citosina, por otro lado– fueron uno de los pilares que utilizaron Watson y Crick para llegar a proponer en 1953 el modelo estructural del ADN de la doble hélice. Chargaff fue siempre un científico muy crítico. Poco antes de morir, Chargaff había dicho que “hay dos núcleos que el hombre no debió haber tocado jamás: el núcleo atómico y el núcleo celular. Y la ingeniería genética va a traer consecuencias mucho peores que la energía atómica”. Con estas palabras recordaba, quizá, lo que Fred Hoyle –el también recientemente fallecido astrónomo de la Universidad de Cambridge– profetizó hace muchos años previendo el enorme poder que iba a tener la manipulación genética: “dentro de 30 años, los físicos nucleares, que sólo fabrican inofensivas bombas de hidrógeno, trabajarán en libertad mientras que los genéticos moleculares trabajarán detrás de alambradas eléctricas”.

¿Quién debe decidir? Hoy día estamos todos convencidos que la decisión de promocionar, permitir, desaconsejar o prohibir una determinada investigación debe ser tomada tras una deliberación seria realizada por los comités de bioética pertinentes que deben ser independientes, pluridisciplinarios y pluralistas. En la deliberación hay que utilizar una contabilidad de doble entrada donde se analicen los pros y los contras, no sólo de hacer una determinada investigación sino también de no hacerla.

También decía el aludido Erwin Chargaff que “¿quién podrá impedir la producción industrial de embriones humanos? ¿quién parará la emergencia de una poderosa industria biotecnológica? Veo en el horizonte –continuaba Chargaff– un gigantesco matadero, un Auschwitz molecular (su madre murió en ese campo de exterminio nazi) en el que enzimas y valiosas hormonas serán extraídas como si de dientes de oro se tratara”. No me gusta ser tremendista, pero no hay duda que afirmaciones como las que él hizo nos tienen que interpelar.

En el comportamiento social se dan a veces situaciones incongruentes que no tienen fácil explicación. Por ejemplo, no comprendo que se gasten ingentes cantidades de dinero en armamento o que se destruyan excedentes de productos alimenticios cuando hay tanta gente que se muere de hambre. No comprendo que muchas veces los mismos colectivos que se declaran defensores de las plantas y los animales, y por tanto de la vida en la naturaleza, sean partidarios del aborto. Tampoco es comprensible la diferente acogida que han tenido, en su momento, en los medios de comunicación social dos temas relevantes de la investigación genética como son las plantas y los alimentos transgénicos, por un lado, y la clonación no reproductiva

terapéutica humana, por otro. En el primer caso hemos vivido una intensa actividad contestataria de ciertos grupos de presión y de los medios de comunicación social, mientras que en el caso de la clonación humana terapéutica parece como si la sociedad diera por bueno lo que los científicos pueden hacer, sin plantearse que no todo lo que es técnicamente posible puede ser éticamente deseable. Se habla mucho de la problemática de la manipulación genética sin que percibamos que, en muchas ocasiones, detrás está la manipulación social.

Lo mismo que hace unos años, en el fragor de la batalla del aborto, se utilizaban a veces películas terroríficas para defender la postura antiabortista, en el debate actual de la utilización o no de las células troncales embrionarias en la terapia celular también se han producido situaciones equiparables a la anterior (aunque de signo contrario) cuando se han llevado a personas afectadas por enfermedades que quizá pudieran ser curadas con dicha terapia para que comparecieran como testigos en los foros políticos de debate y con su presencia pudieran influir en los legisladores.

#### VIII. BIBLIOGRAFÍA

- ASENSIO, M.; BOADA, M.; VEIGA, A.; BARRI, P.N. 2001. Opinión de las parejas sobre el futuro de sus embriones pasados 5 años de congelación. *Prog. Obstet. Ginecol.*, 44:199-204.
- BIANCO, P.; ROBEY, P.G. 2001. Stem cells in tissue engineering. *Nature*, 414:118-121.
- BONGSO, A.; FONG, C.-Y.; NG, S.-C.; RATMAN, S. 1994. Isolation and culture of inner cell mass cells from human blastocysts. *Human Reproduction*, 9: 2110-2117.
- BJORNSON, C.R.R.; RIETZ, R.L.; REYNOLDS, B.A.; MAGLI, M.C.; VESCOVI, A.L. 1999. Turning brain into blood: A hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science*, 283: 534-537.
- CIBELLI, J.B.; KIESSLING, A.A.; CUNNIFF, K.; RICHARDS, C.; LANZA, R.P.; WEST, M.D. 2001. Somatic cell nuclear transfer in humans: Pronuclear and early embryonic development. *The Journal of Regenerative Medicine*, 2:25-31.
- CIBELLI, J.B.; GRANT, K.A.; CHAPMAN, K.B.; CUNNIFF, K.; WORST, T.; GREEN, H.L.; WALKER, S.J.; GUTIN, P.H.; VILNER, L.; TABAR, V.; DOMINKO, T.; KANE, J.; WETTSTEIN, P.J.; LANZA, R.P.; STUDER, L.; VRANA, K.E.; WEST, M.D. 2002. Parthenogenetic stem cells in nonhuman primates. *Science*, 295:819.
- CASADO, M.; EGOZCUE, J. (coord.) 2000. Documento sobre investigación con embriones. *Observatori de Bioètica i Dret, Barcelona*, 16 pp.
- COMISIÓN NACIONAL DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA. 1998. I Informe Anual. *Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid*, 146 pp.

- COMISIÓN NACIONAL DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA. 2000. II Informe Anual. *Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid* (hecho público el 26 de noviembre de 2001).
- COMMITTEE ON THE BIOLOGICAL AND BIOMEDICAL APPLICATIONS OF STEM CELL RESEARCH, NATIONAL RESEARCH COUNCIL AND INSTITUTE OF MEDICINE. 2001. Stem Cells and the Future of Regenerative Medicine. *National Academy Press, Washington D.C.*, 59 pp.
- CONSEIL D'ÉTAT DE LA FRANCE. 1999. Les lois de Bioéthique: cinq ans après. (Étude adoptée par l'Assemblée générale du Conseil d'Etat le 25 novembre 1999), pp. 26-31, 151-153.
- DONOVAN, P.J. ; GEARHART, J. 2001. The end of the beginning for pluripotent stem cells. *Nature*, 414 :92-97.
- EUROPEAN GROUP ON ETHICS IN SCIENCE AND NEW TECHNOLOGIES. 2000. Adoption of an Opinion on Ethical Aspects of Human Stem Cell Research and Use. *European Commission*, 218 pp.
- GEARHART, J. 1998. New potential for human embryonic stem cells. *Science*, 282:1061-1062.
- JIANG, Y.; JAHAGIRDAR, B.N.-; REINHARDT, R.L.; SCHWARTYZ, R.E.; KEENE, C.D.; ORTIZ-GONZALEZ, X.R.; REYES, M.; LENVIK, T.; LUND, T.; BLACKSTAD, M.; DU, J.; ALDRICH, S.; LISBERG, A.; LOW, W.C.; LARGAESPADA, D.A.; VERFAILLIE, C.M. 2002. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*, 418:41-49.
- KIM, J-H.; AUERBACH, J.M.; RODRÍGUEZ-GÓMEZ, J.A.; VELASCO, I.; GAVIN, D.; LUMELSKY, N.; LEE, S-H.; NGUYEN, J.; SÁNCHEZ-PERNAUTE, R.; BANKIEWICZ, K.; MCKAY, R. 2002. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature*, 418:50-56.
- LACADENA, J.R. 1995. Consideraciones genético-biológicas sobre el desarrollo embrionario humano. En "Genética humana" (ed. C. Romeo Casabona), *Universidad de Deusto, Fundación BBV, Diputación Foral de Bizkaia, Bilbao*, pp.77-103.
- LACADENA, J.R. 2000. Embriones humanos y cultivos de tejidos: reflexiones científicas, éticas y jurídicas. *Rev Der G Hum*, 12:191-212.
- LACADENA, J.R. 2001. Células troncales humanas: Ciencia y ética. *Moralía*, 24:425-468.
- LACADENA, J.R. 2002. Células troncales embrionarias humanas: Fines y medios. En (J.J. Ferrer y J.L. Martínez, eds.) *Bioética: un diálogo plural. Homenaje a Javier Gafo Fernández, S.J., Publicaciones Universidad Pontificia Comillas, Madrid*, pp.117-152.
- LOVELL-BADGE, R. 2001. The future for stem cell research. *Nature*, 414:88-91.
- McLAREN, A.2001. Ethical and social considerations of stem cell research. *Nature*, 414:129-131.

- NATIONAL BIOETHICS ADVISORY COMMISSION, USA. 1999. Ethical issues in human stem cell research (Volume I), *Rockville, Maryland, U.S. Government Printing Office*, XI+111 pp.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, USA. 2001. Stem cells: Scientific progress and future research directions. 105 pp. + Appendix A – G.
- PEDERSEN, R.A. 1999. Células madre embrionarias en Medicina. *Investigación y Ciencia*, 273: 64-69.
- PONTIFICIA ACADEMIA PARA LA VIDA. 2000. Declaration on the Production and the Scientific and Therapeutic Use of Human Embryonic Stem Cells. *L'Osservatore Romano*, 25 Agosto 2000, pp. 147-152.
- REYA, T.; MORRISON, S.J.; CLARKE, M.F.; WEISSMAN, I.L. 2001. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*, 414:105-111.
- SHAMBLOTT, M. J.; AXELMAN, J.; WANG, S.; BUGG, E. M.; LITTLEFIELD, J. W.; DONOVAN, P. J.; BLUMENTHAL, P. D.; HIGGINS, G. R.; GEARHART, J. D. 1998. Derivation of pluripotent stem cells from cultured human primordial germ cells. *Proc.Nat.Acad.Sci.*, 95: 13726-13731.
- SOLTER, D.; GEARHART, J. 1999. Putting stem cells to work. *Science*, 283: 1468-1470.
- SOLTER, D.; GEARHART, J. 1999. ¿Células aptas para todo? *Mundo Científico* 203: 18-20.
- SPRADLING, A.; DRUMMOND-BARBOSA, D.; KAI, T. 2001. Stem cells find their niche. *Nature*, 414:98-104.
- SURANI, M.A. 2001. Reprogramming of genome function through epigenetic inheritance. *Nature*, 414:122-128.
- TEMPLE, S. 2001. The development of neural stem cells. *Nature*, 414:112-117.
- THOMSON, J. A.; ITSKOVITZ-ELDOR, J.; SHAPIRO, S. S.; WAKNITZ, M. A.; SWIERGIEL, J. J.; MARSHALL, V. S.; JONES, J.M. 1998. Embryonic stem cells derived from human blastocysts. *Science*, 282: 1145-1147.
- THOMSON, J. A.; MARSHALL, V. S. 1998. Primate embryonic stem cells. *Current Topics in Development*, 38: 133-165.