

**ARTÍCULO DE REFLEXIÓN****Desde la filosofía de la ciencia, una mirada al modelo experimental del anillo aórtico de rata**

Acero-Mondragón E.J.<sup>1-2</sup> Franco M.P.G.<sup>1</sup> Contreras V.D.D.<sup>1</sup> Maldonado A.M.I.<sup>1-2</sup> Arias L.L.A.<sup>1</sup> Bula C.A.F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Profesores Departamento de Morfología. Grupo de Investigación Morfología Médica-Facultad de Medicina. Universidad Nacional. Contacto: ejacerom@unal.edu.co. <sup>2</sup>Grupo Proseim. Área de Morfofisiología. Facultad de Medicina Universidad de La Sabana Contacto: edward.acero@unisabana.edu.co

---

**DESDE LA FILOSOFÍA DE LA CIENCIA, UNA MIRADA AL MODELO EXPERIMENTAL DEL ANILLO AÓRTICO DE RATA**

**RESUMEN**

El objetivo de la ciencia es establecer mediante leyes y teorías los principios generales que pueden explicar y pronosticar los fenómenos empíricos; sin embargo, razonablemente desde la filosofía de la ciencia los métodos no son garantía de verdad. En ejemplo la investigación angiogénica con el método experimental del anillo aórtico de rata “ex vivo”, que siendo el modelo pionero en angiogénesis y abriendo el amplio conocimiento científico sobre la biología de los vasos sanguíneos y que en su cenit incluso ha enmarcado premios Nobel de medicina, desde la primera década de siglo XXI les son reconocidas sus limitaciones que incluyen desde variaciones de resultados por edad de modelo animal de donde se toma la aorta, el género, la cepa, la variabilidad del riguroso mantenimiento “in vitro” y de las concentraciones de los reactivos a experimentar, hasta la ausencia evidente de flujo sanguíneo con ausencia de tejidos circunvecinos. Estas limitaciones son objeciones desde la filosofía de la ciencia que llevan a la comprensión del método de anillo aórtico sólo como demarcativo en el sentido Poperiano, demarcaciones que se profundizan cuando se mira la aorta desde la embriología ya que sus células musculares lisas asociadas a la túnica media en cada segmento anatómico son formadas por un linaje angiogénico diferente. Mientras el modelo del anillo aórtico de rata “ex vivo” no considere la ineluctable embriología vascular, seguirá siendo eficiente como modelo vascular experimental que niega las necesarias crisis establecidas para la ciencia en el sentido Khuniano y que llevan al progreso científico.

**Palabras Clave**

Anillo aórtico de rata, Embriología Aórtica, Filosofía de la ciencia.

En el artículo llamado “El Método Científico y la Nueva Filosofía de la Ciencia” Asensi-Artiga y Parra-Pujante (2002); citan a Sierra Bravo en la definición de investigación científica en sentido estricto como un conjunto sistemático de conocimientos sobre la realidad observable, obtenidos mediante el método de investigación científica, añadiendo con una cita apócrifa atribuida a Kohan, que “el objetivo principal de una ciencia más que una mera descripción de fenómenos empíricos, es establecer mediante leyes y teorías los principios generales con que se pueden explicar y pronosticar los fenómenos empíricos” (1). Sin embargo, Flores (2006) en su artículo Falibilismo y razonabilidad en la filosofía de la ciencia y en la hermenéutica filosófica, dejando ver su posición, cita entre otros a Georg Gadamer en un aparte llamado críticas al racionalismo metodológico, poniendo en duda la idea de que el método sea garantía de verdad porque como reseña este filósofo de la ciencia, hay también deliberación acerca de los fines de la acción humana (2). Un ejemplo en escenarios de investigación científica morfofisiológica vascular que demuestra las dudas sobre el “método” como garantía de verdad, es el ampliamente experimento conocido como del anillo aórtico de rata “ex vivo” que aproxima a los científicos vasculares básicos y clínicos a la comprensión de los mecanismos angiogénicos. Como cuenta Nicosia (2009) el modelo del anillo aórtico de rata fue desarrollado por él dentro del laboratorio adscrito al Dr. Joseph Leighton en el Medical College of

Pennsylvania a comienzo de los años 80 mientras Leighton centraba su investigación sobre cáncer, lo cual incluía reproducir gradientes de nutrientes y oxígeno “in vitro” para alimentar células cancerígenas en ingeniosos modelos tridimensionales. El interés de Nicosia estaba en la biología de los vasos sanguíneos mientras trabajaba en modelos animales de injuria arterial y reparación, y como él mismo relata; Leighton entonces lo introdujo en el cultivo de tejidos “in vitro” lo que llevo a revisar los trabajos pioneros en el área de Warren Lewi de los años 30`s que documentan la formación de vasos sanguíneos en explantes de piel provenientes de embriones de pollo con brotes de vasos sanguíneos que el propio Leighton observaba en sus experimentos, pero que no se interesó en publicar y que luego tras su sospecha de que en la proliferación de células tumorales involucraba el estroma, le permitió a Nicosia desarrollar su primer proyecto en el campo de la proliferación vascular o angiogénesis (3); que refinándolo en 1990 y presentándolo como el modelo experimental angiogénico en el laboratorio o “ex vivo” fue publicado en el artículo: “Growth of microvessels in serum-free matrix culture of rat aorta. A quantitative assay of angiogenesis in vitro” (4). Para esa década entre los años 80 y 90 la experimentación en laboratorio sobre investigación científica angiogénica se estaba llevando a cabo sobre modelo de cultivo de células endoteliales “in vitro” desarrollado y publicado por J. Folkman en 1980 (5). Recientemente, artículos de revisión

hechos Cole, Liu y Herron en el 2010 y especialmente los de Cimpean, Ribatti y Raica en el 2011 repasan la historia de los experimentos angiogénicos, contando cómo el cultivo celular “in vitro” desarrollado por Folkman y del anillo aórtico “ex vivo” desarrollado por Nicosia al ponerlos en esta perspectiva resultaron ser los métodos modelos pioneros de angiogénesis “in vitro” y “ex vivo” respectivamente, y que por primera vez para la ciencia mostraban en condiciones controladas o de laboratorio cómo en presencia de estímulos apropiados generaban crecimiento del endotelio vascular agrupándose en forma de vasos, aspecto este que para experimentos “in vitro” permitió entrar al análisis angiogénico con métodos moleculares y para experimentos “ex vivo” lo que introdujo métodos de análisis como la videomicroscopia, inmunohistoquímica y estudios de ultraestructura. (6,7) El resultado para la ciencia desde los tempranos años 80`s fue el inicio de un amplio conocimiento científico sobre la biología de los vasos sanguíneos en diferentes especies; por ejemplo como demostró por primera vez Furchgott y Zawadzki en 1980- el primero premio nobel de medicina en 1998- que en aorta torácica de conejos, como la relajación de este vaso se relacionaba el neurotransmisor Acetilcolina dependiendo de la integridad de las células endoteliales vasculares (8); Merrilees y Scott para 1981 demostrando sobre endotelio de cerdo y ratas como modula la proliferación de glucosaminoglicanos en la matriz extracelular subendotelial (9); Harold, Singer y Peach en 1982 en aorta torácica

de conejos demostrando como el ion de Calcio con el endotelio vascular intacto modulan la relajación vascular(10); Rees y Cols en 1989 demostrando cómo en el endotelio vascular de arteria aorta torácica en conejos al ser bloqueada la L-Arginina se induce también una disminución de la relajación vascular mediada por Acetilcolina (11); Hayashi y Colaboradores, entre ellos Louis Ignarro en 1992, este último premio nobel de medicina en 1998, quienes demostraron cómo con endotelio intacto en aortas torácicas de conejos hembras, la liberación de Oxido Nítrico es mayor que en la de sus contrapartes en conejos machos (12); Verbeuren y Cols para 1986 hallando en segmentos arteriales de conejo como el cayado aórtico, arteria braquiocefálica, aorta torácica, aorta abdominal, y arteria pulmonar sometidas a altos niveles de colesterol limitan las respuestas relajantes del endotelio vascular (13); Masson y Cols en el 2002 hallando en el endotelio de aorta torácica de ratón como las metaloproteinasas y serinproteasas cooperan en la remodelación de la matriz extracelular para la angiogénesis vascular (14); Guns y Cols en el años 2008 reportando el efecto protector y modulador vasomotor que ejerce la enzima paraoxonase 1 en arterias aterogénicas aórticas torácicas de ratón (15); Rymo y Cols en el 2011 encontrando con aortas torácicas de ratón cómo las células de microglía estimulan la formación de redes vasculares (16); y recientemente DiSanto para el 2014 hallando cómo en aortas torácicas de ratón se promueve la angiogénesis endotelial al ser estimulas las vías bioquímicas Kinasas de Inositol

Trifosfato (17). Todos estos resultados investigativos experimentales vasculares han sido lo que son porque avanzaron con un método definido, que permitió corroborar teorías que al tiempo moldeaban las normas de ese mismo método científico, o en un sentido más general como bien anota Abarca (2001) sobre ciencia y epistemología, además reseñando la importancia del método científico, precisando su objeto formal, al entrar en contacto con la realidad, tomando como punto de partida el método y descubrir el nivel al que apunta, pues la ciencia define su ámbito y objeto, al definir su método (18). Sin embargo, en la primera década de siglo XXI al menos en lo que respecta al método del anillo aórtico desarrollado por Nicosia, él mismo autor le ha reconocido sus limitaciones dadas las variaciones de resultados por edad del animal género, e incluso cepa animal fuente de la aorta, así como la variabilidad del riguroso mantenimiento "in Vitro" y de las concentraciones de los reactivos a experimentales (3), también por la ausencia evidente de flujo sanguíneo con ausencia de tejidos circunvecinos y la variabilidad en la composición tisular diferencial de la misma aorta (19,20,21). Estas objeciones del y al método de Nicosia nos lleva hacia la comprensión de un método de anillo aórtico relativo y "limitado", nos lleva a entenderlo como sólo demarcativo en el sentido del filósofo de la ciencia Karl Popper; es decir, dependiente de su teoría de la falsabilidad y de que entre mayor sea el grado de falsabilidad, mejor es su contrastabilidad (22); así pues como dice Asensi-Artiga y Parra-Pujante (2002) no

hay método infalible (1); incluso las limitaciones expuestas al modelo experimental "ex vivo" del anillo aórtico se profundizan o se demarcan más, y esto involucra sus resultados y en ellos sus inferencias, pues no hay reportes en la literatura científica clásica ni contemporánea en vasculogénesis que hallan confrontado sus hallazgos desde la perspectiva embriológica angiogénica aórtica, ya que si bien es aceptado que el endotelio vascular aórtico se deriva del mesodermo embrionario (23), las células musculares lisas asociadas a la túnica íntima y sobre todo media de cada segmento de arteria aorta, entre tanto tienen origen embriológico tan diverso así: en la raíz o porción ascendente de la aorta a partir de células mesodérmicas laterales espláncnicas, en la porción del cayado aórtico incluyendo sus ramas por células de la cresta neural, y de la porción descendente de la aorta por células del mesodermo paraxial (24); a esta diversidad planteada se le anota además que "in vitro" el Factor de Crecimiento Transformante Beta 1 o TGF- $\beta$ 1 frente a las células musculares lisas derivadas de la cresta neural exhiben una mayor expresión génica que las que las células musculares lisas derivadas del mesodermo (25), entonces los resultados experimentales del anillo aórtico se hacen relativos y también sus inferencias o deducciones, quedando restringidas a sólo las que se establezcan entre el endotelio con células musculares lisas de vasos provenientes del mesodermo paraxial, esto es sólo de la aorta torácica o de los vasos que se deriven de allí y no a la de otros vasos; más todavía, por cuanto ha sido demostrado "in vitro" que las células

musculares lisas vasculares tienen un mayor estatus proliferativo en aortas de roedores envejecidos, en comparación con aquellas provenientes de aortas de roedores jóvenes (26, 27) por cuanto “in vitro”, los hallazgos en roedores con células musculares lisas de vasos sanguíneos más jóvenes tienen un mayor mantenimiento de su estatus contráctil y no proliferante (28) que también es reportado en conejo. (29)

Mirando entonces al pasado de la experimentación angiogénica “ex vivo”, quizá sea ello uno de los “puntos específicos” que como escribe Iglesias (2004) de la relación teoría y experimentación, en donde se encuentra que no es la teoría la que siempre ha guiado a la ciencia, y que algunas veces se comienza con observaciones para las cuales no había teoría que pudiera abarcarlas y en otras, fueron una serie de invenciones prácticas que siguieron su propio ritmo y gradualmente se derivó en la teoría (30). De esta forma y en este sentido hoy el modelo experimental del anillo aórtico “ex vivo” ha significado impedimento para ver otras realidades como la ineluctable embriología vascular, obnubilada por el método o el procedimiento por encima de la reflexión y si se quiere también de la perspectiva experimental e histórica de las células de la cresta neural, que eran contemporáneas para los años del naciente modelo de Nicosia con la obra de Nicole M. Le Douarin como se aprecia en su revisión en el año 2004 (31). Es esta obnubilación por el método por lo cual se pueda sostener parafraseando a Iglesias (2004) que la práctica permite una estabilidad de la

investigación angiogénica, que niega las crisis para la ciencia establecidas por Thomas Kuhn. En el siglo XXI la reflexión de los filósofos de la ciencia tiene todo por decir y los científicos con reflexión filosófica todo por hacer.

## CONCLUSIÓN

En experimentación angiogénica desde el uso del modelo del anillo de rata hasta nuestros días, se ha un generado profuso conocimiento en la biología vascular, lo cual además ha permitido involucrar y acercar otros métodos de análisis a ese modelo de estudio, y que por allí aún hoy siguen siendo una veta de relaciones endoteliales con otros tejidos; sin embargo, la reflexión filosófica desde la filosofía de la ciencia como parte del método y en ella con perspectiva histórica angiogénica no se evidencia que juegue un rol central como camino científico, porque los investigadores con este método o más asertivamente llamados seguidores del método, no han cobijado sus aproximaciones o descubrimientos con las premisas falsables que tienen el peso específico para modificar una conducta experimental, en evidencia no hay publicaciones científicas que centren sus relaciones endotelio de otros territorios anatómicos vasculares, que tienen su origen embriológico diferente. De esta forma, el anillo aórtico de rata está proporcionando estabilidad a la investigación angiogénica y está lejos de negar las crisis necesarias para la ciencia, momento en el cual la ciencias y sus método avanzan. En esta forma los científicos a decir y los filósofos de la ciencia a hacer.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Asensi-Artiga V. Parra-Pujante A. El método científico y la nueva filosofía de la ciencia. *Anales de Documentación*. 2002 (5): 10. Recuperado en <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63500001>
2. Flores G ML. Falibilismo y razonabilidad en la filosofía de la ciencia y en la hermenéutica filosófica, *Revista Andamios*. 2006. (2) 4: 181-200. Recuperado en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/anda/v2n4/v2n4a7.pdf>
3. Nicosia RF. The aortic ring model of angiogenesis: a quarter century of search and discovery.. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009. (13) 10: 4113–4136. Recuperado en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1582-4934.2009.00891.x/full#b170>
4. Nicosia RF Ottinetti A. Growth of microvessels in serum-free matrix culture of rat aorta. A quantitative assay of angiogenesis in vitro. *A. Lab. Invest*. 1990. (63): 115–122. Recuperado en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1695694>
5. Folkman J, Haudenchild C. Angiogenesis in vitro. *Nature* . 1980 (288):551-556. Recuperado en: <http://www.nature.com/nature/journal/v288/n5791/pdf/288551a0.pdf>
6. Cole RW, Liu F, Herron BJ. Imaging of angiogenesis: past, present and future.. *Microscopy: Science, Technology, Applications and Education*. A. Méndez-Vilas and J. Díaz (Eds.) 2010. 885-896. Recuperado En: <http://www.formatex.info/microscopy4/885-896.pdf>
7. Cimpean AM, Ribatti D, Raica M. A brief history of angiogenesis assays. *Int. J. Dev. Biol*. 2011. (55) 377-382 Recuperado en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21858762>
8. Furchgott RF. Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980 (288) . 5789: 373–376. Recuperado en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6253831>
9. Merrilees MJ, Scott L. Interaction of aortic endothelial and smooth muscle cells in culture. Effect on glycosaminoglycan levels.. *Atherosclerosis*. 1981 (39) 2: 147-61. Recuperado En: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7247996>

10. Harold DA, Singer BA, Peach MJ. Calcium- and Endothelial-Mediated Vascular Smooth. Muscle Relaxation in Rabbit Aorta. Hypertension. 1981 (4): 19-25. Recuperado en: [http://hyper.ahajournals.org/content/4/3\\_Pt\\_2/19.full.pdf+html](http://hyper.ahajournals.org/content/4/3_Pt_2/19.full.pdf+html)
11. Rees DD, Palmer RMJ, Hodson HF, Moncada SA. A specific inhibitor of nitric oxide formation from L-arginine attenuates endothelium-dependent relaxation.. Br. J. Pharmacol. 1989 (96) 418-424. Recuperado En: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1854347/pdf/brjpharm00274-0170.pdf>
12. Hayashi T, Fukuto JM, Ignarro JL, Chaudhuri G. Basal release of nitric oxide from aortic rings is greater in female rabbits than in male rabbits: Implications for atherosclerosis. Proc. Nati. Acad. Sci. 1992. (89): 11259-1126. Recuperado En: <http://www.pnas.org/content/89/23/11259.full.pdf>
13. Verbeuren TJ, Jordaens FH, Zonnekeyn LL, Van Hove CE, Coene MC, Herman AG. Effect of hypercholesterolemia on vascular reactivity in the rabbit. I. Endothelium-dependent and endothelium-independent contractions and relaxations in isolated arteries of control and hypercholesterolemic rabbits. Circulation Research. 1986 (58): 552-564. Recuperado en: <http://circres.ahajournals.org/content/58/4/552.long>
14. Masson V, Devy I, Grignet-Debrus C, Bernt S, Bajou K, Blacher S, Roland G, Chang Y, Fong T, Carmeliet P, Foidart JM, Noël A. Mouse Aortic Ring Assay: A New Approach of the Molecular Genetics of Angiogenesis. En: Biol Proced Online. 2002 (4): 24-31. Recuperado en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC145553/>
15. Guns PJ, Van Assche T, Verreth W. Fransen P, MacknessB, Mackness M. Holvoet P, Bult H. Paraoxonase 1 gene transfer lowers vascular oxidative stress and improves vasomotor function in apolipoprotein E-deficient mice with pre-existing atherosclerosis. Br J Pharmacol. 2008 (153) 3: 508-516. Recuperado en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2241794/>
16. Rymo SF, Gerhardt H, Sand FW, Lang R, Uv A, Betsholtz C. A Two-Way Communication between Microglial Cells and Angiogenic Sprouts Regulates Angiogenesis in Aortic Ring Cultures. PLoS One. 2011(6) 1: e15846. Recuperado en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3018482/>
17. Di Santo S, Seiler S, Fuchs AL, Staudigl J, Widmer HR. The Secretome of Endothelial Progenitor Cells Promotes Brain Endothelial Cell Activity through PI3-Kinase and MAP-Kinase. PLoS One 2014. (9) 4: e95731. Recuperado en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3995762/>

18. Abarca RRF. (2001) XXI Congreso Internacional de Historia de la Ciencia y Tecnología. México. Julio de 2001. Experimento, Método, Ciencia y Epistemología. Recuperado en: <https://www.google.com.co/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CB0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.ucsm.edu.pe%2Ffrabarca%2FCongrMexi01.DOC&ei=VJoCVN-6Jc-4ggSUwoDoCw&usg=AFQjCNHfk6qbSzPRH9KTVZX9tRy2EvnIwQ&bvm=bv.74115972,d.eXY>
19. Zhu WH, Nicosia RF. The thin prep rat aortic ring assay: a modified method for the characterization of angiogenesis in whole mounts. *Angiogenesis*. 2002. (5) 1-2: 81-86. Recuperado en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12549863>
20. Baker M, Robinson SD, Lechertier T, Barber PR, Tavora B, D'Amico G, Jones DT, Vojnovic B, Hodivala-Dilke K. Use of the mouse aortic ring assay to study angiogenesis. *Nature Protocols*. 2012 (7) 1:89-104. Recuperado en: [http://www.nature.com/nprot/journal/v7/n1/full/nprot.2011.435.html?WT.ec\\_id=NPROT-201201](http://www.nature.com/nprot/journal/v7/n1/full/nprot.2011.435.html?WT.ec_id=NPROT-201201)
21. Auerbach R, Lewis R, Shinnars B, Kubai L, Akhtar N. Angiogenesis Assays: A Critical Overview. *Clinical Chemistry* January. 2003. (49)1: 32-34. Recuperado En: <http://www.clinchem.org/content/49/1/32.full.pdf>
22. García DCE. El desorden de las cosas y el problema de la demarcación. *Estudios de Filosofía*. 2012. (46): 11-88. Recuperado en: <http://www.scielo.org.co/pdf/ef/n46/n46a05>
23. Gittenberger-de Groot AC, DeRuiter MC, Bergwerff M, Poelmann RE, Review Smooth muscle cell origin and its relation to heterogeneity in development and disease.. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996 (19) 7: 1589-94. Recuperado En: <http://atvb.ahajournals.org/content/19/7/1589.long>
24. Majesky M, Mummery CL. Smooth muscle diversity from human pluripotent cells. *Nature Biotechnology*. 2012 (30): 152-154. Recuperado En: [http://www.nature.com/nbt/journal/v30/n2/fig\\_tab/nbt.2117\\_F1.html](http://www.nature.com/nbt/journal/v30/n2/fig_tab/nbt.2117_F1.html)
25. Gadson PF, Dalton ML, Patterson E, Svoboda DD, Hutchinson L, Schram D, Rosenquist TH. Differential response of mesoderm- and neural crest-derived smooth muscle to TGF- $\beta$ 1: regulation of c-myb and  $\alpha$ 1 (I) procollagen genes. *Exp Cell Res*. 1997 (230): 169-180. Recuperado En: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014482796933984>



26. McCaffrey TA, Nicholson AC, Szabo PE, Eksler ME, Weksler BB. The Increased Proliferation of Arterial Smooth Muscle Cells Isolated from Old Rats Is Associated with Increased Platelet-derived Growth Factor-like Activity. *J. Exp. Med.* 1988(167):163-174. Recuperado En <http://jem.rupress.org/content/167/1/163.long>
27. Porreca E, Ciccarelli R, Di Febbo C, Cuccurullo F. Protein kinase C pathway and proliferative response of aged and young rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 1993 (104):137-145. Recuperado en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8141837>
28. Tock J, Van Putten V, Stenmark KR, Nemenoff RA. Induction of SM-alpha-actin expression by mechanical strain in adult vascular smooth muscle cells is mediated through activation of JNK and p38 MAP kinase *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003 (301): 1116-1121. Recuperado en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12589828>
29. Gennaro G, Ménard C, Giasson E, Michaud SE, Meloche MS, Rivard A. Role of p44/p42 MAP Kinase in the Age-Dependent Increase in Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Neointimal Formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 (23): 204-210. Recuperado En: <http://atvb.ahajournals.org/content/23/2/204.full.pdf>
30. Iglesias M. El giro hacia la práctica en filosofía de la ciencia: Una nueva perspectiva de la actividad experimental. *Revista de Ciencias Humanas y Sociales* 2004 (20): 98-119. Recuperado en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S1012-15872004000200006&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S1012-15872004000200006&script=sci_arttext)
31. Le Douarin NM, Creuzet S, Couly G, Dupin E. Neural crest cell plasticity and its limits. *Development* 2004 (131): 4637-4650. Recuperado en: <http://dev.biologists.org/content/131/19/4637.full>
-