

El debate sobre las implicaciones
científicas, éticas y legales del Proyecto
Genoma Humano. Aportaciones
epistemológicas

Miguel Moreno Muñoz

Tesis de Doctorado

Facultad: Filosofía y Letras

Directores: Dr. Pedro Gómez García
Dra. María del Mar Morales Hevia

1996

**El debate sobre las implicaciones
científicas, éticas, sociales y legales
del Proyecto Genoma Humano.
Aportaciones epistemológicas.**

Tomo I

- **Introducción**
- **Capítulos I-IV**

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Fundación Santa María la generosa concesión de una BECA ESTRELLA para la realización de la Tesis; su ayuda ha hecho posible mi dedicación exclusiva a la investigación durante dos años completos y muchas experiencias de enriquecimiento personal e intelectual.

Agradezco también a la Universidad de Granada una beca del Plan Propio que me permitió investigar durante algún tiempo en el laboratorio de Biología Molecular Cold Spring Harbor, de Nueva York. Durante la estancia tuve oportunidad de conocer a investigadores de talla excepcional que me animaron enormemente en la tarea y me proporcionaron información de gran valor. En especial, agradezco al subdirector, Bruce Stillman, su extraordinaria acogida y las facilidades que me dio de alojamiento, utilización de instalaciones y recursos bibliográficos del laboratorio. A James Watson, director del laboratorio y enérgico impulsor del PGH, debo agradecer su interés por mi trabajo y la oportunidad que tuve de confrontar con él mis opiniones. Los encuentros con Tom Marr, Lyn, Pirus, Ben, Luis y José Campione han tenido una influencia decisiva en muchos apartados de la tesis. Muy especialmente doy las gracias al personal de la biblioteca del laboratorio, por su eficacia y amabilidad en cuanto pudieron ayudarme. Al Departamento de Filosofía de la Universidad de Granada agradezco sinceramente las condiciones y facilidades de trabajo que me ha venido ofreciendo hasta hoy. A la secretaria, los becarios, profesores y compañeros del Departamento les debo mucho más de lo que aquí puedo agradecer, pero sobre todo agradezco su estímulo y apoyo.

A don Ignacio Maury, ex-director del Colegio Mayor Loyola de Granada, quiero expresarle mi agradecimiento por su apoyo incondicional y todas las posibilidades de convivencia y enriquecimiento intelectual que me ha proporcionado durante seis años fundamentales en mi vida. De modo especial quiero agradecer los oportunos consejos de Juan Antonio Estrada, Pedro Gómez, Eduardo López Azpitarte y M^a del Mar Morales. Sin sus aportaciones este trabajo hubiera perdido gran parte del valor e interés que pueda tener. Es obvio que los posibles errores y deficiencias serán consecuencia de mis limitaciones e inexperiencia.

Otras muchas personas que sería prolijo recordar aquí han contribuido de una u otra forma a la terminación de este trabajo. Merecen también mi agradecimiento y consideración. Pero debo mencionar el inestimable e incondicional apoyo de Leni, mi mujer; de Carmen y Miguel, mis padres; y de Enrique Iáñez y Mari Carmen, amigos donde los haya.

ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS

ASHG	Sociedad Americana de Genética Humana [American Society of Human Genetics]
CEPH	Centro de Estudios del Polimorfismo Humano [Centre d' Étude du Polymorphism Humain, Francia]
DOE	Ministerio/Departamento de Energía [Department of Energy, EE.UU.]
ELSA	Aspectos éticos, legales y sociales
ELSI	Cuestiones Éticas, Legales y Sociales [Ethical, Legal, and Social Issues]
EST	Etiquetas de secuencia expresada (<i>Expressed sequence tags</i>)
GDB	Base de Datos sobre el Genoma [Genome Data Base (Johns Hopkins Univ.)]
HLA	Antígeno de leucocito humano [Human leukocyte antigen]
HUGO	Organización para el Genoma Humano [Human Genome Organization]
IG	Ingeniería genética
Kb	Kilobase (1.000 pares de bases [pb])
Mb	Megabase (1.000.000 de pb)
NCHGR	Centro Nacional para la Investigación sobre el Genoma Humano [National Center for Human Genome Research]
NIH	Institutos Nacionales de Salud [National Institutes of Health, EE.UU.]
NRC	Consejo Nacional (británico) de Investigación [National Research Council]
NSF	Fundación Nacional para la Ciencia [National Science Foundation, EE.UU.]
OTA	Oficina de Asesoramiento Tecnológico para el Congreso USA [Office of Technology Assessment]
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa [Polymerase Chain Reaction]
HGP	Proyecto Genoma Humano
RFLP	Polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción [Restriction fragment length polymorphism]
SAGE	Análisis en serie de la expresión génica (<i>Serial Analysis of Gene Expression</i>)
STS	Lugares etiquetados por su secuencia [Sequence-tagged sites]
TG	Terapia génica
TIGR	Instituto de Investigación Genómica [The Institute for Genomic Research]
VNTRs	Repeticiones en tándem en número variable [Variable number tandem repeats]
YAC	Cromosoma artificial de levadura [Yeast artificial chromosome]



Índice

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS)ii)
ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS)iii)
ÍNDICE)v)
INTRODUCCIÓN	1
• Campo de estudio	2
• Hipótesis de trabajo	4
• Estructura del trabajo	6
• Material utilizado	7
• Estrategia metodológica	8
• Aportaciones originales	9
CAPÍTULO I	
DE LA GENÉTICA TRADICIONAL A LA GENÉTICA MOLECULAR	12
1. Las primeras ideas sobre la herencia	12
2. Fundamentos de las primeras ideas sobre la herencia humana	13
2.1. Creencias más difundidas sobre la herencia humana	14
3. «Ingeniería genética» tradicional	15
4. Primeros avances significativos en la comprensión de la herencia	16
5. El desarrollo de la biología celular	17
6. La localización de la información hereditaria en los cromosomas	18
7. La Genética a partir de Mendel	21
7.1. Los descubrimientos de Mendel	21
7.2. Las leyes de Mendel	23
7.3. Experimentos ulteriores	25
7.4. Algunas observaciones sobre el modelo mendeliano	25
8. El impacto cultural de las nuevas ideas sobre la herencia	27
9. Nacimiento y desarrollo de la genética clásica	29
9.1. Contribuciones de Morgan y sus discípulos a la teoría cromosómica de la herencia	30
9.2. Los fenómenos de no-disyunción cromosómica y entrecruzamiento (<i>crossing-over</i>)	31
9.3. Primeros mapas de ligamiento genético	34
9.4. Inducción artificial de mutaciones genéticas con rayos-X	35
9.5. El nacimiento de la citogenética como disciplina independiente	35
10. El camino hacia la genética molecular	36
10.1. Nuevas ideas sobre el gen	36
10.2. La importancia de estudiar el material genético de organismos modelo	38
10.3. El descubrimiento de la estructura de la molécula de ADN y de sus funciones ...	40
10.4. De los genes a las proteínas	44
10.4.1. El proceso de transcripción del ADN en ARNm	47
10.4.2. El proceso de traducción del ARNm en proteína	49
10.5. El desciframiento del código genético	52
11. Conclusiones	53

Capítulo II

LA CIENCIA Y LA TECNOLOGÍA QUE HACEN POSIBLE EL PGH	57
1. La «Nueva Genética»	57
1.1. La «Ingeniería Genética Molecular»	58
1.2. Irrupción de las técnicas de ADN-recombinante en genética molecular	58
1.3. La clonación de genes	59
- Fragmentación del ADN mediante enzimas de restricción	60
- Transporte e inserción del ADN recombinante	63
- Introducción y amplificación del ADN recombinante en nuevas células	64
- Búsqueda del gen recombinante	65
1.4. Aplicaciones de las técnicas de ingeniería genética	68
1.4.1. Síntesis de productos génicos de gran utilidad en la terapia clínica	68
1.4.2. En Agronomía	69
1.4.3. Química	69
1.4.4. En Ganadería	69
1.4.5. En Medicina	70
2. Del estudio y análisis del ADN a la construcción de «genotecas»	71
3. Procedimientos utilizados para el análisis de genomas completos	75
3.1. Fragmentación por número de copias y ADN repetitivo	75
3.2. Fragmentación del ADN según su longitud: Electroforesis convencional en gel	75
3.3. La electroforesis en gel mediante campos eléctricos intermitentes	78
3.4. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	78
3.5. Secuenciación del ADN	80
3.6. Hibridación	82
3.7. Hibridación de Southern	82
- Hibridación <i>in situ</i>	86
3.8. La estructura del gen	86
4. Últimas precisiones sobre el concepto de gen	89
5. Procedimientos de cartografía genética	90
5.1. Cartografía clásica mediante análisis del ligamiento genético	90
5.2. Cartografía moderna mediante marcadores polimórficos de ADN	92
5.3. Elaboración de mapas genéticos físicos	97
5.4. Utilidad de los «lugares etiquetados por su secuencia» (STS)	102
5.5. Empleo de STS polimórficos	105
5.6. Obtención de ADN complementario mediante «transcripción inversa»	106
5.7. Secuenciación del ADN	108
• Descripción del proceso de secuenciación	110
6. Bioinformática	115
7. Conclusiones	116

Capítulo III

ORIGEN, OBJETIVOS Y DESARROLLO DEL PROYECTO GENOMA HUMANO	119
1. ¿Qué es el Proyecto Genoma Humano?	119
2. Origen e Historia del PGH	120
2.1. Los primeros intentos de balizar el genoma humano	120
2.2. El lanzamiento del PGH norteamericano	120
2.2.1. La iniciativa de Robert Sinsheimer: «Big Science» en biología	120
2.2.2. Las iniciativas de Charles DeLisi en el DOE	121
2.2.3. El apoyo decisivo de R. Dulbecco y W. Gilbert	122

2.2.4. La pugna entre DOE y NIH por liderar el PGH	123
2.2.5. Los decisivos informes favorables del NRC	123
2.2.6. Necesidad de financiación específica y compartida	124
2.2.7. El encuentro de Reston y el protagonismo inicial de James Watson	125
2.3. De la <i>Office of Genome Research</i> a la <i>Human Genome Organization</i>	125
2.4. Un objetivo decisivo: la difusión social del PGH y sus implicaciones	126
3. Objetivos iniciales (1991-1995)	127
4. Etapas recorridas y previstas en el desarrollo del Proyecto	129
- Período 1984-1986	129
- Período 1986-1988	129
- Período 1988-1990	129
- Desde 1991 hasta 1995	130
- Entre 1995-2000	130
- Del 2000 al 2005	130
5. Las primeras objeciones	131
5.1. Viabilidad técnica y financiación	131
5.2. La polémica en torno a la adjudicación de becas para grandes proyectos	132
5.3. El discutido papel de los «Centros de investigación sobre el genoma humano»	132
5.4. Discusiones sobre el reparto de fondos en biomedicina	133
5.5. Otras objeciones:	134
1ª. Calidad, y envergadura científica del PGH	134
5.5.1. ¿Qué tipo de investigación promoverá el PGH?	134
5.5.2. ¿Tiene sentido la «big science» en biología?	135
2ª. La eficacia en su gestión y administración	136
5.5.3. ¿Están implicadas las unidades más eficientes de los NIH?	136
5.5.4. ¿Exceso de burocracia administrativa?	136
6. Un giro decisivo en el PGH: La importancia de secuenciar el genoma completo de otros organismos	138
6.1. La información que puede aportar la secuenciación de genomas completos	139
6.2. Situación de la que se parte	139
6.3. Posibles organismos modelo y criterios de elección	142
6.4. La justificación de estos proyectos	146
6.5. Importancia del soporte informático para esta investigación	146
7. Resultados científicos de relevancia obtenidos hasta la fecha	149
7.1. Identificación de las mutaciones responsables de alteraciones genéticas importantes	149
7.3. Progresos en cartografía genética humana	150
7.3.1. Elaboración de un mapa de 1.500 marcadores para el 90% del genoma con una resolución de 5 cM	150
7.3.2. Construcción de un mapa continuo de YACs del cromosoma Y	151
7.3.3. Construcción de un mapa continuo de YACs del cromosoma 21	151
7.3.4. Obtención de un mapa genético físico completo de baja resolución (2-5 cM) por los laboratorios franceses Génethon	152
7.3.5. Obtención del primer gran «directorio» del genoma humano	152
7.4. Estado actual de la cartografía genética de <i>Caenorhabditis elegans</i>	156
7.5. Cartografía física de <i>Arabidopsis thaliana</i>	157
7.6. Determinación de la secuencia completa de la bacteria <i>Haemophilus influenzae</i> Rd	157

7.7. Determinación de la secuencia nucleotídica completa de <i>Mycoplasma genitalium</i>	157
7.8. Secuenciación avanzada del genoma de la levadura <i>Saccharoyces cerevisiae</i>	158
8. El desarrollo del programa sobre el genoma humano en Francia	160
8.1. Financiación	160
8.2. Secuenciación y cartografiado del ADN	161
8.3. Discusión pública de las implicaciones del Proyecto	161
8.4. Formación y educación para el uso de información genética	161
9. Perspectiva alemana	162
9.1. Criterios orientadores de la política científica alemana en relación con el PGH ..	163
9.2. Movimientos de oposición a la introducción de las nuevas tecnologías asociadas con el PGH	165
9.3. Algunos supuestos ideológicos de estos movimientos alternativos	166
9.4. Contexto de surgimiento	167
9.6. Una propuesta de aproximación reflexiva al PGH	168
10. El Proyecto británico de Cartografiado del Genoma Humano	170
10.1. Un enfoque bastante pragmático	170
10.2. Planificación del PGH en Inglaterra	171
10.3. Preocupaciones éticas importantes	171
10.4. Importancia de la conexión entre investigación y sector industrial	172
10.5. Desinterés del público en el Proyecto de Cartografiado del Genoma Humano en Inglaterra	172
10.6. El papel concedido a la reflexión ética	173
10.7. Todo contexto de recursos limitados exige pragmatismo	173
10.8. Prioridades en la investigación británica sobre el Genoma Humano	174
10.9. La diferencia entre criterios deontológicos y criterios válidos para decisiones colectivas	174
11. Aspectos científicos y éticos del PGH en Italia	175
11.1. Origen y financiación	175
11.2. Orientación científica y desarrollo inicial	176
11.3. Objetivos a corto y medio plazo	176
11.4. El debate sobre sus implicaciones éticas	177
1º. La terapia génica	177
2º. La divulgación de la información en contexto laboral y en relación con la contratación de seguros	177
12. El enfoque ruso del Programa Genoma Humano	178
12.1. ¿Evolución en los criterios éticos de la sociedad rusa?	178
12.2. Prioridades en la investigación del genoma humano	179
12.3. Implicaciones sociales	180
13. ¿Enfoque europeo vs. enfoque norteamericano?	182
14. Conclusiones	183

CAPÍTULO IV

IMPLICACIONES CIENTÍFICAS DEL PROYECTO GENOMA HUMANO 192

I. IMPLICACIONES DEL PGH PARA LA MEDICINA DE LOS PRÓXIMOS AÑOS 192

1. Optimismo en las expectativas iniciales sobre los resultados del PGH	192
2. Impacto del PGH en la genética clínica	194
2.1. Difusión de las técnicas de diagnóstico genético	194
2.2. Incidencia de las enfermedades diagnosticables más comunes	194
2.3. Coste del diagnóstico genético de patología neonatal	195
2.4. Importancia de los métodos tradicionales de diagnóstico	195
2.5. Posibilidades de los métodos de diagnóstico basados en el análisis del ADN . . .	196
2.6. Empleo de sondas moleculares específicas	196
3. Factores que condicionan la aplicación de las nuevas técnicas de diagnóstico	199
3.1. El difícil salto del diagnóstico genético a la terapia	199
3.2. Identificación de portadores heterocigotos mediante análisis de ADN y manejo de esta información	200
3.3. Diagnóstico presintomático de enfermedades de manifestación tardía	200
3.4. El diagnóstico genético de individuos en edad reproductiva	201
4. Ventajas de los métodos de análisis genético frente a los enzimáticos	202
5. Problemas relacionados con la exactitud de los test de diagnóstico genético	202
6. La asociación entre diagnóstico genético y la posibilidad de aborto selectivo	203
7. El esfuerzo educativo necesario para la difusión de las técnicas de diagnóstico genético	204
8. Diagnóstico genético y uso de la información resultante	204
8.1. Información genética y expectativas de futuro	204
8.2. Exigencia de consentimiento informado para el cribado genético de adultos	205
8.3. Confidencialidad de la información genética personal para evitar discriminaciones	205
8.4. Posibles aplicaciones de las pruebas genéticas para evitar exclusiones injustificadas	206
9. Bases de datos nacionales para almacenamiento de información genética sobre portadores	207
9.1. El recurso a claves para garantizar la confidencialidad de la información genética personal	208
10. Otros aspectos de interés para evaluar la eficacia de los programas de diagnóstico prenatal	209
10.1. El éxito de la diagnosis prenatal no implica reducción automática de la incidencia de las enfermedades genéticas	209
10.2. Mejoras previsibles a corto plazo en los métodos de diagnosis prenatal	209
11. Implicaciones del diagnóstico genético para la formación médica	211
12. Progresos en las técnicas de trasplante para paliar los efectos de las enfermedades genéticas	212

II. LAS TERAPIAS GÉNICAS (TG) COMO APROXIMACIÓN NOVEDOSA A LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS	213
1. Limitaciones de la terapia génica en humanos	213
2. Métodos de transferencia génica	215
3. Enfermedades genéticas humanas candidatas a la TGH	216
• A finales de los 80	216
• A finales de 1994	218
3.1. Tratamiento génico de enfermedades hepáticas	218
3.2. Hemoglobinopatías y tratamiento génico de células hematopoyéticas	219
- ADA	219
- Enfermedad de Gaucher	220
3.3. Tratamiento genético del cáncer	220
• Inmunoterapia contra el cáncer	221
• Incremento de la inmunogenicidad de las células tumorales	222
3.4. Tratamiento genético de las células respiratorias (fibrosis quística)	224
3.5. Tratamiento genético muscular	224
4. Uso terapéutico de ácidos nucleicos anti-sentido	225
5. Ventajas de las TG y perspectivas a corto plazo	226
III. IMPORTANCIA DE LA CARTOGRAFÍA GENÉTICA PARA LA MEDICINA	227
IV. UTILIDAD DE LA APROXIMACIÓN GENÓMICA PARA DISCERNIR LAS BASES GENÉTICAS DE LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS	228
• El concepto de «enfermedad molecular»	229
V. IMPLICACIONES DEL PGH PARA EL DESARROLLO DE LA BIOLOGÍA EN EL S. XXI	229
1. Introducción: «justificación médica» vs. «justificación tecnológica» del PGH	229
2. Áreas más beneficiadas por los resultados del PGH	232
3. La función de los centros interdisciplinares avanzados de biotecnología molecular	233
4. Impacto del PGH en la formación de los futuros biólogos y en el enfoque de la investigación biológica	236
5. Otras implicaciones del PGH para la biología contemporánea	237
5.1. Importancia de la modelización por ordenador del funcionamiento de sistemas biológicos reales	237
5.2. Descubrimiento de aspectos importantes en los procesos moleculares	237
5.3. Nuevas estrategias para la búsqueda rápida de genes de interés	238
5.4. Técnicas para medición de la actividad simultánea de un elevado número de genes	239
5.5. La importancia de localizar y descifrar los «códigos de área molecular»	240
5.6. Importancia del PGH para la biología de proteínas	241
5.6.1. Cambio de estrategia para su identificación	241
5.6.2. Identificación de proteínas a partir de la secuencia de ADN de un gen	241
5.6.3. El gran enigma de la biología contemporánea	242
5.6.4. Importancia de un alfabeto estructural	242
6. Utilidad de los animales modelo transgénicos en biología	242

VI. BENEFICIOS DERIVADOS DE POSIBLES APLICACIONES INDUSTRIALES	
DE LOS RESULTADOS Y TECNOLOGÍAS DEL PGH	244
1. Para la industria farmacéutica	244
2. Aparición de nuevos procedimientos de diagnóstico genético	244
3. En la selección de animales y plantas	245
4. El sector de la robótica y la instrumentación	245
5. La industria de la biocomputación y el diseño biológico	245
6. Grandes bases de datos	245
7. Simulación, diseño y reconstrucción de sistemas vivos en ordenador	246
8. Proyecto Genoma Humano, actividad económica y competitividad internacional	246
9. Un elemento más para la reflexión	248
VII. CONCLUSIONES	249
Capítulo V	
IMPLICACIONES ÉTICAS, SOCIALES Y LEGALES DEL PGH	258
Introducción	258
1. La polémica recepción del PGH y el debate subsiguiente	259
1.1. Los estudios <i>ELSI</i> como parte del proyecto científico	259
1.2. Los precedentes de discriminación por causas genéticas	260
1.2.1. El lastre de los programas eugenésicos y sus consecuencias	261
1.2.2. Leyes de esterilización obligatoria	262
1.2.3. La «biopolítica» del régimen nacionalsocialista en Alemania	263
1.3. El rigor de las investigaciones eugenésicas	263
1.4. Algunos casos recientes de eugenesia negativa	264
2. Las ideas eugenésicas tras el desarrollo de la biología molecular	265
2.1. La justificación mediante argumentos evolutivos y genéticos de actitudes extremistas y racistas. Impacto social de esta literatura	266
2.2. ¿Hacia una limitación de los derechos reproductivos?	269
2.3. Una mala literatura de divulgación científica, aliada de los prejuicios e ideas eugenistas	272
2.4. Secuelas del debate sobre las técnicas de ADN recombinante	274
3. Estructuras sociales y uso de la información genética	276
4. Lecciones del pasado: los primeros programas de cribado genético masivo	277
4.1. El contexto étnico y social de la información genética	277
5. Discriminación en la obtención de cobertura social y empleo. Un caso concreto	278
5.1. Perspectiva jurídica sobre las repercusiones de la información genética en las relaciones laborales	279
5.2. La información genética en la concertación de seguros y la obtención de autorizaciones o licencias administrativas	280
6. La regulación social y legal del acceso a la información privada	282
6.1. Protección de la intimidad genética. Consecuencias de la obtención y difusión de información genética personal	282
6.2. Insuficiencias de la actual protección penal del secreto	283
7. Problemas relacionados con el acceso a los servicios de diagnóstico y asesoramiento genético	284

7.1. Infraestructura médica necesaria para la obtención y manejo de información genética	284
7.2. Confidencialidad en la obtención de información genética	285
7.3. Negativa a conocer la propia información genética	285
7.4. Formación de los profesionales encargados del consejo genético	286
7.5. ¿Consejo genético directivo o informativo?	286
• El caso del cariotipo XYY	288
7.6. La fiabilidad de los métodos de diagnóstico en relación con las nociones de “destino genético” y “clase genética”	288
8. Interrogantes ético-jurídicos planteados por la terapia génica	289
8.1. TG somática	290
8.2. Transferencia génica en línea germinal. Objeciones	291
8.3. El Derecho español no excluye la TG en línea germinal	293
8.4. La selección de sexo con fines terapéuticos	293
8.5. Otro argumento en favor de posibles transferencias génicas en línea germinal a humanos	293
9. Aplicaciones forenses y legales del conocimiento proporcionado por el PGH	294
9.1. Los análisis de ADN como pruebas en contexto forense	294
9.2. El punto de vista jurídico sobre el asunto en el Derecho español	297
9.3. Bancos/bases de datos genéticos: normativa reguladora	299
10. Otros problemas éticos	300
10.1. Riesgos de desatender factores sociales de gran importancia clínica	300
10.2. Riesgo de avanzar mediante una política de hechos consumados	300
10.3. El control social del desarrollo científico-tecnológico	301
10.4. El tratamiento del PGH y sus implicaciones en el sistema educativo	301
10.5. Insuficiencia de los enfoques exclusivamente legalistas del asunto	302
10.6. Cuestiones atípicas como objeto de reflexión jurídica	302
11. El debate sobre las «patentes de genes» y ADNc humano	303
11.1. La legislación española sobre patentes	305
11.2. ¿Existen alternativas al sistema de patentes?	306
11.3. Precisiones sobre el concepto de «patente»	306
11.4. Tipos de patentes	307
11.5. Excepciones a la patentabilidad	308
11.6. El concepto de novedad	308
11.7. El concepto de «actividad inventiva»	309
11.8. El concepto de «aplicabilidad industrial»	310
11.9. Perspectiva histórica sobre el sistema de patentes	310
11.10. El debate sobre la justificación ética de las patentes de seres vivos	311
11.11. La patentabilidad de los seres vivos en la normativa europea y estadounidense	313
11.12. La patentabilidad del material humano	316
11.13. Conclusiones	318
12. Repercusiones económicas del PGH y de las biotecnologías relacionadas	319
• Repercusiones económicas de la biotecnología en diversos sectores	320
• Aplicada a la medicina	321
12.1. Impacto de la biotecnología en la economía global	321
12.2. Importancia económica del sector sanitario	322
12.3. Impacto en las relaciones comerciales	323

12.4. Biotecnología y factores de competitividad internacional	324
12.5. Algunos desequilibrios asociados a la irrupción de las biotecnologías	326
12.6. Romper el desequilibrio, la única alternativa razonable	327
12.7. Necesidad de un cambio de actitudes y nueva cultura económica mundial	328
13. Conclusiones	330

CAPÍTULO VI

APROXIMACIÓN FILOSÓFICA Y EPISTEMOLÓGICA A LAS IMPLICACIONES DEL PGH 336

1. Bioética y reflexión sobre las implicaciones de la Ingeniería Genética 336

1.1. La reflexión bioética: Origen y objeto de estudio	336
1.1.1. Etimología: Ética vs. moral	336
1.1.2. De la ética a la bioética	337
1.1.3. Enfoque de las primeras reflexiones	337
1.1.4. La bioética hoy	337
1.2. La irrupción de la reflexión ética en la asistencia sanitaria	338
1.2.1. Difuminación del carácter filantrópico de la práctica médica	339
1.3. Fronteras de la bioética	339
1.3.1. Carácter trans-profesional de la bioética	339
1.3.2. La bioética como reflexión filosófica	340
1.3.3. Fronteras de la bioética con la política	341
1.3.4. Fronteras entre la bioética y el derecho	342
1.4. LOS PRINCIPIOS DE LA BIOÉTICA	343
1.4.1. El respeto a la persona	343
1.4.2. Respeto al conocimiento y a la libertad de investigación	345
1.4.3. Rechazo del afán de lucro	347
1.4.4. La generalización del beneficio	349
1.4.5. La responsabilidad del investigador	349
1.5. Los comités de bioética y sus atribuciones	350
1.6. La enseñanza de la bioética	351
1.6.1. Orientación tecnológica y cientificista de la última reforma educativa	351
1.6.2. Despreocupación en el ámbito universitario	351
1.6.3. Indicios de un cambio de situación	352
1.7. La bioética como mero cálculo para elección de las alternativas más eficaces	353
• Evaluación de las transferencias génicas en humanos	353
1.8. La instrumentalización legitimadora de la bioética	355
1.9. Ampliación de la definición «convencional» de bioética	359

2. Crítica de los supuestos científicos y metodológicos de las teorías eugenésicas y de los enfoques hereditaristas de la inteligencia 361

2.1. La Genética de la Conducta: Origen y desarrollo	361
2.2. En Genética de la Conducta interesan las diferencias entre individuos, no entre grupos	363
2.3. La falsa oposición entre herencia y ambiente, entre genes y libertad humana	364
2.4. Importancia de los factores genéticos en las diferencias entre individuos	366
2.5. Problemas relacionados con la definición y medición de estos rasgos	369
2.6. La relación entre genes y conducta humana desde el punto de vista de la genética molecular	370
a) Versión simple	370
b) Versión compleja	373
• Conclusiones	376
2.7. Evaluación final sobre las teorías hereditaristas y la genética de la conducta	379

3. Una aproximación epistemológica a cuestiones fundamentales de la biomedicina actual relacionadas con el PGH	380
3.1. La naturaleza del ADN y los modelos utilizados para explicarla	382
3.1.1. Propiedades atribuidas a la molécula de ADN	382
3.1.2. El ADN como «programa genético» o «lenguaje de programación» ...	384
• Conclusión	391
3.2. Inconsistencias de un paradigma muy difundido en biomedicina	393
3.2.1. Un postulado: la mayoría de las enfermedades serán diagnosticadas y tratadas mediante tecnología genética (L. Hood) ...	394
3.2.2. Insuficiencia del análisis genético para la predicción de fenotipos complejos	395
3.2.3. Un viejo conocido en biología: El fenómeno de la regulación epigenética	396
3.2.4. Dificultades para incorporar el fenómeno de la redundancia informativa al paradigma biomédico actual	397
3.2.5. Aspectos epigenéticos de la regulación celular	398
3.2.6. Dos ejemplos de regulación epigenética	399
3.2.7. Determinismo genético vs genética de poblaciones	400
3.2.8. El alcance del determinismo genético en medicina	402
3.2.9. Anomalías de la biología molecular importantes para el diagnóstico de enfermedades	402
[A] Hipertensión, infarto de miocardio y la mutación ACE	402
[B] Dos enfermedades mentales importantes: la esquizofrenia y la depresión mental	404
• En la esquizofrenia	405
• El estudio de la enfermedad bipolar	406
[C] El cáncer y las mutaciones en genes reguladores	408
• Los genes <i>p53</i> y <i>rb</i> como supresores de tumores	408
• El retinoblastoma o mutación <i>rb</i>	410
• Genes «para» el cáncer de mama	410
• Fibrosis quística	411
[D] «Terapias génicas» y uso de ácidos nucleicos anti-sentido	412
• Respecto a la TG	413
• En relación con el empleo de sondas de ácidos nucleicos antisentido	415
[E] Otros aspectos problemáticos del diagnóstico en biomedicina ...	415
• Técnicas de modelización y computación de imágenes ...	415
• Mediciones de antígenos del cáncer	416
• Definición de la hepatitis C por medición de antígenos y ácidos nucleicos	417
• HIV relacionado con el SIDA	418
3.2.10. Viabilidad económica del cribado genético a gran escala	419
1ª. Riesgo de falsos positivos y falsos negativos	419
2ª. Implicaciones sociales de los estudios sobre grupos de población	420
3ª. Implicaciones éticas, económicas y legales	420
4ª. La industria no pierde ocasión	421
3.2.11. Perspectivas para la resolución de conflictos entre Biología Molecular y Celular	421
• La herencia genética no es la única herencia	421
• Los «programas genéticos» no son un guión para el fenotipo	422
• Es preciso indagar nuevas aproximaciones	423
• Algunos enfoques novedosos	424

4. CONCLUSIONES FINALES	425
BIBLIOGRAFÍA	456
APÉNDICE: Resultados del sondeo sobre «La percepción social de los avances en Genética» y propuestas de acción educativa interdisciplinar	458





Introducción

INTRODUCCIÓN

A muchos parecerá un despropósito la elaboración de una Tesis Doctoral en Filosofía sobre un tema como el Proyecto Genoma Humano, lejano en principio a los intereses filosóficos tradicionales y mucho más apto para su tratamiento por licenciados en Medicina o en Biología. También yo he tenido la sensación de andar por tierra extraña en todo este tiempo. No ha sido fácil encontrar la información básica a utilizar, tuve que dedicar muchos esfuerzos a comprenderla y, hartado de leer (que no comprender) sobre biología molecular y genética, más de una vez estuve a punto de tirar la toalla y reelegir un tema de tesis mucho más coherente con mi formación, fundamentalmente en Filosofía y Teología.

Cambié de opinión después de un encuentro en Granada con algunos profesionales de la Medicina, interesados por los aspectos éticos y sociales de la biomedicina pero con una sensación parecida de extrañeza al introducirse en textos de filosofía, ética o antropología. Unos y otros echábamos en falta reflexiones interdisciplinares sobre cuestiones y problemas que no encajaban fácilmente en nuestra formación particular y requerían una inversión importante en tiempo y recursos hasta moverse con cierta soltura en varios terrenos. En esta situación de cierta preocupación intelectual por nuevos estilos de reflexión interdisciplinar tanto en Filosofía como en biomedicina, coincidieron dos circunstancias especialmente favorables. Por un lado, tuvimos noticia de que la Fundación Santa María estaba interesada en promover estudios de este tipo, tenía una larga experiencia en el fomento de estudios interdisciplinares de rigor y estaba dispuesta a proporcionar el respaldo económico necesario. De modo que envié la correspondiente solicitud de ayuda. Por otra parte, desde hacía algún tiempo venía trabajando en una tesina de licenciatura en Teología dirigida por el profesor Eduardo López Azpitarte, cuyo tema era «Análisis y comentario crítico de la Instrucción *Donum vitae* sobre bioética» (defendida en la Facultad de Teología de Granada el 28.2.92.). Este trabajo y algunos otros elaborados durante el ciclo de licenciatura en Teología, dentro de la especialidad de *Ética y Moral*, despertaron definitivamente mi interés por la bioética y todas las derivaciones sociales, epistemológicas y legales de la biomedicina.

La concesión de una Beca Estrella de la Fundación Santa María por dos años lanzó definitivamente el proyecto inicial, concretado finalmente como una reflexión crítica en torno a las implicaciones del PGH, seguramente el de mayor trascendencia para la biomedicina de final del XX y comienzos del XXI. Otra ayuda del Plan Propio de Becas de la Universidad de Granada me permitió conocer de cerca el trabajo de algunos investigadores muy directamente implicados en el desarrollo de las tecnologías que han hecho viable el PGH. Bastaron dos meses en el laboratorio de Biología

Molecular *Cold Spring Harbor*, de *Long Island* (Nueva York) para recopilar información de gran valor relacionada con las implicaciones del PGH (en su versión estadounidense) y para conocer a destacados participantes en el mismo. Todos estos elementos me reafirmaron en la intuición inicial: el PGH merecía un detenido tratamiento también desde una perspectiva filosófica, pues confluyen en él los intereses propios de la filosofía en sentido amplio: epistemológicos, éticos, sociales y jurídicos. Además, representaba una oportunidad única para reflexionar de un modo no generalista sobre las relaciones entre ciencia, tecnología y sociedad. Eran muchas las disciplinas implicadas en su desarrollo y requerían una indagación previa necesariamente interdisciplinar, del mismo tipo que se recomendaba para muchas propuestas de nuevas asignaturas en el último Plan de Estudios en Filosofía, por entonces en gestación.

La investigación se ha centrado fundamentalmente en el desarrollo del PGH estadounidense, aunque no exclusivamente. Las razones para esta selección son obvias: Estados Unidos fue el lugar donde comenzó a fraguarse la iniciativa y donde primero se puso en marcha de un modo coordinado y con financiación específica. Su progresiva internacionalización comenzó pronto, pero no se consolidó hasta la constitución de la HUGO en 1991, y ésta necesitó un par de años para adquirir cierta entidad. Además, fueron investigadores estadounidenses los primeros que reflexionaron de un modo sistemático sobre las implicaciones del PGH, tanto científicas como sociales, en una serie de encuentros y proyectos generosamente financiados que mostraron la sensibilidad de muchas personas e instituciones ante el problema, cuando en Europa andábamos algo despistados. Otra razón nada trivial para esta elección es que la mayor parte de la información recogida en los dossiers de la biblioteca del laboratorio *Cold Spring Harbor* y a través de sus servicios de acceso *on-line* a bases de datos estaba relacionada con el PGH norteamericano.

• **Campo de estudio**

El *Proyecto Genoma Humano* tiene por objetivo la obtención de mapas génicos con diferente resolución para facilitar la localización de todos los genes que constituyen el patrimonio genético de la especie humana y precisar, en último término, la secuencia de sus nucleótidos. Previsiblemente, en el plazo de unos 12 años dispondremos de una ingente cantidad de información sobre el genoma humano, útil para detectar anomalías, deleciones o alteraciones responsables de múltiples desórdenes metabólicos, anatómicos y de comportamiento, o predisposiciones a los mismos. Los abusos provocados por los movimientos y políticas eugenésicas de este siglo, unidos a las

secuelas del debate sobre el ADN recombinante, el influjo de una pésima literatura de divulgación científica y los condicionamientos sociales, económicos y políticos de la práctica científica han generalizado una actitud de sospecha y temor ante las nuevas posibilidades abiertas por los recientes avances en biología molecular. Por otra parte, los potenciales beneficios terapéuticos, farmacológicos, económicos y sociales derivados de una aplicación generalizada de las técnicas de manipulación genética, transferencia de genes y cribado genético no siempre son tenidos en cuenta o son presentados como tapadera de múltiples intereses en conflicto.

La Tesis recoge la información técnica que he considerado imprescindible para situarse ante el problema, precisar bien los términos del debate y ofrecer elementos de análisis fundamentalmente epistemológicos (pero también sociales, éticos y jurídicos), que permitan discriminar entre los argumentos, enfoques y propuestas en conflicto, centrándome en el estudio de algunos modelos muy utilizados en el paradigma de investigación biomédica actual y las limitaciones epistemológicas de este paradigma.

La Biología ha sido un terreno comparativamente menos estudiado desde la Filosofía de la Ciencia que la Física, la Química y la Matemática. Aunque disponemos de una literatura abundantísima a partir de mitad de los 70, muchas de las reflexiones y aportaciones no se adaptan con facilidad a la evolución vertiginosa experimentada por la Biología Molecular en los últimos años. Tampoco la Filosofía de la Técnica y la Sociología de la Ciencia han hecho objeto explícito de su reflexión (excepto en los tres o cuatro últimos años) el ámbito de las aplicaciones biomédicas e industriales de la biotecnología.

El trabajo recoge tópicos y ejemplos de reflexiones poco rigurosas muy frecuentes tanto en el lenguaje de los divulgadores como en el de los propios científicos, con sus derivaciones en los discursos ético, político y legal. Esta falta de rigor distorsiona las diferentes percepciones del problema y lleva a posturas enfrentadas. Algunas de estas posiciones son de oposición radical a las técnicas de intervención genética, basadas frecuentemente en concepciones muy estrechas de la naturaleza humana y en especulaciones temerarias, más respaldadas por relatos de ciencia ficción que por efectivos avances en las disciplinas aludidas. Por otra parte, la capacidad de obtener información genética relevante aumenta exponencialmente, sin que haya un desarrollo paralelo de los estudios sobre los cauces adecuados para garantizar su control social, prever las consecuencias del acceso a dicha información por parte de aseguradoras, gobiernos, empresarios y otras instituciones y evitar un retroceso en conquistas sociales que hoy consideramos irrenunciables.

Un factor de complejidad adicional lo constituye el hecho de que ciertas propuestas reguladoras restrictivas pueden inducir un retraso en la obtención de

eventuales beneficios terapéuticos, económicos y sociales derivados de la biotecnología. Y, por el lado opuesto, han proliferado costosos proyectos de investigación biomédica basados en postulados reduccionistas y deterministas que contradicen importantes aportaciones de la literatura experimental reciente en biología molecular. Por este motivo he destacado la conveniencia de ampliar el horizonte de la reflexión interdisciplinar en bioética, de manera que se ocupe de aspectos epistemológicos decisivos para evaluar la aceptabilidad social, ética y legal de las nuevas tecnologías en biomedicina. La Tesis ofrece un análisis que considero útil para clarificar elementos importantes del debate y aporta criterios para identificar las propuestas más razonables. Enfocar un proyecto paradigmático reciente y de eventuales repercusiones en áreas más extensas de la biomedicina y la biología ha permitido dar concreción al estudio pero ha complicado también su desarrollo.

• Hipótesis de trabajo

Hipótesis 1^a: Las opiniones vertidas en el debate sobre el PGH han llamado frecuentemente la atención por su polarización: pesimismo total respecto a sus logros y utilidad de los conocimientos aportados o entusiasmo incontinente ante la revolución que los conocimientos y tecnologías derivadas supondrán para la investigación biomédica. Es imprescindible, por tanto, conocer de cerca las posibilidades que abre realmente la tecnología requerida por el PGH y la importancia de los conocimientos que puede proporcionar. De lo contrario, el filósofo o pensador muy interesado en debatir sus implicaciones sociales corre el riesgo de no saber lo que realmente está en juego o de especular con temores de ciencia ficción, sin conexión alguna con el nivel de desarrollo científico-tecnológico alcanzado.

Hipótesis 2^a: Los movimientos eugenésicos de este siglo y los programas de política eugenésica conocidos justifican en buena medida el recelo ante las nuevas posibilidades de intervención en el genoma humano y los eventuales usos de la información genética, pero dificultan también una correcta evaluación y canalización de las nuevas posibilidades abiertas en este terreno. Es necesario, pues, conocer los fundamentos de las ideas eugenésicas y sus concreciones políticas en el pasado, para ver hasta qué punto muchas de ellas perviven hoy y cuáles son sus reductos.

Hipótesis 3^a: El debate en torno al proyecto genoma permite identificar la proyección sobre la biomedicina y la biogenética actual de temores y preocupaciones a menudo injustificados si tenemos en cuenta el grado de desarrollo tecnológico

alcanzado. Este hecho dificulta la detección de los problemas más graves -que los hay- y crea un clima hostil ante desarrollos tecnológicos de consecuencias sociales, económicas y terapéuticas potencialmente beneficiosas.

Hipótesis 4ª: En discursos procedentes de especialistas y divulgadores científicos se evidencia frecuentemente la importación acrítica de metáforas computacionales (p. ej., la de «programación genética») en la doctrina molecular al uso, uno de cuyos efectos ha sido la atribución de «competencias excesivas» al ADN. Además, han impedido el progreso en ciertas áreas de la embriología y la biología evolutiva, dando pie a un reduccionismo simplón (es decir, sin las ventajas heurísticas de otras estrategias reduccionistas conocidas) que contradice ciertos datos ofrecidos por la literatura experimental y parece responsable del fracaso experimentado por algunas líneas de investigación acerca de la relación entre genotipo y fenotipos complejos.

Hipótesis 5ª: Dos criterios básicos para analizar la justificación ética de las nuevas aplicaciones biotecnológicas al ser humano han sido los siguientes:

- [1] *Las que carecen de fundamento científico son éticamente inaceptables*
- [2] *El respaldo científico de una aplicación es necesario pero no siempre suficiente para su aceptación ética.*

Hipótesis 6ª: El caso del Proyecto Genoma y el debate ético, social y legal suscitado al respecto constituyen un buen punto de referencia para tratar con cierta fortuna otras cuestiones más generales, por ejemplo:

- La articulación de los discursos ético y científico.
- Las deficiencias inherentes a ciertos *principios éticos* elucidados por vía meramente especulativa/trascendental.
- Los fundamentos y prejuicios de algunas 'concepciones de la naturaleza humana' en conflicto.
- La tiranía de algunas metáforas y modelos usuales en la investigación científica, concretamente en la doctrina común de algunos manuales de Biología Molecular.
- La naturaleza de las «estrategias reduccionistas» en la investigación científica y las condiciones para que resulten eventualmente útiles.
- La pertinencia de instituciones que canalicen eficaz y razonablemente las tareas de divulgación y aplicación de la investigación científica.

- La importancia de la educación como elemento fundamental en toda propuesta de control social del desarrollo científico-tecnológico. Etc.

- **Estructura del trabajo**

La Tesis está dividida en 6 capítulos y un apéndice. Los dos primeros capítulos están dedicados a recoger la información técnica necesaria para comprender las innovaciones tecnológicas que el PGH puede aportar, su envergadura desde el punto de vista científico y sus posibles repercusiones en la investigación biomédica. He procurado seguir la evolución histórica de los conocimientos sobre los procesos hereditarios, desde las teorías de Mendel hasta la Genética Molecular (cap. 1). El cap. 2 se centra en el estudio de las tecnologías del ADN recombinante y sus múltiples aplicaciones, para terminar con un acercamiento a la tecnología necesaria para secuenciar genomas completos y los nuevos conocimientos genéticos que las iniciativas de secuenciación a gran escala pueden aportar. El cap. 3 intenta mostrar la compleja gestación del PGH, destacando la importancia del marco institucional, político y social que lo hizo posible. Se recogen las primeras discusiones sobre su viabilidad, objetivos iniciales y fases de desarrollo. Asimismo, se analizan las dificultades de organización y financiación, antes de señalar sus posibles aportaciones y resultados, algunos prácticamente hechos realidad.

El cap. 4 se centra fundamentalmente en las implicaciones científicas del PGH, tanto para la medicina como para la investigación biológica del próximo siglo, destacando en particular sus eventuales aportaciones al campo del diagnóstico genético, la terapia génica y la instrumentación e infraestructura para la investigación en biomedicina.

Las implicaciones éticas, sociales y legales se tratan en el cap. 5. Vienen agrupadas así porque la reflexión ética ha surgido precisamente a raíz de las repercusiones sociales del manejo de la información genética. Es aquí donde se estudian los precedentes del debate sobre las implicaciones del PGH (ideas/movimientos eugenésicos, el debate sobre el ADN recombinante, etc.). Se incluyen algunas referencias a la legislación nacional y europea sobre algunos de los aspectos comentados. Las secciones finales tratan el asunto de las patentes en biotecnología y el posible impacto económico del PGH.

El último capítulo (6) contiene las aportaciones básicas del trabajo. Tras revisar muy de pasada la naturaleza de la reflexión en bioética y sus principios orientadores, entro de lleno en la crítica a los supuestos científicos e ideológicos de las ideas eugenésicas y de las teorías hereditaristas de la inteligencia, desde un análisis

básicamente epistemológico. El siguiente apartado examina críticamente el uso de algunos modelos y metáforas en biomedicina y cuestiona algunas de las propiedades atribuidas a la molécula de ADN. El último gran apartado está dedicado a estudiar las limitaciones de algunas líneas de investigación en biomedicina basadas en el determinismo genético de algunos fenotipos/patologías complejos. Al final de este capítulo se hallan las conclusiones generales de todo el trabajo, aunque cada capítulo en particular incluye también sus propias conclusiones.

Finalmente, el *Apéndice* presenta los resultados de un estudio realizado en colegios, institutos y facultades de Granada sobre la percepción social de los avances en genética, con una evaluación de los resultados y una propuesta de intervención educativa.

• **Material utilizado**

Consiste, básicamente, en las publicaciones aparecidas en revistas científicas sobre el Proyecto Genoma y su recepción en la literatura anglosajona especializada y divulgativa, desde el año 1984 (primeras conversaciones sobre la iniciativa) hasta la fecha. Recogí parte del material en varias bibliotecas y bases de datos de la universidad de Oxford, durante una estancia de 6 semanas en julio-agosto de 1992.

Gracias a una beca del Plan Propio de la Universidad de Granada, la información de mayor interés la conseguí durante una estancia de 6 semanas en el laboratorio de biología molecular *Cold Spring Harbor* de Nueva York, cuyo director, James Watson, y subdirector, Bruce Stillman, me facilitaron el acceso a todas las publicaciones oficiales sobre el Proyecto Genoma Humano editadas por el *Department of Energy* y los *National Institutes of Health* de EE.UU. Fotocopié todos los documentos existentes en los archivos monográficos del laboratorio sobre el Proyecto Genoma y su recepción en la prensa especializada y divulgadora. Utilicé los recursos extensivos del laboratorio para extraer información de las bases de datos americanas e inglesas de interés, con un volcado final de 40 MB de información extraída de *MEDLINE* sobre diversas materias: Proyecto Genoma, Filosofía de la Biología, Bioética, Ingeniería genética, Sondeo Genético, etc. Las actualizaciones bibliográficas debo agradecerlas a Michael Yesley y Pilar N. Ossorio (*U.S. Department of Energy, Office of Energy Research, Washington*), quienes anualmente me envían de forma gratuita los boletines y suplementos *ELSI Bibliography: Ethical, Legal & Social Implications of the Human Genome Project*, fundamentales para este trabajo. El acceso a información electrónica vía Internet debo agradecerlo a Carlos Mena (Edificio de Telecomunicaciones, Universidad de Las Palmas), quien desinteresadamente me facilitó el acceso al

ordenador cic.teleco.ulpg y, a desde él, a bases de datos fundamentales para el trabajo (DOE, Biblioteca del Congreso USA, GenBank, CSIC, etc.).

El «material oral» lo componen varias entrevistas con investigadores y directores de sub-proyectos integrados en el Proyecto Genoma que trabajaban en *Cold Spring Harbor* o visitaron el laboratorio en los cuatro congresos internacionales que se celebraron allí durante mi estancia. Los contactos con colegas de Granada interesados en estos temas, asistencia a conferencias, cursos y discusiones más informales han tenido una influencia importante. En especial, los cursos “*Biotecnología y sociedad: un debate abierto*”, organizado por el Centro de Enseñanzas Propias de la Universidad de Granada (CEPU, 16-20 de enero de 1995) y “*Retos éticos y sociales de las nuevas tecnologías en biomedicina*” (Cursos Internacionales de la Universidad de Granada, Centro Mediterráneo de Motril 18-23 de septiembre de 1995) dieron lugar a debates y discusiones de alto nivel entre alumnos y ponentes, de los que aprendí muchísimo.

A estos materiales se añade la bibliografía trabajada durante los cursos de doctorado en el programa «Filosofía y Cultura» (Dpto. de Filosofía, Univ. de Granada) y la correspondiente a las diversas etapas de mi Proyecto de Tesis sobre Historia de la Ciencia (y de la biomedicina en particular), Biología Molecular e Ingeniería Genética, Filosofía de la Biología, Filosofía de la Técnica y Bioética (Tesina de licenciatura en Teología).

• Estrategia metodológica

1º. Estudio de la información técnica fundamental para entender los recientes avances en biotecnología y biomedicina, centrándome en las posibilidades técnicas de intervención molecular (ingeniería y terapia génica), cribado (*screening*) genético y análisis de genomas completos.

2º. Estudio del origen, desarrollo y objetivos del PGH en las revistas especializadas, así como su recepción crítica en distintos ámbitos (científico, social, ético y jurídico).

3º. Selección de los enunciados, tesis y argumentos fundamentales aparecidos en el debate, contrastándolos con la información estudiada en los apartados anteriores y con las reflexiones pertinentes halladas en la bibliografía consultada sobre Historia/Filosofía de la Ciencia, Filosofía de la Biología, Filosofía de la Técnica y Bioética.

4°. Propuesta de elementos epistemológicos para el análisis, útiles para clarificar las cuestiones científicas, éticas, sociales y jurídicas discutidas en el debate sobre el PGH y, eventualmente, interesantes para analizar otros proyectos científicos de alcance similar, cuya naturaleza exija reflexiones interdisciplinarias desde las que abordar todas sus ramificaciones.

• Aportaciones originales

Se hallan, fundamentalmente, en los capítulos 5 y 6, relacionadas con la crítica a los postulados y fundamentos científicos de las ideas eugenésicas, las teorías hereditaristas de la inteligencia y las aportaciones de la Genética de la Conducta. En el último capítulo, se desarrolla una argumentación propia para demostrar la inadecuación de ciertos modelos computacionales utilizados para comprender las propiedades del material genético. No he visto en ningún otro sitio un análisis minucioso de las diferencias entre el procesamiento de la información interna (programa) en sistemas computacionales y en los seres vivos («programa genético»). El apartado final del cap. 6 contiene abundantes elementos de análisis hallados de forma dispersa en la literatura y de cuya integración/adaptación soy responsable (en todo caso, las notas permiten seguir la pista del material utilizado). Por lo demás, todas las conclusiones que aparecen al final de cada capítulo han surgido de una reflexión personal sobre las cuestiones tratadas en ellos y, en particular, las que aparecen al final del cap. 6.

Después de un agotador esfuerzo por incorporar referencias a las últimas publicaciones, retocar muchos apartados y matizar conclusiones he llegado a la conclusión de que este trabajo es infinitamente perfeccionable y que sólo un acto firme de voluntad (nunca el estado de la cuestión) podrá poner fin a la revisión. Tengo la sensación de que el trabajo no entusiasmará al “filósofo tradicional” ni aportará nada nuevo al biólogo o médico profesional. La amplitud del campo de estudio me ha obligado a enumerar apenas muchos apartados y a repetir algunas reflexiones en diversos contextos. He intentado combinar una visión panorámica del problema con el tratamiento sistemático de aspectos fundamentales. No sé hasta qué punto lo he conseguido. Sí he procurado, en todo caso, utilizar un lenguaje claro, exento de “jerga” en lo posible, para facilitar una revisión interdisciplinar del trabajo.

Los gráficos e ilustraciones han sido incorporados con scanner y traducidos, modificados/adaptados por mí, para facilitar la comprensión de los apartados técnicos. Tienen sus copyrights respectivos: ©SUZUKI-KNUDTSON, 1991 (tres); ©COOPER, 1994

(la mayor parte proceden de aquí); ©HARRISON, 1991 (cuatro); y ©WATSON *et al.*, 1992 (diez).





Capítulo I

CAPÍTULO I

DE LA GENÉTICA TRADICIONAL A LA GENÉTICA MOLECULAR

RESUMEN: La magnitud e implicaciones del PGH sólo puede entenderse si tenemos en cuenta la importancia tradicionalmente concedida a los conocimientos sobre la herencia y sus múltiples aplicaciones. El salto cualitativo que supone la Nueva Genética respecto a los conocimientos tradicionales se valora adecuadamente en función de los objetivos perseguidos en cada período y de las posibilidades abiertas por la tecnología disponible. Se trata de adquirir la perspectiva necesaria para valorar en qué medida la evolución se ha producido en conocimientos y capacidades técnicas o, más bien, en los objetivos y alcance social de sus posibles aplicaciones.

1. Las primeras ideas sobre la herencia

Mucho antes de que se tuviera la más remota idea sobre los mecanismos de la herencia o la existencia de los factores hereditarios que hoy llamamos genes, los seres humanos buscaron las más diversas explicaciones al fenómeno universal de la herencia biológica. Al menos dos ideas debieron resultar pronto evidentes: Una especie sólo engendra individuos de la misma especie (i) y las variaciones dentro de una especie también se heredan (ii). Sólo podemos aproximarnos de un modo fragmentario e indirecto a las primeras creencias humanas sobre la herencia. Pero existen algunas evidencias en favor del temprano interés de los pueblos primitivos por la herencia biológica de animales y plantas.

Los adornos de algunas cavernas con imágenes artísticas de bestias salvajes copulando son un indicio del interés que prestaban a los procesos naturales de procreación. La reproducción sexual en animales fue conocida, seguramente, mucho antes que la reproducción sexual en plantas. Las evidencias babilónicas de crianza selectiva de palmeras datileras (*Phoenix dactylifera*) mediante polinización controlada se remontan hasta hace 4000 años, al menos, pues se han conservado utensilios babilónicos del año 1000 a.c. con imágenes de sacerdotes transportando ritualmente piñas cubiertas de polen de la palmera macho a las flores, para producir frutos¹.

Los antiguos naturalistas griegos observaron con especial detalle los ciclos reproductivos de animales salvajes, elaborando curiosas y a veces fantásticas teorías sobre los supuestos cruces que originaron animales como la jirafa. Las primitivas sociedades agrarias fueron acumulando un vasto conocimiento práctico, aquilatado durante siglos de experiencia en la domesticación de animales y plantas, sobre la herencia biológica. Hace unos 10 milenios que los primeros agricultores comenzaron a poner en práctica técnicas para mejorar sus cosechas y su ganado, inadvertidamente

¹ Cf. COOPER, Nacia Grant (ed.), *The Human Genome Project. Deciphering the Blueprint of Heredity*. University Science Books, Mill Valley, California, 1994: 2-5.

en un principio y después a propósito, con el fin de restringir los cruzamientos sólo a organismos que exhibían características físicas deseadas. De este modo, la selección eficaz de variedades de grano y ganado más apreciadas se hacía en la más absoluta ignorancia de los mecanismos genéticos subyacentes, pero suponía una rudimentaria canalización de la evolución natural hacia finalidades humanas.

Mediante la literatura oral y escrita los principios rudimentarios de la *selección artificial* se transmitían a las generaciones futuras. La Biblia contiene recomendaciones a los granjeros hebreos para no sembrar sus campos con semilla mezclada ni permitir que su ganado se reprodujera con cualquier clase de ejemplares. A los granjeros romanos se les entregaban también de un modo regular guías detalladas que les instruían en las prácticas de cultivo y ganadería más adecuadas².

2. Fundamentos de las primeras ideas sobre la herencia humana

En todas las culturas del pasado los fenómenos de la herencia biológica humana han sido objeto de una profunda admiración, manifestada en la actitud de respeto y temor con que se afrontaba el nacimiento de un hijo. En torno a estos fenómenos se ha desarrollado toda una simbología mítica, cultural y religiosa, sobre la que se apoyan múltiples concepciones de los factores y fuerzas naturales responsables de la herencia. Algunas de estas creencias son de índole moral, prescribiendo normas y preceptos destinados a preservar la descendencia y a prolongar en la estirpe las cualidades de los antepasados ilustres.

En cuanto a la heredabilidad de ciertas características humanas, algunos textos de la religión Hindú y del judaísmo antiguo contienen indicios de creencias en el carácter hereditario de la salud, la enfermedad y otras características físicas y mentales. En sociedades tan dispares como los antiguos patriarcados hebreos, los poblados de los indios norteamericanos anteriores a la conquista y los sistemas tradicionales de castas de la India se creyó durante mucho tiempo que el poder y el prestigio «fluyen» directamente de los antepasados, determinando el tipo de vida que a cada uno le puede corresponder. Y en otras muchas culturas puede documentarse la creencia en que el estilo de vida de los antepasados determina el tipo de vida que le puede corresponder a su descendencia en el presente, desde una vida servil y miserable hasta el derecho a gobernar con el beneplácito de los dioses³.

² Cf. SUZUKI, D. y P. KNUDTSON, *Genética. Conflictos entre la ingeniería genética y los valores humanos*, Tecnos, Madrid, 1991: 31-34.

³ Cf. SUZUKI y KNUDTSON, *ibid.*, p. 33.

Estas ideas tenían un fundamento filosófico o religioso más que observacional, pero ponen de manifiesto el temprano interés por el conocimiento y control de los mecanismos responsables de la herencia en los seres vivos y, en especial, de las misteriosas fuerzas naturales que configuran las características de la descendencia humana.

2.1. Creencias más difundidas sobre la herencia humana

Junto a la creencia en que la descendencia hereda las características de los progenitores era común, además, la idea de que esa descendencia podía verse afectada de manera importante por influencias externas sobre los padres durante la concepción o durante el embarazo (Génesis 30, 25-43). Los antiguos griegos se interesaron bastante por la herencia de los rasgos paternos/maternos en humanos. Platón, por ejemplo, explicaba las diferencias físicas y mentales entre seres humanos postulando que cada individuo hereda una naturaleza apropiada sólo para realizar determinadas funciones sociales. Y Aristóteles parecía estar muy convencido de la heredabilidad de características adquiridas, evocando incluso algunos casos de padres que se han hecho alguna cicatriz y cuyos hijos muestran cicatrices parecidas en el mismo lugar⁴. Esto no debería extrañar a nadie, puesto que el mismo Darwin aceptó en un principio este punto de vista. Pero aunque hoy se rechace la heredabilidad de rasgos adquiridos sabemos que, en un sentido amplio, los factores externos juegan un papel a veces muy importante en la herencia⁵.

Todavía hoy resultan llamativas algunas creencias sobre la naturaleza humana que, siendo profundamente erróneas, han persistido durante siglos en muchas culturas. En el siglo IV a.C., por ejemplo, Aristóteles sostenía que el semen del hombre poseía poderes formativos abstractos, capaces de anular por completo la aportación de la mujer a la herencia. Hipócrates y sus discípulos defendían, 500 años a.C., la teoría de la *pangénesis*, según la cual el semen se formaba en todas las partes del cuerpo masculino y viajaba por los vasos sanguíneos hasta los testículos, meros lugares de almacenamiento. Algunas variaciones de esta teoría llegaron hasta el siglo XIX, aceptadas incluso por Charles Darwin. Ésta fue también la concepción dominante entre filósofos y teólogos destacados de la Edad Media (Alberto Magno, Tomás de Aquino y Roger Bacon, por ejemplo).

⁴ Cf. COOPER, *ibid.*

⁵ Las radiaciones ionizantes, por ejemplo, algunos agentes químicos y ciertos virus pueden provocar mutaciones y cambios importantes en la herencia. Pero sabemos que estas alteraciones son completamente aleatorias y no pueden ser dirigidas hacia un resultado específico.

Una variante de esta teoría incluye la idea de que tanto el hombre como la mujer producen semen. Según Paracelso (1493-1541), el semen era un extracto del cuerpo humano que contenía todos los órganos humanos en una forma ideal y servía, por tanto, de conexión física entre generaciones sucesivas.

En la Edad Media adquirió cierta relevancia el concepto de *entelequia*, originario de Aristóteles, para quien el proceso de desarrollo de un individuo está determinado por una fuerza vital interior. Es el macho quien aporta esta fuerza determinante, transmitiéndola en su semen. La mujer no aporta semen, sino tan sólo «materia bruta». Para explicar la contribución del macho y de la hembra en la generación de su prole, Aristóteles emplea la metáfora del escultor que esculpe una figura sobre piedra. Otras formas de vitalismo gozaron de cierta aceptación hasta comienzos del siglo XX, debido al desconocimiento de la naturaleza de la conexión física entre generaciones de animales y plantas⁶.

3. «Ingeniería genética» tradicional

La Genética es una ciencia reciente. Pero desde el Neolítico los seres humanos han estado inventando procedimientos ingeniosos para intervenir en los procesos naturales de la herencia y modificar la constitución o propiedades de los organismos, con el fin de fomentar aquellas cualidades y características más apreciadas en orden a satisfacer sus necesidades. El repertorio de técnicas tradicionales era muy limitado; prácticamente se reducía a la *selección artificial*. El proceso, lento y laborioso, consistía en criar y cruzar plantas o animales domésticos de la misma especie para seleccionar finalmente un número relativamente escaso de rasgos fenotípicos, directamente observables y de cierto valor económico o nutritivo. Era necesario, además, llevar un control de la descendencia o «pedigrí familiar».

Todo este conjunto de técnicas, algunas muy rudimentarias pero otras no tanto, puede considerarse *ingeniería genética en sentido amplio*. Si esto es así, prácticamente toda la experiencia en «ingeniería genética» del género humano ha sido adquirida en la más completa ignorancia de sus bases biológicas, pues sólo a finales del XIX comenzamos a tener algunas ideas claras sobre los fenómenos de la herencia⁷.

Pero el desconocimiento manifiesto de la herencia humana no impidió que prácticamente todas las sociedades antiguas intentaran utilizar sus nociones rudimentarias para controlar el curso de los procesos hereditarios en humanos. Normalmente se hacía extrapolando los principios de la selección natural adquiridos en

⁶ Cf. COOPER, o.c., p. 3.

⁷ Cf. SUZUKI y KNUDTSON, *ibid.*

agricultura. Los resultados de estas técnicas en humanos se buscaban, por lo general, prescribiendo matrimonios entre individuos considerados superiores. Aplicaciones extremas de estos criterios llevaron en el antiguo Egipto a fomentar el matrimonio del faraón con alguna hermana suya o pariente cercano para así preservar mejor las cualidades casi divinas de la estirpe. Entre los griegos, Platón era partidario de emparejar entre sí a los miembros de la élite de la sociedad griega, con el fin de robustecer lo que él consideraba atributos físicos y morales más nobles.

En ocasiones, la estrategia pasaba por el rechazo o la eliminación directa de individuos biológicamente defectuosos. Así, algunos textos sagrados del hinduismo antiguo prohibían el matrimonio a los individuos de familias que tuvieran precedentes de hemorroides, epilepsia, lepra y otras enfermedades. Los antiguos espartanos hicieron del infanticidio una práctica rutinaria, dejando morir a los pequeños cuyos rasgos físicos se desviaban mucho del canon socialmente admitido. Pero el desconocimiento general de los factores que intervienen en los procesos hereditarios se tradujo en una escasa eficacia y consistencia para estos afanes de mejora⁸.

4. Primeros avances significativos en la comprensión de la herencia

Se produjeron una vez que el microscopio había sido inventado (hacia 1600). El médico inglés William Harvey (1578-1675), conocido por su descubrimiento de la circulación dinámica de la sangre, propuso una visión novedosa sobre la contribución relativa de machos y hembras en la generación de la prole. Frente a la perspectiva anterior, no acepta que el huevo de la hembra sea mera materia bruta que asume una forma dictada completamente por el semen del macho, y afirma que tanto el huevo como el semen orientan y dirigen el desarrollo de la descendencia. Una atenta observación de los huevos de muchas especies le convenció de que «*ex ovo omnia*»⁹. Esto valía también para humanos y cualesquiera otros mamíferos, a pesar de que Harvey nunca llegó a ver un óvulo en mamíferos.

Para dar coherencia a sus observaciones, Harvey se inclinó por la teoría de la *epigénesis*, según la cual un organismo se desarrolla mediante una complicada elaboración estructural a partir de una materia informe, en lugar de hacerlo por prolongación de una entidad pre-formada. Pero su formulación difiere de la versión aristotélica en que Harvey tenía serias dudas sobre la posibilidad de que un ser vivo pudiera desarrollarse a partir de materia inanimada. Por tanto, Harvey sostenía que un

⁸ *Ibid.*, pp. 33-34.

⁹ W. HARVEY, *De generatione animalium*. 1651.

huevo fertilizado adquiriría «forma» en virtud de un desarrollo epigenético a partir de una materia que ya tenía algún tipo de organización interna, aunque fuese invisible.

A medida que se perfeccionaba el diseño de los primeros microscopios, se hacían más precisas las observaciones sobre semillas, semen y elementos estructurales de los organismos. Fueron los comienzos de la biología celular. Pero los microscopios de baja resolución mostraban poco o mostraban demasiado, dependiendo del observador. Algunos creían ver seres humanos en miniatura, *homunculi*, preformados en los espermatozoides humanos. Otros estaban seguros de ver diminutos animales, *animalcula*, contenidos en los huevos de animales. Cobraron, pues, actualidad algunas teorías sobre la preformación originalmente propuestas por Demócrito y otros pensadores griegos.

En el siglo XVIII, la teoría de la preformación cedió su lugar a la teoría de la *encapsulación*, según la cual en el instante de la creación todas las generaciones fueron «empaquetadas» unas dentro de otras en los huevos y espermias primordiales. Esto significaba que la vida llegaría a su fin con el desarrollo del último individuo empaquetado. Aunque aislados, la teoría todavía tenía seguidores a comienzos del XIX.

El salto definitivo a la nueva biología se produjo a finales del XVIII y comienzos del XIX, gracias a las observaciones que los nuevos microscopios de alta resolución hicieron posible¹⁰. Caspar Friedrich Wolff (1734-1794) pudo estudiar detenidamente el desarrollo de embriones de pollo y encontró las primeras evidencias de que los componentes de un organismo nuevo no están prefigurados sino que, como Aristóteles y Harvey habían imaginado, se desarrollan a partir de una materia indiferenciada en el huevo/óvulo fertilizado¹¹.

5. El desarrollo de la biología celular

La biología moderna comenzó su desarrollo con un retraso de varios siglos respecto a la física y a la química modernas. Los primeros biólogos fueron médicos o naturalistas, sobre todo botánicos o zoólogos que centraron su trabajo en la fisiología,

¹⁰ Desde el microscopio simple del holandés A. van Leeuwenhoek (1632-1723), la resolución de los microscopios en el siglo XVII aumentó significativamente gracias a las sucesivas mejoras introducidas en su diseño por Robert Hooke (1635-1703) (microscopio compuesto) y por Marcello Malpighi (1628-1694), Nehemiah Grew (1641-1712) y Jan Swammerdam (1637-1680) (cf. Ilse JAHN, Rölf LOTHER y Konrad SENGLAUB, *Historia de la Biología*. Labor, Barcelona, 1990 (orig.: VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1985): 158-160, 173-175). El gran avance, sin embargo, se produjo en 1830, con el desarrollo de las lentes acromáticas y su aplicación al perfeccionamiento del microscopio compuesto por Abbé y Zeiss hacia 1870 (objetivo de inmersión de gran aumento, iluminación posterior de la muestra, introducción de nuevas tinciones y colorantes, etc.) [*ibid.*, pp. 309-311, 462].

¹¹ COOPER, o.c., pp. 2 y 4.

el estudio de las estructuras y la clasificación. La biología celular y la genética necesitaron algunos desarrollos básicos producidos en el siglo XIX para su despegue.

Durante la primera mitad del XIX se acumularon numerosas evidencias en favor de la llamada teoría celular, cuyo núcleo consiste en afirmar que la célula es la unidad estructural y funcional de todos los organismos¹². Se conocía la diversidad de tamaños y formas celulares y se habían podido observar numerosos componentes intracelulares. Para el desarrollo de la genética tuvo una especial importancia la estructura intracelular rodeada de membrana que llamamos núcleo, que resultó ser un rasgo común a todos los organismos más complejos que las bacterias y las algas verdiazules. Así se pudieron clasificar a todos los organismos en dos grandes categorías: *eucariotas* (organismos con núcleo celular) y *procariotas* (sin núcleo).

Un enorme progreso en la comprensión de los procesos hereditarios se dio hacia 1850, expresado en el aforismo *omnis cellula e cellula*. El médico germano Rudolph Virchow (1821-1902) fue uno de los primeros en proponer que todas las células se dividen para formar nuevas células. Sus estudios sobre el cáncer le llevaron a pensar que las células cancerígenas proceden de otras células idénticas preexistentes y no, como los antiguos médicos habían creído, por generación espontánea a partir de una materia desorganizada¹³.

6. La localización de la información hereditaria en los cromosomas

El descubrimiento de que los gametos (espermatozoides y huevos/óvulos) en los organismos de reproducción sexual son también células, exactamente células especializadas en transmitir información de una generación a la próxima, supuso una auténtica revelación. Resultaba evidente la diferencia de tamaño entre los espermatozoides y los huevos/óvulos, pero se atribuía a otros componentes celulares distintos del núcleo. Existían algunos indicios de que los espermatozoides y los óvulos contienen la misma cantidad de información hereditaria, lo que hacía sospechar que la información hereditaria transmitida de una generación celular a la próxima reside en el núcleo de los gametos. Estos planteamientos permitieron formular la ley de la continuidad genética: la vida procede de la vida por mediación de las células.

Hacia finales de los años 80 (1880) la información hereditaria había podido ser localizada con mayor exactitud en algunos elementos intranucleares, observables al

¹² Cf. JAHN *et al.*, 1990: 314-320.

¹³ Cf. Thomas D. BROCK, *The Emergence of Bacterial Genetics*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1990: 47.

microscopio durante una parte de la fase mitótica del ciclo celular, la metafase¹⁴. A estos elementos se les llamó *cromosomas*, debido a que podían ser coloreados selectivamente con ciertas tinciones para facilitar su observación (cf. ilustración “El genoma humano haploide”).



¹⁴ Cada cromosoma en metafase consiste en dos duplicados de un único cromosoma unidos por una región central.

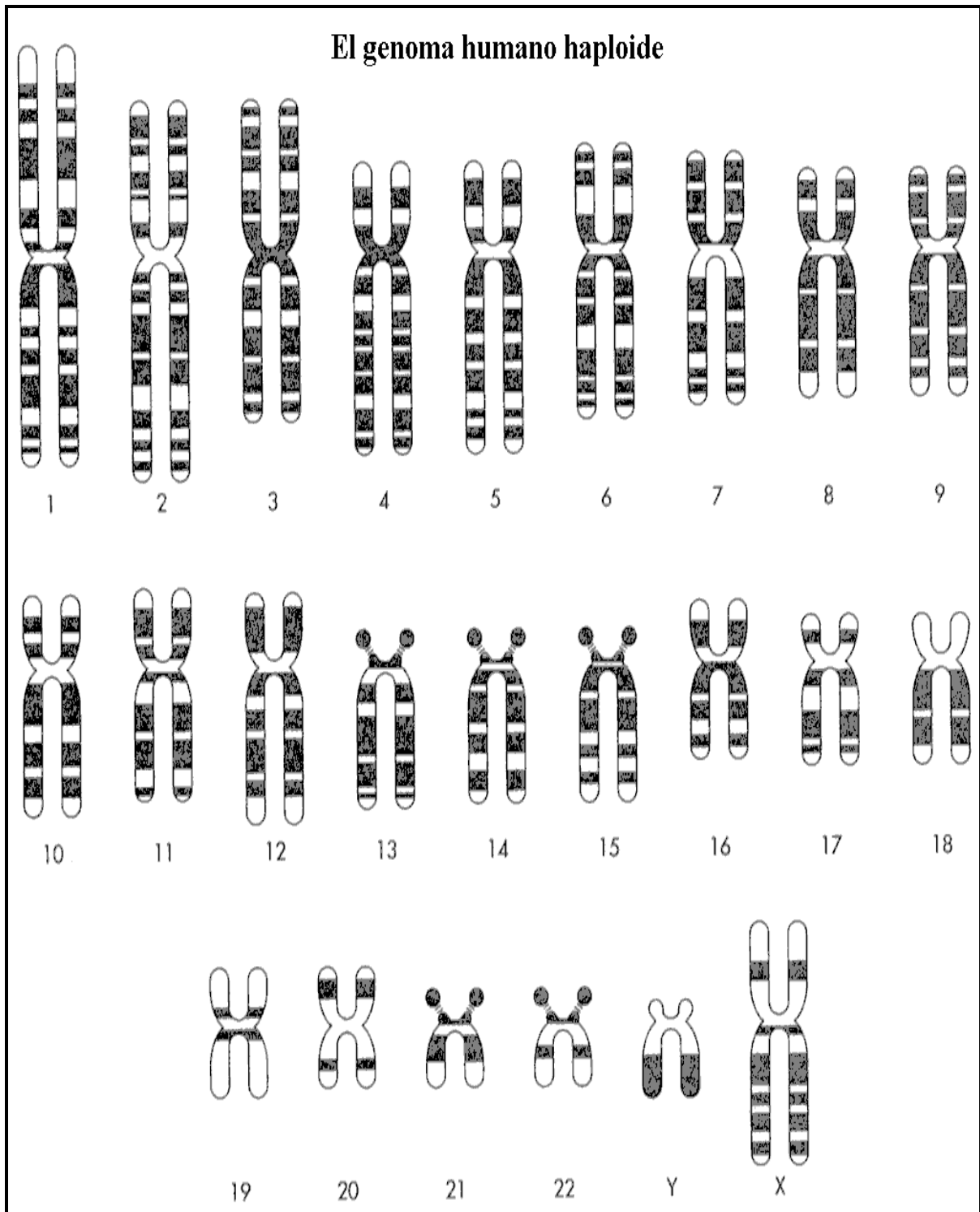


Figura 1

Representación esquemática de un cromosoma de cada uno de los 23 pares que posee el ser humano, mostrando los patrones de bandas característicos de cada uno cuando son teñidos con Giemsa. Este método permite identificar traslocaciones, deleciones y otras anomalías estructurales. El genoma haploide forma unas 400 bandas, con un tamaño medio de $7,5 \times 10^6$ pb (equivalente al doble del tamaño de todo el genoma de *E. coli*, por ejemplo).

Se averiguó que todas las células somáticas (cualquier célula distinta a los gametos) de un organismo de reproducción sexual tiene el mismo número de cromosomas (número *diploide*), mientras que todos sus gametos tienen la mitad de cromosomas (número *haploide*). Se supo además que el número haploide de cromosomas es constante entre los miembros de la misma especie pero varía entre las diferentes especies¹⁵. Aunque los cromosomas de una célula particular experimentan variaciones morfológicas durante la metafase, esas variaciones permanecen constantes en todas las células de todos los miembros de una especie concreta (cualquier alteración en este proceso sabemos ahora que puede estar relacionada con algunas enfermedades de base genética).

7. La Genética a partir de Mendel

7.1. Los descubrimientos de Mendel

El descubrimiento de la base biológica de la reproducción sexual en las plantas hacia 1694 y los estudios sistemáticos sobre hibridación y selección artificial de plantas facilitaron considerablemente los descubrimientos del monje agustino Gregor Johann Mendel (Austria, 1822-1884) y del naturalista británico Charles Darwin a finales del siglo XIX.

En las investigaciones realizadas anteriormente para esclarecer las leyes que rigen la distribución de los caracteres entre los descendientes de un cruzamiento inicial, Mendel observó que no se había prestado mucha atención a «la determinación del número de formas diferentes que pueden aparecer en la descendencia de los híbridos ni a la clasificación exacta de formas en sus respectivas generaciones, ni tampoco al cálculo de sus relaciones estadísticas»¹⁶. La estrategia metodológica mendeliana consistió en efectuar cruzamientos controlados, agrupar la descendencia en diferentes clases, contar estas clases y contar el número de individuos que pertenecían a cada clase. Eligió el guisante (*Pisum sativum*) como material de experimentación porque es una planta con autofecundación, en la que la fecundación cruzada sólo puede producirse artificialmente, y porque de ella se conocen muchas razas puras de diferente color, forma, etc. De treinta y cuatro variedades seleccionó veintidós, y las cultivó

¹⁵ Las células somáticas de *Homo sapiens* contienen 46 cromosomas; las de *Drosophila melanogaster* (la mosca de la fruta) 8 cromosomas; las de *Pisum sativum* (guisante de jardín), 14; y las de *Mus musculus*, el ratón doméstico, 40 cromosomas. Sus gametos respectivos contienen la mitad.

¹⁶ Cf. D. MICHIE, «El gen», en G.H. HAGGIS, D. MICHIE, A.R. MUIR, K.B. ROBERTS, P.M.B. WALKER (comps.), *Introducción a la biología molecular*, Alhambra, Madrid, 1969: 271.

independientemente durante dos años para comprobar que se trataba de razas puras (diferenciadas por sus cotiledones, el tegumento de la semilla, la vaina, las flores y el tallo).

Mendel efectuó una polinización cruzada de dos líneas puras de guisantes, una con vainas verdes y otra con vainas amarillas. La descendencia resultante (los híbridos de la primera generación) sólo muestra vainas verdes. Es decir, todos los miembros de la primera generación exhiben el mismo fenotipo. Esto planteaba la cuestión de si la capacidad para producir el rasgo amarillo había desaparecido por completo o estaba presente pero temporalmente suprimida en esta primera generación de híbridos. Para aclararlo, Mendel auto-fecundó los híbridos y pudo observar cómo el fenotipo «vaina amarilla» reaparecía en la segunda generación. Contando el número de plantas con este fenotipo, halló que la relación entre plantas de vaina verde y las de vaina amarilla era 3:1.

Para comprobar si los miembros de la segunda generación tenían la capacidad de originar descendencia con fenotipos que ellas mismas no presentaban, las autofecundó de nuevo. Comprobó que todos los ejemplares con vaina amarilla se comportaban como plantas de raza pura en relación al color amarillo: únicamente producían descendencia con vainas amarillas. Sin embargo, sólo un tercio de los ejemplares con vaina verde en la segunda generación funcionaban como plantas de raza pura en relación con el color verde, mientras que los dos tercios restantes se comportaban como híbridos de la primera generación: producían plantas con vainas verdes y amarillas en la proporción 3:1. Esto significaba, en pocas palabras, que la razón en la segunda generación podía ser descrita más exactamente como 1 verde puro, 2 verdes híbridos (amarillos y verdes) y 1 amarillo puro (1:2:1). Para explicar estas regularidades matemáticas Mendel tuvo que bosquejar un modelo teórico de la herencia¹⁷.

Según sus observaciones, los rasgos hereditarios no se mezclaban entre sí cuando se transmitían de padres a hijos, sino que parecían transmitirse como si fuesen llevados por «partículas» hereditarias discretas (factores genéticos indivisibles [Merkmale] llevados por las células reproductivas masculinas y femeninas, capaces de preservar su identidad a pesar de mezclarse y formar nuevas combinaciones en las nuevas generaciones). A estos «elementos» o hipotéticas unidades mendelianas de la herencia no se les llamó «gen»/«genes» entre la comunidad científica hasta 1909.

Un cuidadoso seguimiento de las sucesivas generaciones permitió a Mendel descubrir algunos patrones estadísticos en la herencia de gran interés. En primer lugar,

¹⁷ El modelo y los resultados experimentales aparecieron en G.J. MENDEL, «Versuche über Pflanzenhybriden», *Verhandlungen des Naturforschenden Vereines*, vol. 4, Brunn, 1865. Una versión inglesa de la publicación apareció en E.W. SINNOT, L.C. DUNN, T. DOBZHANSKY, *Principles of Genetics*. McGraw-Hill, Nueva York, 1950.

observó que ciertos factores hereditarios («genes») parecían ejercer una influencia más fuerte y decisiva (*dominante*) que otros en la apariencia exterior de las plantas. Puesto que cada planta contiene una dotación doble de genes (una por cada progenitor), tendrá dos posibles genes alternativos o *alelos*, responsables cada uno de los rasgos observados por Mendel. Cuando los dos genes son similares, la planta es *homocigota*; si no lo son, *heterocigota*¹⁸.

Una planta homocigota con vainas de semillas redondas originaba siempre una descendencia de semillas redondas, aunque se cruzase con plantas de semillas rugosas. Esto significaba que el factor responsable del aspecto físico (o fenotipo) «semilla redonda» era dominante sobre el más débil (recesivo), correspondiente al rasgo «semilla rugosa». Mendel advirtió también que cada factor hereditario («gen») parece distribuirse separadamente de su alelo compañero durante la formación de las células reproductivas. Esto le llevó a pensar que la mitad del esperma/polen o de los oocitos/oosferas producidos por cada organismo contiene un alelo y la otra mitad contiene el otro, y cada célula reproductiva almacena sólo un alelo de cada par. Observó que la separación de cada par de alelos durante la formación de las células reproductivas tenía lugar independientemente de la de cada par restante. Según esto, cada célula del oocito/oosfera o del esperma tenían un 50% de posibilidades de heredar uno u otro alelo en cada conjunto de genes que se transmitían del modo estudiado¹⁹.

7.2. Las leyes de Mendel

Mendel formuló unas reglas estadísticas de extraordinaria sencillez para describir el patrón que sigue la transmisión de rasgos fenotípicos en plantas de guisante, pero aplicables a todos los organismos de reproducción sexual (con algunas excepciones). Resulta llamativo que Mendel dedujera su teoría antes de que los cromosomas fuesen identificados como los candidatos más probables a ser portadores de la información genética y sin saber que el número de cromosomas se reduce a la mitad durante la formación de los gametos. Esto explica ciertas imprecisiones en su

¹⁸ Del griego *homo* = el mismo; *zigo* = unión; *hetero* = diferente.

¹⁹ Cf. SUZUKI y KNUDTSON, *o.c.*, pp. 34-36.

terminología²⁰. Pero su modelo explicativo de la herencia se comprende perfectamente desde cuatro postulados sencillos (usando términos recientes más precisos):

1. Cada planta contiene un par de genes por cada rasgo; el genotipo de cada rasgo viene especificado por un par de genes.

2. Durante la formación de los gametos, el par de genes relacionados con un rasgo se divide igualmente, de modo que los genes en el par se reparten en los gametos, recibiendo cada gameto sólo un miembro del par y con la misma oportunidad de recibir uno u otro miembro del par (ley de la división por igual, o segregación igualitaria).

3. Un gen tiene dos formas, o alelos (A, a). Sólo las plantas con el genotipo aa (homocigotas) muestran el genotipo recesivo. Una planta con el genotipo AA (homocigota para A) o el genotipo Aa (heterocigota) muestra el fenotipo dominante.

4. Durante la formación de los gametos, la división del par de genes para un rasgo es independiente de la segregación de los otros pares de genes. Por tanto, una planta heterocigota para dos rasgos ($AaBb$) produce gametos AB, Ab, aB y ab con idéntica probabilidad (ley de la distribución independiente). Esta ley sólo se mantiene si los genes para los diferentes rasgos se hallan en diferentes pares de cromosomas homólogos.

Según este modelo teórico de la herencia y las leyes enunciadas, una oosfera fecundada de guisante contiene uno de estos tres pares posibles de alelos: AA (sería una línea pura para el color verde), aa (sería una línea pura en relación con el color amarillo) y Aa ó aA (que daría ejemplares con fenotipo verde procedente del heterocigoto mediante autofecundación). El genotipo AA sería homocigoto dominante, aa sería homocigoto recesivo, y Aa ó aA sería heterocigoto.

Estas leyes pueden ser aplicadas de dos maneras. Si conocemos el genotipo de ambos progenitores, podemos predecir la probabilidad del genotipo que tendrá su descendencia futura. A la inversa, si observamos en la descendencia las proporciones aproximadas de fenotipos predichos por las leyes de Mendel, podemos entonces inferir el genotipo de los progenitores.

²⁰ Por ejemplo, no distinguir entre la forma de un rasgo y las unidades de la herencia cuyas acciones determinan el rasgo. Esta distinción la haría el botánico danés Wilhelm Ludwig Johannsen (1857-1927) en 1909, casi una década después, cuando acuñó los términos «gen» para las unidades particulares de la herencia, «genotipo» para los genes cuyas acciones determinan un rasgo y «fenotipo» para la forma del rasgo determinado por el genotipo, en su libro *Elemente der Exakten Erblichkeitslehre* (G. Fischer, Jena, 1909).

7.3. Experimentos ulteriores

Mendel prosiguió sus investigaciones estudiando la coheredabilidad de dos rasgos, color del guisante (especificado por los alelos dominante y recesivo P y p , respectivamente) y color de las flores (F y f , respectivamente). Primero obtuvo dos líneas puras, una con semilla de color verde y flor violeta (genotipo $PPFF$) y otra con guisante amarillo y flor blanca (genotipo $ppff$). Cruzó las dos clases, obteniendo así dihíbridos, cada uno heterocigoto para ambos rasgos. Y autofecundó esta primera generación para producir una segunda generación dihíbrida. Todos los ejemplares de la primera generación mostraban el fenotipo dominante: guisantes verdes y flores violetas. Los miembros de la segunda mostraban cuatro fenotipos compuestos, con una razón 9 (guisantes verdes, flores violetas):3 (guisantes verdes, flores blancas):3 (guisantes amarillos, flores violetas):1 (guisantes amarillos, flores blancas) [9:3:3:1]. La razón entre ejemplares con semilla verde/amarilla seguía siendo la misma que en el primer experimento (3:1). Y la razón 9:3:3:1 no es sino una combinación multiplicativa de las dos razones 3:1.

Se confirmaba, una vez más, que los fenotipos para los dos rasgos son heredados independientemente, es decir: la probabilidad de cada composición fenotípica es el producto de las probabilidades de los dos fenotipos individuales (para cada rasgo particular) que intervienen.

7.4. Algunas observaciones sobre el modelo mendeliano

Mendel quedó convencido, por sus experimentos, de la existencia de dos alelos para cada rasgo, uno dominante y otro recesivo. Pero hoy sabemos que no todos los alelos de un gen muestran una relación dominante-recesivo. A veces el emparejamiento de diferentes alelos lleva a una combinación y mezcla de rasgos (alelos de flores blancas combinados con alelos de flores rojas pueden originar ejemplares con flores de color rosa). Otras veces se produce una exhibición simultánea de ambos fenotipos: el emparejamiento de los alelos humanos que especifican los tipos sanguíneos A y B, caracterizados por la presencia de antígenos A y B, respectivamente, sobre la superficie de los glóbulos rojos, produce el tipo de sangre AB, caracterizado por la presencia de los dos antígenos²¹.

El cuarto postulado de Mendel (la distribución independiente de los alelos) tiene su base física en la distribución independiente de los diversos pares de cromosomas

²¹ Cf. COOPER, o.c., 1994: 20.

homólogos durante la meiosis²². Por tanto, sólo es aplicable si los pares de alelos para los dos rasgos están situados en diferentes pares de cromosomas homólogos. Esto es así hasta el punto de que las desviaciones en las predicciones de Mendel sobre la coheredabilidad de dos rasgos son consideradas una evidencia de que los dos rasgos están especificados por pares de alelos que residen en el mismo par de cromosomas homólogos.

El modelo teórico mendeliano y sus postulados son aplicables tanto a plantas de guisante como a humanos. Pero es sumamente improbable que él o cualquier otro investigador hubiesen elaborado un modelo semejante a partir de datos obtenidos sólo en humanos. Lo inapropiado de llevar a cabo con humanos experimentos de reproducción controlada, el bajo número de ejemplares obtenidos en cada nueva generación y el lapso de tiempo necesario para acumular datos dificultaría mucho análisis como los realizados por Mendel. A esto se añade que muchos rasgos humanos son especificados no por un gen único, sino por muchos pares de alelos, con lo cual el campo de rasgos humanos predecibles desde la genética mendeliana se reduce extraordinariamente.

Este modelo únicamente puede aplicarse directamente a rasgos humanos determinados por un solo par de alelos. A estos rasgos se les llama mendelianos precisamente porque son heredados con arreglo a las leyes de Mendel. Se trata, en la mayoría de los casos, de alteraciones o enfermedades graves en ocasiones y leves en otras, causadas por la presencia de un alelo defectuoso. Para calcular la probabilidad de que la descendencia herede la enfermedad es preciso conocer el genotipo paterno/materno y el de la descendencia. La información sobre si el alelo defectuoso es dominante o recesivo puede obtenerse a menudo por el patrón de heredabilidad observado en otras familias. Se conocen más de tres mil enfermedades o alteraciones humanas mendelianas. Por consiguiente, una contribución importante del PGH sería proporcionar las herramientas necesarias para identificar los defectos en los alelos que las provocan.

Unas pocas reglas estadísticas de enorme simplicidad, formuladas por Mendel para describir el patrón que sigue la transmisión de unos cuantos rasgos físicos visibles

²² *Meiosis* es el proceso de división celular que produce los gametos (óvulos y esperma en humanos). La meiosis sólo se produce en las células germinales, que contienen una serie haploide de cromosomas (una serie compuesta de un miembro de cada n pares de cromosomas homólogos que posee la célula germinal diploide). El paso del estadio diploide al haploide se produce por dos divisiones sucesivas del material nuclear. En cada división, como en la meiosis, los movimientos de los cromosomas son dirigidos por microtúbulos que irradian desde los dos centrosomas. Las distintas fases son: premeiótica, miótica (profase I, prometafase I, metafase I, anafase I, telofase I, profase II, prometafase II, metafase II, anafase II y telofase II) y fase postmeiótica. De cada meiosis resultan normalmente cuatro gametos. Pero la meiosis de un *oogonium* (oocito) produce normalmente un óvulo porque cada división del material extranuclear origina sólo una célula capaz de sobrevivir, la que recibe la mayor parte del material extranuclear.

en plantas de guisante, fueron el inicio de una transformación verdaderamente revolucionaria en genética. Gracias a ellas, los científicos ya podían cuantificar los patrones naturales de la herencia y explorar la conducta de los genes en los organismos vivos, hasta entonces oculta, siguiendo su manifestación en rasgos heredables concretos. Las posibilidades de control sobre el «destino genético» de plantas agrícolas y animales domésticos se ampliaron notablemente. Mendel aportó también nuevas claves para investigar los mecanismos celulares subyacentes, por ejemplo, la distribución de los cromosomas durante la división celular, considerados más tarde responsables de los patrones estadísticos que Mendel observó.

Aunque los experimentos de Mendel (auténtico modelo de elegancia científica en un diseño experimental) fueron publicados en 1866, sus trabajos pasaron inadvertidos hasta 1900, 14 años después de su muerte, cuando fueron «descubiertos» de forma independiente por tres investigadores: De Vries, Correns y Tschermak.

8. El impacto cultural de las nuevas ideas sobre la herencia

Las aportaciones de Mendel llegarían a conmover los sistemas de creencias y fenómenos culturales asociados que sustentaban las concepciones anteriores sobre la herencia. Esto tiene poco de novedoso, pues prácticamente todas las sociedades humanas han conocido intentos de aplicar sus conocimientos sobre la herencia a la especie humana. Parece inevitable que los padres hagan lo posible para asegurarse una descendencia saludable, con las características socialmente más apreciadas. En sociedades donde las creencias sobre la herencia las suministran los mitos y las creencias religiosas, es frecuente el recurso a ritos y procedimientos supersticiosos destinados a controlar favorablemente las fuerzas naturales responsables del sexo o de enfermedades y otras características hereditarias²³.

Aunque no por influencia de Mendel, otros científicos destacados intentaron aplicar de manera rigurosa sus conocimientos con el fin de mejorar las cualidades hereditarias de la humanidad. Uno de los más eminentes fue Francis Galton, quien en 1883 propuso a la comunidad científica una nueva disciplina, la *eugenesia*, definida por él como «la ciencia de mejorar la condición humana a través de apareamientos juiciosos... para proporcionar a las razas o los tipos de sangre más adecuados una mayor probabilidad de prevalecer sobre los menos adecuados»²⁴. La eugenesia se ocuparía de estudiar los factores bajo control social que pueden mejorar o perjudicar

²³ Cf. SUZUKI y KNUDTSON, o.c., pp. 36-37.

²⁴ Cf. F. GALTON, *Inquires into human faculty and its development*. McMillan, London 1893. Otras obras suyas: *Hereditary talent and characters* (1865) y *Hereditary genics* (1866).

las cualidades raciales de las generaciones humanas futuras, desde el punto de vista físico o mental. Galton partía de una observación: las personas que sobresalen por su talento o capacidad en una población tienen bastantes parientes de características sobresalientes. Su propuesta consistía en limitar la reproducción de los enfermos, los débiles mentales y los criminales (**eugenesia negativa**). Por el contrario, los hombres y mujeres mejor dotados deberían ser apoyados para que procrearan libremente (**eugenesia positiva**).

Como hizo Mendel, Galton usó técnicas matemáticas novedosas para buscar evidencia estadística en la que apoyar su creencia de que no sólo las características físicas, sino también la inteligencia, la laboriosidad, el talento artístico y otros rasgos se heredaban biológicamente. Su teoría del «genio hereditario» sugería que las divisiones de clase en la sociedad británica estaban enraizadas en diferencias hereditarias e innatas de los individuos, más que en diferencias de privilegios, *status* económico y poder social.

Las ideas de Galton, junto a los logros de la genética a partir de Mendel, proporcionarían el fundamento a las más diversas especulaciones eugenésicas posteriores y servirían de aval a políticas sociales discriminatorias, como veremos más adelante.

No sería justo olvidar aquí otra de las grandes contribuciones de finales del siglo XIX, decisiva también para el lanzamiento de la genética. El último tercio de siglo estuvo marcado por la creciente aceptación de la teoría de la evolución, según la cual los organismos existentes surgieron por transformaciones sucesivas en las primeras formas de vida que poblaron el planeta. Progresivamente se fue desvaneciendo la creencia en la invariabilidad de las especies, para dejar paso a la idea de que continuamente surgieron y están surgiendo especies nuevas.

La **teoría de la evolución** basada en la selección natural fue formulada independientemente por Charles Robert Darwin (1809-1882) y Alfred Russell Wallace (1823-1913). Vio la luz primero en una breve publicación conjunta (1858) y, con más detalle, en el libro clásico de Darwin, *On the Origin of the Species*²⁵. Observaciones muy parecidas a las de Mendel condujeron a Darwin al desarrollo de su teoría. En primer lugar, los descendientes guardan un parecido muy relativo con sus progenitores. La reproducción selectiva, por otra parte, puede producir plantas y animales muy diferentes de sus linajes ancestrales. En su *experimento mental* (*Gedankenexperiment*), Darwin imaginó que este mismo proceso de selección artificialmente producido durante

²⁵ Cf. Ch.R. DARWIN, *On the Origin of Species*, London, 1859¹; London, 1872² (reimpr.: World's Classics Edition, London, 1956). Una edición en castellano: *El origen de las especies*. Trad. cast. de J. Pérez Marco, Bruguera, Barcelona, 1976.

siglos por los seres humanos podía haber sido llevado a cabo por la naturaleza durante milenios, a partir de los primeros organismos vivos.

Pero la desconexión entre los trabajos de Mendel y las investigaciones de Darwin anclaron a este último en teorías hereditarias anticuadas, como la *pangénesis* (cf. p. 14) y la idea de que las características de la descendencia son el resultado de una fusión de características parentales²⁶. Su primo Galton, el eugenista, intentó inútilmente convencerle de la inconsistencia de sus teorías hereditarias, presentando como alternativa una teoría de la herencia individualizada con intuiciones muy similares a las unidades discretas de Mendel, aunque desconocía por completo sus investigaciones. Tanto Galton como Mendel emplearon como herramientas de trabajo la estadística matemática y el cálculo de probabilidades. Se considera a Galton el fundador de la moderna teoría bioestadística, imprescindible para el desarrollo de la genética moderna.

Puede decirse, por tanto, que las contribuciones por separado de los biólogos celulares, de Mendel, Darwin, Wallace y Galton sentaron las bases de la genética moderna. Mendel sí tuvo alguna influencia de los descubrimientos hechos por los biólogos celulares y los evolucionistas, pero ninguno de estos se benefició de los trabajos de Mendel que, con toda seguridad, hubieran hecho progresar notablemente sus investigaciones²⁷.

9. Nacimiento y desarrollo de la genética clásica

La combinación entre la teoría mendeliana de la herencia y los descubrimientos de la biología celular sobre los cromosomas a comienzos de siglo marcan el comienzo de la genética como disciplina independiente. Walter Stanborough Sutton (1877-1916) y Boveri descubrieron por separado, en 1902, los paralelismos existentes entre los

²⁶ Para comprender esta posición de Darwin es preciso recordar que en su época prevalecía todavía la «mezcla de líquidos» como explicación de la transmisión hereditaria. Según la teoría, los factores transmitidos por los padres se combinan en la descendencia del mismo modo que la pintura negra se combina con la blanca para dar gris, por ejemplo. Una vez fusionados los factores paternos y maternos, era prácticamente imposible observar en la descendencia rasgos «puros», propios únicamente del linaje paterno o del materno. Darwin admitía esta teoría en parte, pues prestó mucha atención a hechos que la contradicen. El fenómeno del «salto atrás» o atavismo era una excepción para describir aquellos casos en los que individuos de una generación muestran rasgos pertenecientes a la generación de los abuelos o a otra anterior, sin manifestación alguna en la generación parental. Este fenómeno era mucho más fácil de explicar por la «teoría de las bolas»: los factores hereditarios se transmiten como bolas independientes de diversos colores, algunas de las cuales permanecen latentes en una o varias generaciones pero pueden volver a manifestarse en las siguientes. Las bolas «no se manchan entre sí»; cada una conserva sus características propias. Las investigaciones de Mendel apoyarían una teoría de «mezcla de partículas independientes», no de fluidos. Cf. D. MICHIE, «El gen», en G.H. HAGGIS *et al.*, *Introducción a la biología molecular*, Alhambra, Madrid, 1969: 268-269.

²⁷ COOPER, *o.c.*, 1994: 25 y 28.

cromosomas) objetos físicos reales, ya descritos) y los genes) hasta entonces meros constructos teóricos): ambos se presentaban en pares, su separación se producía de un modo similar durante la formación de los gametos y de nuevo se volvían a emparejar tras la fertilización. Sutton y Boveri sugirieron que cada miembro de un par de alelos se halla situado en un miembro u otro del par de cromosomas homólogos. Nació así la teoría cromosómica de la herencia.

9.1. Contribuciones de Morgan y sus discípulos a la teoría cromosómica de la herencia

La «genética clásica» se ocupa de fenómenos y aspectos de la genética que pueden ser estudiados sin referencia a los detalles moleculares de los genes. Las primeras contribuciones importantes en genética clásica las debemos al estadounidense Thomas Hunt Morgan (1866-1945) y a sus discípulos Calvin Blackman Bridges (1889-1938), Hermann Joseph Müller (1890-1967) y Alfred Henry Sturtevant (1891-1970).

El objetivo inicial de Morgan era determinar si los cambios que dan lugar a una nueva especie se producen brusca o gradualmente. Centró sus trabajos en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, por su rápida maduración sexual, abundante descendencia y bajo coste de mantenimiento en laboratorio. En 1910 descubrió un ejemplar único, una mosca macho con ojos blancos, entre miles de ejemplares con ojos rojos. Esto confirmaba la validez de la teoría cromosómica de la herencia y arrojaba nueva luz sobre aspectos poco conocidos de la meiosis. Observando el color de los ojos en los descendientes de una serie de cruzamientos controlados entre machos con ojos blancos (mutantes²⁸) y hembras con ojos rojos (el tipo «natural» o «silvestre»), Morgan propuso que los alelos para el color rojo o blanco de los ojos en *D. melanogaster* se hallaban en su cromosoma X. Toda la progenie tuvo ojos rojos, lo cual indicaba que el alelo para este color era dominante. Cruzando la descendencia halló, en la misma proporción predicha por las leyes de Mendel, tres cuartos de los individuos de la segunda generación con ojos rojos y un cuarto con ojos blancos. Pero la proporción de machos y hembras era muy diferente entre los individuos de ojos rojos y los de ojos blancos, en contra de lo postulado por la ley de segregación independiente de los caracteres, según la cual la distribución de los cromosomas sexuales tendría que ser independiente de la distribución de los alelos para el color rojo o blanco de los ojos.

²⁸ Se consideran «mutantes» a los individuos de una especie que muestran un fenotipo diferente del fenotipo «silvestre» que presentan la mayoría de los individuos de esa especie. La existencia de un gen se infiere normalmente del conocimiento de un ejemplar mutante.

Sucedió que dos tercios de las moscas de segunda generación con ojos rojos fueron hembras y todas las moscas de ojos blancos eran machos. Morgan siguió cruzando machos de ojos rojos con hembras de ojos blancos. La mitad de la descendencia resultante eran hembras con ojos rojos y la otra mitad eran machos con ojos blancos, aunque según Mendel toda la progenie debería tener ojos rojos, como en la primera generación. Para explicar estas desviaciones de las predicciones mendelianas Morgan propuso que los alelos para el color rojo y blanco de los ojos estaban ligados al cromosoma X, es decir, se hallaban situados en los cromosomas X²⁹.

La confirmación directa de la teoría cromosómica de la herencia la aportó su discípulo Calvin B. Bridges. Repitió a gran escala los cruzamientos de Morgan y comprobó que los alelos para el color de los ojos residen en el cromosoma X. Pero el alto número de cruces efectuados mostraron un fenómeno insólito: una fracción muy pequeña de la progenie (1/2.000, aproximadamente) eran hembras de ojos blancos o machos estériles de ojos rojos. La observación microscópica directa de los cromosomas de estos raros ejemplares descubrió la presencia de un número anómalo de cromosomas sexuales: las hembras de ojos blancos poseían dos cromosomas X y un cromosoma Y, y los machos estériles de ojos rojos sólo tenían un único cromosoma X. Era obvio que el alelo para el color rojo residía en el único cromosoma X del macho estéril con ojos rojos y que los dos alelos para el color blanco residían en el par de cromosomas X homólogos que tenían las hembras con ojos blancos. Esta combinación de datos citológicos, genotípicos y fenotípicos confirmó directamente la teoría cromosómica de la herencia³⁰.

9.2. Los fenómenos de no-disyunción cromosómica y entrecruzamiento (*crossing-over*)

Bridges tuvo que dar alguna razón del número anormal de cromosomas sexuales en los ejemplares atípicos. Propuso que durante la meiosis se producen fallos ocasionales en la división de los cromosomas X homólogos de las moscas de la fruta hembras. De estas no-disyunciones durante la meiosis pueden surgir dos tipos de huevos/óvulos con la misma probabilidad: unos con dos cromosomas X y otros sin ninguno. Al ser fertilizados por los dos tipos posibles de esperma que produce un macho, pueden originar cuatro tipos de huevos fecundados: 1^a) XX (maternos) X

²⁹ Cf. COOPER, o.c., pp. 28-29.

³⁰ Y también que el cromosoma Y en *D. melanogaster* era responsable de la fertilidad, más que de la masculinidad. Cf. COOPER, o.c., p. 30; JAHN *et al.*, o.c., p. 418-432; y BROCK, o.c., p. 13-14.

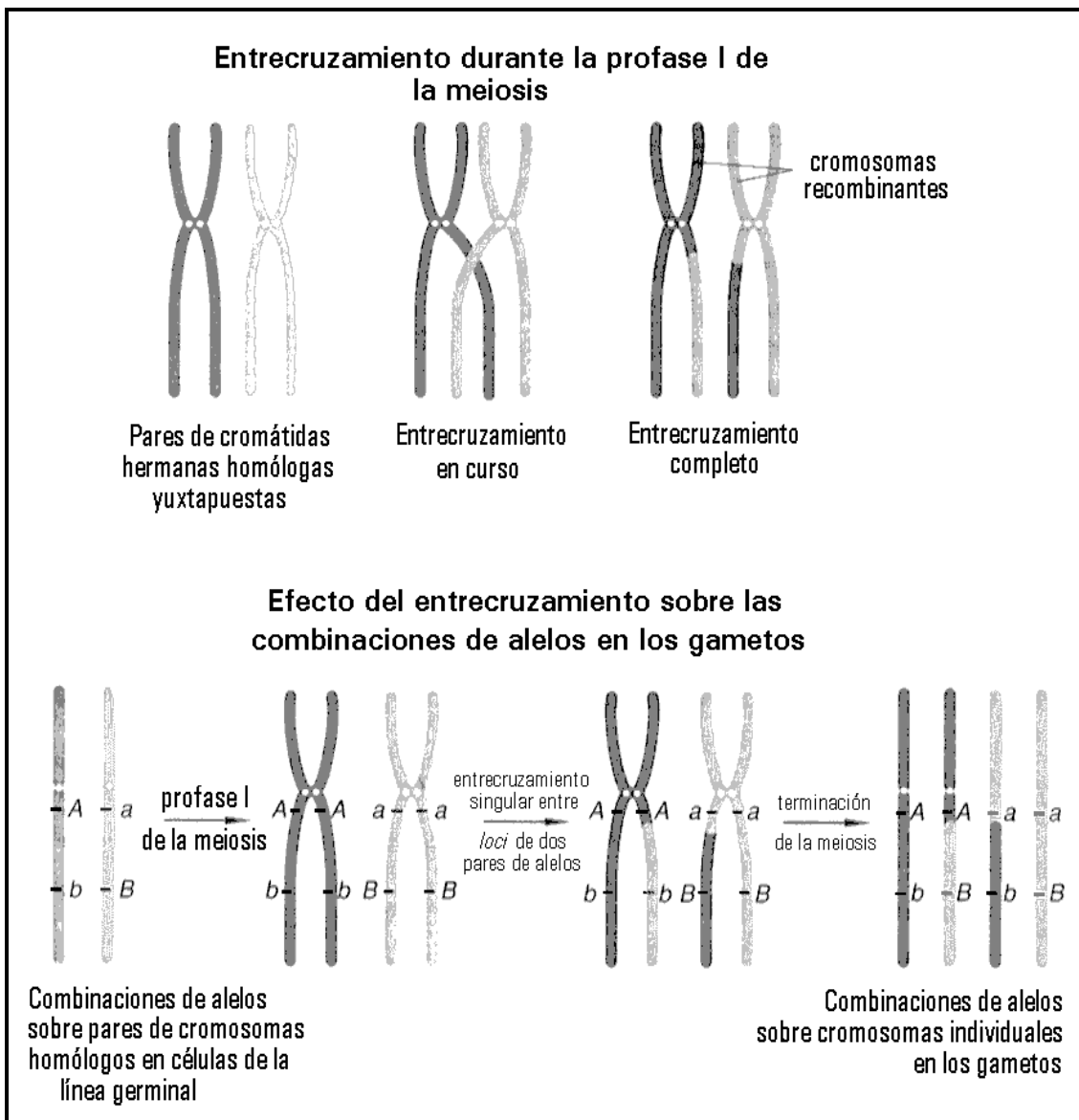


Figura 2
Entrecruzamiento en profase I de la meiosis

paterno; 2^a) XX (maternos) Y; 3^a) X paterno; 4^a) Y. Bridges asoció sus ejemplares atípicos con la 2^a) y la 3^a). Atribuyó la ausencia de ejemplares con las combinaciones 1^a) o 4^a) a una sobredosis letal de cromosomas X y a una carencia letal de cromosomas X, respectivamente³¹. Hoy sabemos que la no-disyunción durante la meiosis es infrecuente pero importante desde el punto de vista médico³².

Este extraño fenómeno de la no-disyunción se hizo evidente antes de conocer

³¹ Cf. COOPER, *ibid.*, p. 30.

³² El síndrome de Down, por ejemplo, está causado por la no-disyunción del cromosoma 21.

otro mucho más frecuente durante la meiosis, el entrecruzamiento³³. Tal y como propuso Morgan, el entrecruzamiento produce un intercambio entre dos cromosomas homólogos de algunas regiones cromosómicas³⁴. Dado que los cromosomas homólogos difieren algo en su composición química, el resultado de un entrecruzamiento son dos cromosomas «recombinantes» (pero todavía homólogos) diferentes de los que teníamos antes de la recombinación. Si las regiones cromosómicas intercambiadas contenían diferentes alelos de dos genes, los cromosomas recombinantes contienen combinaciones nuevas y distintas de esos alelos (cf. ilustración 2, “Entrecruzamiento durante la profase I”). El entrecruzamiento incrementa la diversidad genética entre los organismos de reproducción sexual, igual que la distribución independiente; pero origina, además, nuevos cromosomas y combinaciones nuevas de alelos.

El entrecruzamiento puede producirse en cualquier punto de un cromosoma. Por eso cuanto más separados estén dos genes en el mismo cromosoma mayor es la probabilidad de que se produzca entrecruzamiento en el espacio intermedio. Dos genes que se hallen en los extremos opuestos de un cromosoma largo tienen una elevada probabilidad de recombinación, hasta el punto de que sus respectivos alelos se transmiten a la descendencia casi de forma independiente uno de otro, como si estuviesen localizados en cromosomas distintos³⁵. Por el contrario, dos *loci* (locus es la posición que ocupa un gen (alelo) en un cromosoma) próximos en un mismo cromosoma se dice que están *ligados*, de manera que es muy probable que la descendencia herede la misma combinación de alelos presente en el cromosoma parental.

³³ La no-disyunción se produce una vez por cada cien mil meiosis en humanos, mientras que el entrecruzamiento ocurre unas treinta y tres veces por cada meiosis humana, a un promedio superior a una vez por cada par de cromosomas homólogos. [El término inglés *crossing over* puede traducirse al castellano por «entrecruzamiento» o «sobrecruzamiento». En su base está el fenómeno molecular llamado «recombinación genética».]

³⁴ Durante la meiosis, cuando los cromosomas homólogos se reúnen en parejas, es frecuente que se formen puentes entre regiones correspondientes de ambos. Estos puentes o *quiasmas* a lo largo de los cromosomas son regiones en las que los dos cromosomas se rompen por puntos idénticos y, seguidamente, se recomponen de forma que sus extremos distales se intercambian y pasan de un cromosoma homólogo al otro. Aunque en este proceso no se modifica la cantidad de material genético, sí se produce una recombinación del material genético.

³⁵ J.L. GOLDSTEIN y M.S. BROWN, «Aspectos genéticos de la enfermedad», en WILSON, BRAUNWALD, ISSELBACHER *et al.* (eds.), [Harrison] *Principios de medicina interna*. Interamericana/McGraw-Hill, México, vol. I, 1991¹²: 26-27.

9.3. Primeros mapas de ligamiento genético

El fenómeno del entrecruzamiento permitió desarrollar un método para determinar la distancia entre dos genes (entre dos pares de alelos) situados en el mismo par de cromosomas homólogos. Este método, llamado *análisis clásico por ligamiento genético*, tiene poco de sencillo. Exige comprobar primero que los dos pares de alelos están ligados, teniendo en cuenta desviaciones de las predicciones de Mendel en la coheredabilidad de los rasgos especificados por el par de alelos. A continuación es preciso calcular en qué proporción el entrecruzamiento durante la meiosis origina combinaciones nuevas de alelos. Finalmente, la «fracción de recombinación» obtenida debe ser transformada en «distancia genética» entre los dos pares de alelos, definida como «la probabilidad de que ocurra un entrecruzamiento de los pares de alelos en cualquier lugar de la región cromosómica». Esta distancia se expresa en unidades llamadas inicialmente «morgan» y «centimorgan» (Cm) hoy³⁶. La distancia genética entre dos pares de alelos es proporcional a la distancia física entre los *loci* de los pares de alelos, puesto que el entrecruzamiento ocurre con la misma probabilidad en cualquier punto a lo largo del par de cromosomas.

A pesar de sus complicaciones y resultados a menudo insatisfactorios, este método ha sido el único disponible hasta no hace mucho para calcular la distancia física entre *loci* genéticos. Funciona bien cuando los cruces y emparejamientos del organismo en cuestión pueden ser controlados a voluntad. Pero sería mucho más difícil calcular la distancia genética entre los *loci* de dos pares de alelos humanos, por ejemplo, puesto que su reproducción no puede ser manipulada y pocas veces se conoce el genotipo y la distribución de alelos de los padres. Hoy sabemos además que las fracciones de recombinación no son, por lo general, proporcionales a la distancia física. No obstante, esto nos da una idea de la importancia que tuvo la localización exacta de genes en sus *loci* cromosómicos desde los inicios de la genética clásica³⁷.

Hacia 1910, Morgan reunió las primeras evidencias que probaban la existencia de entrecruzamiento y consiguió cuantificar las primeras fracciones de recombinación. El primer «mapa de ligamiento genético» lo construyó su discípulo A.H. Sturtevant en 1913. Mostraba la localización relativa de seis genes situados en el cromosoma X de *D. melanogaster* y sus separaciones respectivas.

³⁶ La relación entre fracción de recombinación y distancia genética es compleja; una fracción de recombinación es aproximadamente igual a su distancia genética correspondiente cuando la fracción de recombinación es $< 0,10$.

³⁷ Una buena ilustración gráfica y textual del fenómeno de entrecruzamiento durante la meiosis y del cálculo de distancias genéticas mediante el análisis clásico por ligamiento podemos encontrar en COOPER, o.c., pp. 32, 34-35.

9.4. Inducción artificial de mutaciones genéticas con rayos-X

Muchas de las investigaciones anteriores se hicieron con ejemplares fenotípicamente mutantes surgidos de forma natural, muy difíciles de conseguir (menos de 10 ejemplares por cada millón en la población natural de una especie son mutantes fenotípicamente apreciables). Otro discípulo de Morgan, Hermann J. Müller, mostró en 1927 que los rayos X inducen mutaciones hereditarias en moscas de la fruta. Pudo alterar, por ejemplo, los genes responsables de la forma de las alas, pelos del cuerpo y color de los ojos, obteniendo variantes que producían fenotipos extraños. Un año después, el genetista Lewis John Stadler (1896-1954) obtuvo nuevos alelos en cebada usando también rayos X. La disponibilidad de mutantes inducidos por rayos X aceleró el ritmo de los descubrimientos en genética y la obtención de mapas de ligamiento genético. Se comprobó que los genes no eran elementos inalterables, como Mendel había imaginado.

9.5. El nacimiento de la citogenética como disciplina independiente

La combinación de datos citológicos sobre los cromosomas con la información fenotípica y genotípica de un organismo constituía una poderosa herramienta de estudio. En 1930 la citogenética surgía como disciplina independiente. Uno de sus principales recursos era la capacidad de distinguir un par de cromosomas homólogos en metafase de otros. Esto se hacía normalmente atendiendo a su forma (localización del centrómero) y tamaño, lo cual no basta para descartar toda ambigüedad en la identificación. Pronto se descubrió que cada par de cromosomas homólogos en una célula en metafase muestra un patrón característico de bandas oscuras y claras cuando es teñido con un colorante apropiado³⁸. Dado que este patrón de bandas varía con la longitud de los cromosomas, puede ser usado también para identificar regiones diversas de los cromosomas. Las técnicas de tinción cromosómica permitieron descubrir la presencia ocasional de cromosomas aberrantes, en una frecuencia incrementada por la exposición a rayos X y a otros agentes mutágenos. Algunas de estas anomalías cromosómicas consistían en reordenaciones del material cromosómico y otras en traslocaciones (intercambio de regiones entre cromosomas no homólogos) e inversiones en la reorientación de una región cromosómica.

³⁸ Actualmente, cada cromosoma puede ser identificado por tinción específica de secuencias de ADN, por ejemplo, gracias a la afinidad de colorantes fluorescentes (como el hidrocloreuro de quinacrina) por ciertos segmentos cromosómicos que pueden ser vistos por microscopía de fluorescencia, o bien mediante colorantes especiales (Giemsa) y enzimas proteolíticas (tripsina). Todas estas técnicas generan unos patrones de bandas específicos para cada cromosoma.

Cualquier reordenación cromosómica puede provocar cambios en la dotación de genes presentes en un cromosoma o en sus localizaciones relativas. El gen o genes afectados por una alteración de este tipo pueden quedar así asignados a un locus dentro de la región cromosómica «reordenada». Por inexacta que parezca su localización, es mejor que una ignorancia total sobre el *locus*. Cuando se conoce el paradero de un gen sobre un cromosoma, esta referencia puede servir de «ancla» a un mapa de ligamiento genético en el cromosoma que incluya ese gen. Con esto sólo tenemos información sobre distancias entre genes dentro del cromosoma; cosa bien distinta es averiguar su localización exacta en el cromosoma.

10. El camino hacia la genética molecular

10.1. Nuevas ideas sobre el gen

Hasta 1940 la genética clásica tuvo como referente fundamental el concepto mendeliano de gen, entendido como unidad abstracta y discreta de la herencia biológica. No obstante, aparecieron numerosos modelos científicos sobre el gen de creciente complejidad. Morgan ya había descubierto en 1917 cambios físicos concretos en los cromosomas de *Drosophila* que parecían corresponder a la transmisión intergeneracional ordenada de «factores hereditarios» (genes) propuesta por Mendel. Aumentaban, pues, las evidencias indicadoras de que los genes se hallaban enroscados de un extremo a otro del cromosoma, en disposiciones lineales bien delimitadas, como las cuentas de un collar. Gradualmente, el gen fue considerado «un segmento concreto y específico de cromosoma en el núcleo de una célula»³⁹.

Margarita Vicedo y otros historiadores de la ciencia sostienen que la analogía de las «cuentas de collar» (*beads on strings*), utilizada para explicar el concepto de gen, fue desvirtuada hasta desfigurar por completo la situación. Vicedo afirma que *la concepción de los genes alrededor de 1920 era más compleja de lo que en ocasiones se presenta en muchos estudios históricos*⁴⁰. Recuerda que en la primera década de 1900 ya se conocían fenómenos como la *pleiotropía* (genes que afectan a varias características del fenotipo) y la *poligenia* (genes cuyos efectos actúan de forma conjunta en la formación de ciertos rasgos fenotípicos). Por otra parte, la escuela de

³⁹ Cf. SUZUKI y KNUDTSON, o.c., p. 38.

⁴⁰ Cf. M. VICEDO, «La evolución del concepto de gen como unidad atómica de la herencia». *Arbor*, CXLIV, 566, Feb. 1993: 42.

Morgan⁴¹ demostró experimentalmente que *no existe una relación biunívoca entre genes y rasgos fenotípicos*, y que *los genes no actúan aisladamente, sino combinando sus efectos para originar finalmente los rasgos fenotípicos*. Estos datos sugerían, ya en 1915, una visión del genotipo como conjunto cooperativo. Pero la analogía de las cuentas de collar continuaba siendo utilizada para subrayar dos rasgos de los genes, conforme al modelo de la teoría cromosómica: eran unidades *discretas* y *colineares* (igual que las cuentas son elementos individuales y organizadas linealmente)⁴².

Hacia 1940 nadie dudaba de la existencia de los genes, y gran parte de los genes conocidos había sido asignada a regiones muy concretas de cromosomas determinados. Pero persistía el concepto abstracto de gen⁴³. Se desconocía qué hacen y de qué están compuestos. Los progresos hacia nuevas definiciones fueron lentos y graduales. El genetista francés Lucien Claude Cuénot (1866-1951) propuso que las diferencias hereditarias en el color de la piel de ratón se debían a la acción de diversos genes. En 1909 el médico inglés A. Edward Garrod (1857-1936) mostró que la alcaptonuria es una enfermedad hereditaria provocada por la variante recesiva de un rasgo y propuso que el síntoma inconfundible de la enfermedad (orina más negra de lo habitual) se debía a la acumulación en la orina de un producto metabólico que normalmente era degradado con ayuda de cierta enzima (un enzima es una proteína que cataliza una reacción bioquímica)⁴⁴. Pero las propuestas de Cuénot y Garrod fueron vistas como meras especulaciones durante muchos años. Fue en 1941 cuando el genetista norteamericano George Wells Beadle (1903-1989) y el bioquímico Edward Lawrie Tatum (1909-1975) demostraron inequívocamente la conexión entre los genes de un organismo y los productos bioquímicos que puede sintetizar⁴⁵.

Beadle y Tatum expusieron el moho del pan *Neurospora crassa* a luz ultravioleta,

⁴¹ El propio Morgan, antes de que sus discípulos realizaran otras aportaciones decisivas sobre las propiedades del material genético, tenía ya una concepción bastante elaborada del «gen» (término que no utilizó hasta 1919), atribuyéndole las siguientes características: (i) Un gen podría tener más de un efecto (insectos portadores del gen responsable de los ojos blancos tenían, además, un crecimiento más lento y más problemas para sobrevivir); (ii) Los efectos de un gen pueden ser modificados por condiciones externas, aunque estas modificaciones no son transmitidas a las generaciones siguientes. El gen en sí mismo es estable; sólo varía el rasgo controlado por el gen. (iii) Caracteres fenotípicamente inapreciables podrían ser producto de genes diferentes. (iv) Al mismo tiempo, cada carácter era el producto de muchos genes. [Ya se conocían unos 50 genes implicados en alteraciones del color de los ojos, 15 en el color del cuerpo y 10 que afectaban a la longitud de las alas.] (v) La herencia no es una propiedad del organismo como un todo, sino más bien de los genes. (vi) Los genes del par cromosómico no saltan de un cromosoma a otro, sino que se intercambian cuando el cromosoma se «rompe» por algún punto durante la meiosis e intercambia sus extremos con otro homólogo. Por consiguiente, el entrecruzamiento afecta a grupos de genes ligados y es una consecuencia del comportamiento del cromosoma como un todo. Cf. T.H. MORGAN, *The Physical Basis of Heredity*. Lippincot, Philadelphia, 1919; BROCK, o.c., p. 15.

⁴² Cf. VICEDO, *ibid.*

⁴³ Cf. COOPER, o.c., p. 36.

⁴⁴ A.E. GARROD, *Inborn errors of metabolism*. H. Frowde, London, 1909.

⁴⁵ E.L. TATUM and G.W. BEADLE, «Biochemical genetics of *Neurospora*». *Annals of the Missouri Botanical Garden*, 32, 1945: 125-253.

y produjeron algunas esporas mutantes que sólo podían ser cultivadas en un medio de cultivo con un único nutriente adicional, (la vitamina B₆, por ejemplo). Llegaron a la conclusión de que los rayos X habían provocado una mutación en un gen que de alguna manera dirige la síntesis de una enzima implicada en la síntesis del nutriente. Ésta y otras evidencias llevaron al genetista y bioquímico norteamericano Norman Harold Horowitz (1915-) a proponer su famosa hipótesis «un gen-una enzima»⁴⁶. Nació así la genética molecular, como resultado de la fusión de dos campos: la Genética y la Bioquímica. Pero la hipótesis de Horowitz ha sufrido notables modificaciones: un gen dirige la síntesis de una proteína o, más precisamente, una cadena polipeptídica, puesto que algunas proteínas contienen más de una cadena polipeptídica⁴⁷.

10.2. La importancia de estudiar el material genético de organismos modelo

Numerosos experimentos como los de Beadle y Tatum mostraron la conveniencia e importancia de estudiar organismos simples para ampliar los conocimientos genéticos. De ahí que pronto se prestara atención a organismos incluso más simples, como las bacterias. La bacteria *Escherichia coli* ha sido, sin duda, el organismo más estudiado. En él centraron sus esfuerzos François Jacob (1920-), Joshua Lederberg (1925-), Jacques Lucien Monod (1910-1976) y Elie Leo Wollman (1917-), sobre todo en estudiar su regulación a nivel genético. Los «organismos» más simples de todos, los *virus*⁴⁸, fueron otros protagonistas destacados, especialmente aquellos capaces de infectar a otras bacterias, los bacteriófagos o fagos.

En Estados Unidos, el denominado «Grupo de Fagos» dirigido por Max Delbrück (1906-1981), Alfred Day Hershey (1908-1992?) y Salvador Edward Luria (1912-1991) despertaron el interés por la interacción entre fagos y bacterias como sistema modelo para estudiar los mecanismos fundamentales de la herencia⁴⁹. Los trabajos de este

⁴⁶ Cf. COOPER, o.c., p. 37. Brock [o.c., p. 77-78], sin embargo, atribuye la primera formulación de la hipótesis a G.W. BEADLE, en «Biochemical genetics». *Chemical Reviews*, 37, 1945: 15-96.

⁴⁷ Brock ofrece referencias y argumentos interesantes para comprender la importancia de la hipótesis «un gen/una enzima» en su momento, cuando apenas se sabía nada sobre la naturaleza química de los genes y sólo se barruntaba algo sobre el papel crucial de la secuencia de aminoácidos en la configuración y función de las proteínas. Durante el Simposio sobre Biología Cuantitativa, celebrado en el Laboratorio Cold Spring Harbor de Nueva York en 1946, Max Delbrück argumentó en tono bastante crítico contra la idea global que subyacía a la hipótesis «un gen/una enzima» (presentada por David Bonner), basándose en las reflexiones filosóficas de Karl Popper sobre la naturaleza de la demostración científica. Cf. Brock, o.c., p. 78; y D. BONNER, «Biochemical mutations in *Neurospora*». *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 11, 1946: 14-24.

⁴⁸ Los virus se componen de ácido nucleico encapsulado en una cubierta de proteína. No son organismos vivos en el sentido de que carecen de maquinaria para la biosíntesis. Pero pueden reproducirse usurpando la maquinaria biosintética de las células a las que infectan y transmitir sus características genéticas de generación en generación como lo hace cualquier otro organismo.

⁴⁹ Cf. M. DELBRÜCK, «Bacterial viruses (bacteriophages)», *Advances in Enzymology and Related Subjects*, 2, 1942: 1-32; ID., «Bacterial viruses or bacteriophages», *Biological Reviews*, 21, 1946: 30-40; A.D. HERSHEY, «Mutation of bacteriophage with respect to type of plaque», *Genetics*, 31, 1946: 620-640;

grupo incluían el desarrollo de métodos cuantitativos para estudiar el ciclo vital de los fagos y el descubrimiento posterior de que los fagos pueden transmitir genes bacterianos de una cepa/estirpe bacteriana a otra (transducción). Como precedente de la tecnología del ADN-recombinante, el intercambio de material genético entre diferentes líneas de bacterias y entre las bacterias y sus virus supuso un gran paso hacia la cartografía genética y la identificación de las funciones de los genes.

El empleo de fagos, bacterias y otros organismos simples abrió el camino para abordar con éxito otro de los desafíos pendientes en la década de los 40, la composición de los genes. E.B. Wilson había propuesto en 1925 la hipótesis (contraria a sus afirmaciones anteriores) de que las proteínas constituían el material genético. La hipótesis estuvo en vigor durante más de dos décadas, en parte porque al componente no proteínico de los cromosomas, el ADN, los químicos le atribuían una estructura repetitiva incapaz de transmitir mensaje alguno. En 1944, sin embargo, el bacteriólogo Oswald Theodore Avery (1877-1955) y sus colegas presentaron evidencias importantes de que el material genético era el ADN. Llegaron a esa conclusión porque el ADN extraído de miembros muertos de una línea patogénica de *Streptococcus pneumoniae* tenía la capacidad de transmitir las características patógenas a los miembros vivos de una línea no patogénica de la misma bacteria⁵⁰. En 1952, Hershey y Martha Chase (1927-), otro miembro del «Grupo de Fagos», mostraron con experimentos de marcado radiactivo que el ADN es el componente del fago que se introduce en la bacteria infectada y la induce a producir fagos, pues la mayor parte de la proteína del fago permanece en el medio extracelular como si de un mero vehículo para transporte y protección de su ADN se tratase⁵¹. Fue a partir de entonces cuando la comunidad científica, en su mayoría, aceptó que el ADN es el material genético⁵².

LURIA, S.E., «Mutations of bacterial viruses affecting their host ranges», *Genetics*, 30, 1945: 84-99; ID., «Genetics of bacterium-bacterial virus relationship», *Annals of the Missouri Botanical Garden*, 32, 1945: 235-242; ID., «Reactivation of irradiated bacteriophage by transfer of self-reproducing units», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 33, 1947: 253-264.

⁵⁰ A este mecanismo de transferencia del ADN se le denominó «transformación», que en la bacteria receptora se produce por recombinación homóloga, como sucede en el entrecruzamiento. Cf. COOPER, o.c., p. 38.

⁵¹ Cf. BROCK, p. 4 y 144. La descripción minuciosa de su experimento crucial viene en pp. 152-154.

⁵² Sin embargo, el propio Hershey fue bastante comedido al proponer la significación genética y el alcance de sus observaciones: «There are now three types of evidence suggesting a genetic role for DNA. (1) The average DNA content of chromosomes correlates with species and with ploidy, not with the tissue of origin. (2) Specific heritable effects can be produced in certain bacteria by exposing them to DNA from specific sources. (3) DNA plays some dominant though unidentified role in T2 infection. None of these, nor all together, forms a sufficient basis for scientific judgement concerning the genetic function of DNA. The evidence for this statement is that biologists (all of whom, being human, have an opinion) are about equally divided pro and con. My own guess is that DNA will not prove to be a unique determiner of genetic specificity, but that contributions to the question will be made in the near future only by persons willing to entertain the contrary view» [énfasis añadido. Cf. A.D. HERSHEY, «Functional differentiation within particles of bacteriophage T2», *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 18, 1953: 135-139 (p. 139)]. Nótese, sin embargo, la diferencia de tono en otra comunicación presentada por Watson en el mismo simposio: «...we shall not only assume that DNA is important, but in addition that it is the carrier of the

10.3. El descubrimiento de la estructura de la molécula de ADN y de sus funciones

A comienzos de la década de los 50, los trabajos de Erwin Chargaff⁵³ (1905-?) y colaboradores habían aportado tres conclusiones importantes:

- 1^a. La proporción relativa de las cuatro bases presenta una gran variabilidad entre las especies. Pero estas proporciones son similares entre los individuos de la misma especie.
- 2^a. La cantidad de adenina es igual a la de timina, y la de guanina a la de citosina.
- 3^a. Por tanto, la cantidad de bases púricas (Adenina, Guanina) es igual a la de pirimidínicas (Citosina, Timina).

Por esta época, Maurice H.F. Wilkins (1916-?) y Rosalind Franklin (1920-1957) utilizaban métodos de difracción de rayos X para determinar la estructura física del ADN⁵⁴. Estos estudios permitieron deducir algunas propiedades que debía cumplir la estructura del ADN, entre ellas su longitud, diámetro y grosor; su carácter repetitivo (dos tipos de repeticiones, una cada 0,34 nm y otra cada 3,4 nm); y su forma helicoidal.

Estos datos y las informaciones aportadas por Linus Carl Pauling (1901-?) y su equipo sobre muchas proteínas con una estructura secundaria en doble hélice polipeptídica, estabilizada mediante puentes de hidrógeno, apresuraron el hallazgo definitivo⁵⁵.

El modelo estructural que daba cuenta de la capacidad autorreplicativa del ADN y de su control sobre la síntesis de proteínas fue propuesto en 1953 por Francis H. Compton Crick (1916-) y James Dewey Watson (1928-). El modelo inicial consistía en

genetic specificity of the virus [...] and thus must possess in some sense the capacity for exact self-duplication». Cf. J.D. WATSON and F.H.C. CRICK, «The structure of DNA», *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 18, 1953: 123-131. [cit. por Brock, o.c., p. 153.]

⁵³ Cf. E. CHARGAFF, «Chemical specificity of nucleic acid and mechanism of their enzymatic degradation». *Experientia*, 6, 1950: 201-209; ID., «Structure and function of nucleic acids as cell constituents». *Federation Proceedings*, 10, 1951: 654-659.

⁵⁴ Estos métodos se basan en la propiedad que tienen los átomos de cualquier sustancia química de desviar un haz de rayos X. La estructura de la sustancia es la que establece la desviación característica. Si se coloca una placa radiográfica detrás de una sustancia y se bombardea con rayos X, los haces derivados impresionan la emulsión, produciendo puntos y líneas característicos. Midiendo distancias y ángulos, se pueden calcular las posiciones relativas de los átomos en la molécula. La forma helicoidal de la molécula de ADN venía indicada por una cruz discontinua en el centro de la placa.

⁵⁵ Una excelente exposición de las personas, técnicas disponibles, experimentos y hallazgos que protagonizaron este período fundamental de la historia de la genética se encuentra en F.H. PORTUGAL and J.S. COHEN, *A Century of DNA*. MIT Press, Cambridge, 1977.

dos cadenas enrolladas helicoidalmente en torno a un eje común⁵⁶. Cada cadena es un polímero de desoxirribonucleótidos, cada uno de los cuales contiene un grupo fosfato, el azúcar desoxirribosa y una de las cuatro bases nitrogenadas orgánicas (Adenina, Citosina, Guanina y Timina). Los desoxirribonucleótidos se emparejan de manera que alternan los grupos fosfato y los residuos de azúcar [A-C, G-T]). Y se disponen en sentidos opuestos: una en sentido 3' a 5' y la otra en sentido 5' a 3'. Es decir, son antiparalelas⁵⁷.

Las bases nitrogenadas se sitúan en el interior de la doble hélice, mientras que la pentosa y el ácido fosfórico forman el esqueleto externo, resultando los planos de las bases perpendiculares al eje de la hélice. Las dos cadenas se hallan unidas por puentes de hidrógeno, formados entre los pares adenina-timina y guanina-citosina. Este modelo cumple los principios de unidad y diversidad exigidos por el material hereditario (cf. ilustración 3, "Imagen generada por ordenador de la molécula de ADN"). Aunque está formado sólo por pares A-T y G-C, el número de secuencias posibles y, por tanto,

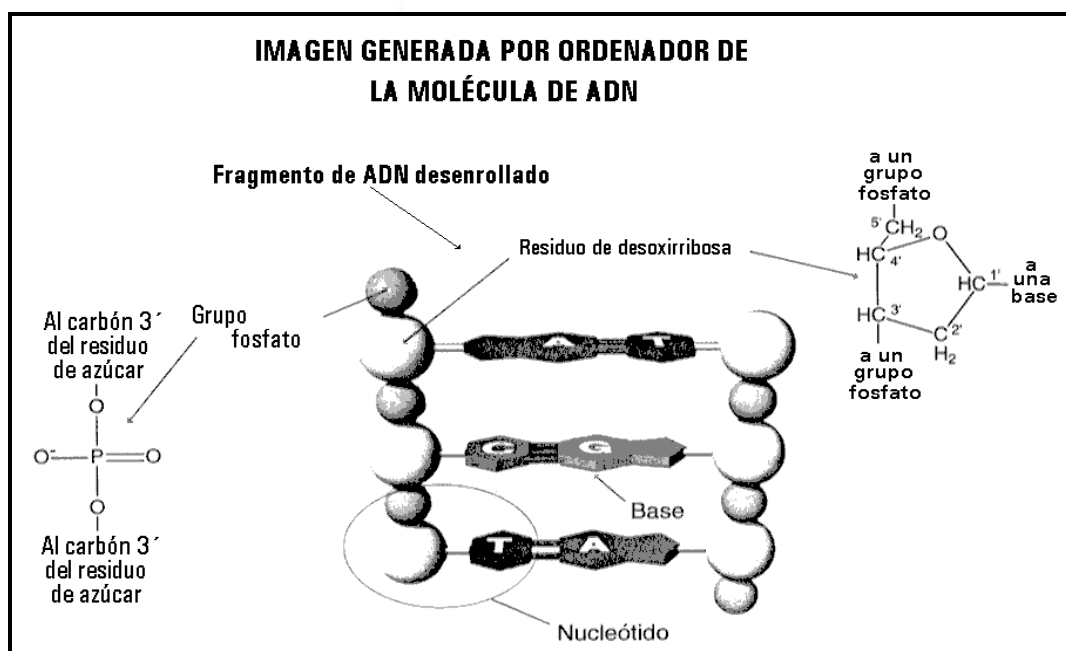


Figura 3
Estructura química de la molécula de ADN

⁵⁶ El modelo inicial, de extraordinaria simplicidad, apareció en F.H.C. CRICK and WATSON, J., «Molecular Structure of Nucleic Acids. A Structure for Desoxyribose Nucleic Acid», *Nature*, 171, 1953: 737-738. En el mismo número Crick y Watson explican las propiedades de la molécula de ADN con esta estructura: Id., «Genetical Implications of the Structure of Desoxyribonucleic Acid», *Nature*, 171, 1953: 964-967. Una reconstrucción muy personal de los acontecimientos que llevaron a estos descubrimientos la tenemos en J.D. WATSON, *The Double Helix*. Atheneum, New York, 1968.

⁵⁷ Esto significa que los extremos de cada cadena de un fragmento de ADN son diferentes, debido a la estructura asimétrica de la desoxirribosa. En un extremo el átomo de carbono terminal en la base es el carbono 5' del azúcar terminal (situado fuera de la porción planar del azúcar), mientras que en el otro extremo el átomo de carbono terminal es el 3' (situado dentro de la porción planar del azúcar). Por esta razón, una flecha trazada desde el extremo 5' al 3' en las dos cadenas irían en direcciones opuestas.

la diversidad de la información almacenada, es prácticamente infinito⁵⁸.

El modelo de Watson y Crick era compatible con otras funciones exigidas a la molécula de ADN, particularmente las propiedades replicativas e informativas de los genes:

- 1^a. Replicación de la molécula original para formar dos moléculas hijas idénticas. La complementariedad de las bases permite que si las dos cadenas se separan cada una pueda servir de molde para la síntesis de una nueva cadena complementaria. Así puede transmitirse fácilmente la información genética codificada en la secuencia de bases.
- 2^a. La secuencia de bases debe poseer la información hereditaria. Mediante el proceso de transcripción la transfiere a otra molécula, el ARN mensajero, que traslada sus órdenes químicas al lugar de la célula en el que se precisan.
- 3^a. Un cambio en la secuencia puede modificar la información y transmitirse a los descendientes. Si durante la replicación se produce un error en la colocación de las bases se puede subsanar, sustituyendo el fragmento equivocado y colocando las bases complementarias correctas en la cadena inicial.

Su estructura en doble hélice y sus capacidades funcionales hacen del ADN una molécula excepcional entre las macromoléculas biológicas. Es enormemente larga, en comparación con su anchura relativa. Y aunque las moléculas helicoidales de una sola cadena son frecuentes, la configuración en doble hélice del ADN es única. En sentido estricto, parece gratuita, puesto que sólo una de las cadenas dirige la síntesis de proteínas, las dos cadenas se replican por separado y algunos virus sobreviven asombrosamente bien con una sola hebra de ADN. La explicación puede estar relacionada con la ventaja evolutiva de esta doble configuración, pues en caso de que una cadena resulte dañada la otra podría proporcionar la información requerida para reparar la primera⁵⁹.

El emparejamiento de las bases hace perfectamente comprensible el proceso

⁵⁸ En cualquier libro de biología de COU reciente pueden encontrarse excelentes representaciones gráficas de la estructura de la molécula de ADN. La descrita aquí corresponde a la estructura de *tipo B*, el modelo más común del ADN en solución. En ella, los planos de las bases son perpendiculares al eje de la doble hélice, siendo ésta dextrógira. Pero en las estructuras de *tipo A* (en condiciones de deshidratación) los planos de los pares de bases están desplazados unos 20° respecto al eje de la hélice, también dextrógira. La estructura de *tipo Z* parece estar relacionada con la ausencia de actividad del ADN que la presenta. El esqueleto de estas hélices levógiras presenta un aspecto en zig-zag. Cf. J.L. MENSUA (coord.), *Biología. COU*. Anaya, Madrid, 1994: 96-107.

⁵⁹ COOPER, o.c., 1994: 39.

de replicación. La sugerencia de que la replicación del ADN era «semiconservativa» (cada cadena por separado servía de molde químico para dirigir la síntesis de una cadena complementaria nueva) se comprobó varios años después con el ADN de *E. coli* y el de alguna planta. No obstante, los detalles menores de esta replicación eran muy complejos e implicaban a más de veinte enzimas. Una enzima separa primero una porción de la molécula de ADN, y otra separa las dos cadenas. Entonces, otra enzima, una ADN polimerasa, utiliza una de las cadenas separadas como molde y cataliza la polimerización de los trifosfatos de desoxirribonucleótidos libres en una cadena complementaria del molde (cf. ilustración 4, “Replicación del ADN”).

En este proceso resulta llamativo el alto grado de precisión conseguido. La ADN polimerasa efectúa una «revisión correctora» de las bases emparejadas durante la replicación, garantizando que el margen de error máximo en los emparejamientos de la

nueva cadena sintetizada respecto del molde sea de apenas una base por cada mil millones. En los cromosomas eucarióticos, la replicación no comienza por un extremo del ADN cromosómico y termina por el otro, sino que se produce simultáneamente en numerosas zonas de la molécula, marcadas por ciertas secuencias de bases que sirven como «inicio de la replicación» para cada zona. Las enzimas comienzan a trabajar en estas zonas del ADN parental separando y desnaturalizando la doble cadena de ADN, lo que permite iniciar la síntesis de las nuevas cadenas complementarias. Actúan siempre en la dirección 5' a 3' (cadena «adelantada»), por lo cual en la cadena 5' a 3' la síntesis es continua pero en la de sentido opuesto (cadena «retrasada») se hace discontinuamente, por fragmentos cortos llamados fragmentos de Okazaki.

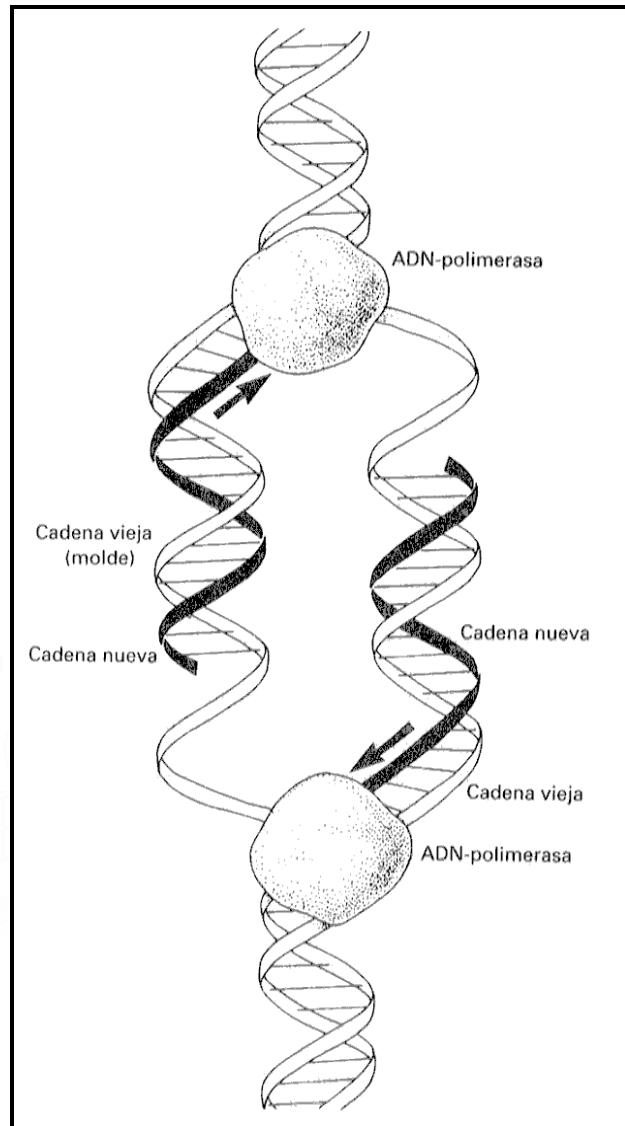


Figura 4
Replicación del ADN

10.4. De los genes a las proteínas

En 1949 Linus Pauling aportó pruebas de que la hemoglobina presente en humanos afectados de anemia falciforme difería *estructuralmente* de la hemoglobina humana⁶⁰ en individuos no afectados por esa enfermedad hereditaria. En los años cuarenta, algunos bioquímicos se habían dado cuenta de que la estructura de una proteína no estaba determinada tanto por sus aminoácidos como por la secuencia exacta de los mismos a lo largo de la cadena polipeptídica; pero fue en la década de los 50 cuando se aplicaron a gran variedad de proteínas algunos de los procedimientos desarrollados para determinar sus secuencias de aminoácidos⁶¹. En 1957, Vernon Martin Ingram (1924-) estableció el nexo entre la estructura de las proteínas y la genética cuando demostró que el sexto aminoácido en la cadena β de una hemoglobina normal es ácido glutámico, mientras que el sexto aminoácido en la cadena β de la hemoglobina en los afectados por la anemia falciforme es valina⁶². Por lo demás, eran idénticas. Esto sugería que *la función del ADN era determinar el orden en que son ensamblados los aminoácidos en una proteína* (proceso de *traducción*).

Sin embargo, la descripción detallada del proceso resulta mucho más compleja. El ADN por sí solo nunca podría servir de molde químico para la síntesis de proteínas, puesto que se halla confinado en el interior del núcleo celular, y por entonces ya se sabía que las proteínas son sintetizadas en el citoplasma, fuera del núcleo. Era preciso postular la acción de una sustancia intermedia, capaz de recibir la información hereditaria en el núcleo y salir fuera de él al citoplasma, donde ya sí podría cumplir esa función de molde químico o patrón para la síntesis de proteínas. El candidato para esta función intermediaria fue otro ácido nucleico, el ARN, que se halla sobre todo en el citoplasma⁶³.

Pronto se generalizó la hipótesis de que el ARN actúa de molécula mediadora entre el ADN y las proteínas y durante los años 50 y 60 fueron perfilándose los detalles de la síntesis de proteínas. Francis Crick propuso en 1957 la «colinearidad» entre las

⁶⁰ La hemoglobina está compuesta por dos copias de dos polipéptidos, las cadenas α y β . La cadena α contiene 141 aminoácidos, y la β contiene 150 aminoácidos.

⁶¹ Cf. BROCK, o.c., pp. 77-78, 273, 279 y 311.

⁶² V.M. INGRAM, «Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin». *Nature*, 180, 1957: 326-328.

⁶³ Como el ADN, el ARN es un polímero formado por ribonucleótidos (azúcares de ribosa, en lugar de desoxirribosa) de adenina, guanina, citosina y uracilo (en sustitución de la timina) unidos mediante enlaces fosfodiéster. Puede presentar otras bases distintas, principalmente bases metiladas (metilguanina, metilcitosina, etc). Excepto en el caso de los reovirus, en los que el ARN es bicatenario, la mayoría de los ARN son monocatenarios. Pero poseen también estructuras de doble hélice, que forman lazos o bucles y resultan del apareamiento de bases complementarias de una misma cadena. Incluso pueden producirse emparejamientos anormales de bases (G-U, por ejemplo). De ahí que las proporciones específicas de bases complementarias no sean constantes.

secuencias del gen y las secuencias de la proteína: la disposición lineal de los componentes del gen (desoxirribonucleótidos) correspondía a la disposición lineal de los aminoácidos que componen una proteína⁶⁴. Asimismo, Crick propuso que un segmento de ARN actuaba como intermediario para trasladar la información desde el ADN a la proteína. Estas dos hipótesis constituyen el dogma central de la biología molecular⁶⁵ (cf. ilustración 5, “Flujo de la información en la síntesis de proteínas”). Las pruebas concluyentes en favor de la hipótesis de la disposición colineal las aportaron, por separado, Charles Yanofsky⁶⁶ y Seymour Benzer⁶⁷. Sus experimentos mostraron que las mutaciones en *E. coli* y en el bacteriófago T4 producían alteraciones paralelas en las secuencias de aminoácidos⁶⁸.

⁶⁴ Cf. F.H.C. CRICK, «On protein synthesis», *Symposium of the Society for Experimental Biology*, 12, 1958: 138-163.

⁶⁵ Algunos autores, no obstante, opinan que muchos procesos intermedios estudiados recientemente son tan complejos y se conocen tantas variantes que el dogma central y otros postulados básicos deberían ser revisados. Una clara excepción la constituyen los retrovirus (como el del SIDA), que almacenan la información genética en el ARN y después convierten la información a ADN (un proceso inverso al normal conocido como «transcripción inversa»). Cf. A. DANCHIN, «La secuenciación de pequeños genomas: hacia la descripción completa de un organismo vivo». *Mundo Científico* 134 (vol. 13) 1993: 376-386.

⁶⁶ C. YANOFSKY, «Amino acid replacements associated with mutation and recombination in the A gene and their relationship to in vitro coding data», *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 28, 1963: 581-588; ID., «Gene structure and protein structure», *Scientific American*, 216, 1967: 80-94; C. YANOFSKY, J. ITO, and V. HORN, «Amino acid replacements and the genetic code», *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 31, 1966: 151-162.

⁶⁷ Cf. BROCK, o.c., p. 312.

⁶⁸ A decir verdad, la colinearidad fue demostrada en primer lugar, aunque con mucho menos detalle, por Sydney Brenner y su equipo, con gran experiencia en el estudio de una de las principales proteínas del fago T4 (cf. A.S. SARABHAI, A.O.W. STRETTON, S. BRENNER, and A. BOLLE, «Colinearity of the gene with the polypeptide chain», *Nature*, 201, 1964: 13-17). Pero fue el trabajo de Yanofsky sobre la sintetasa del triptófano lo que indicó la relación específica entre las mutaciones genéticas y las sustituciones de aminoácidos.

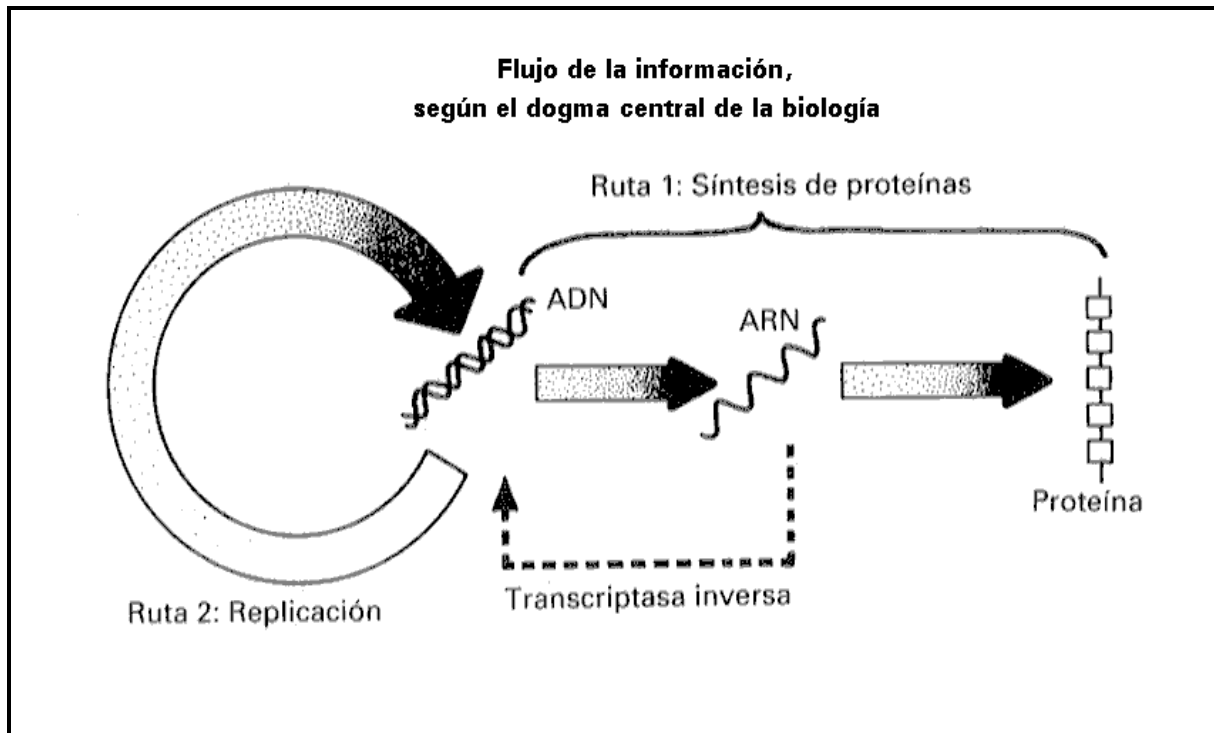


Figura 5

Flujo de la información en la síntesis de proteínas

Nos limitaremos a describir la síntesis de proteínas en una célula eucariota, cuyo proceso presenta notables diferencias con el de una célula procariota. La mayor parte de los genes de un eucariota están compuestos de fragmentos con secuencias codificadoras de proteínas (*exones*) interrumpidas por fragmentos mucho mayores de secuencias no codificantes (*intrones*). Cada segmento de ADN (un gen) sirve de molde químico o patrón para la síntesis enzimática, en el núcleo celular, de un ARN primario precursor del ARN mensajero (ARNm), en un proceso similar a la replicación del ADN llamado *transcripción* (cf. ilustración 6, "Transcripción").

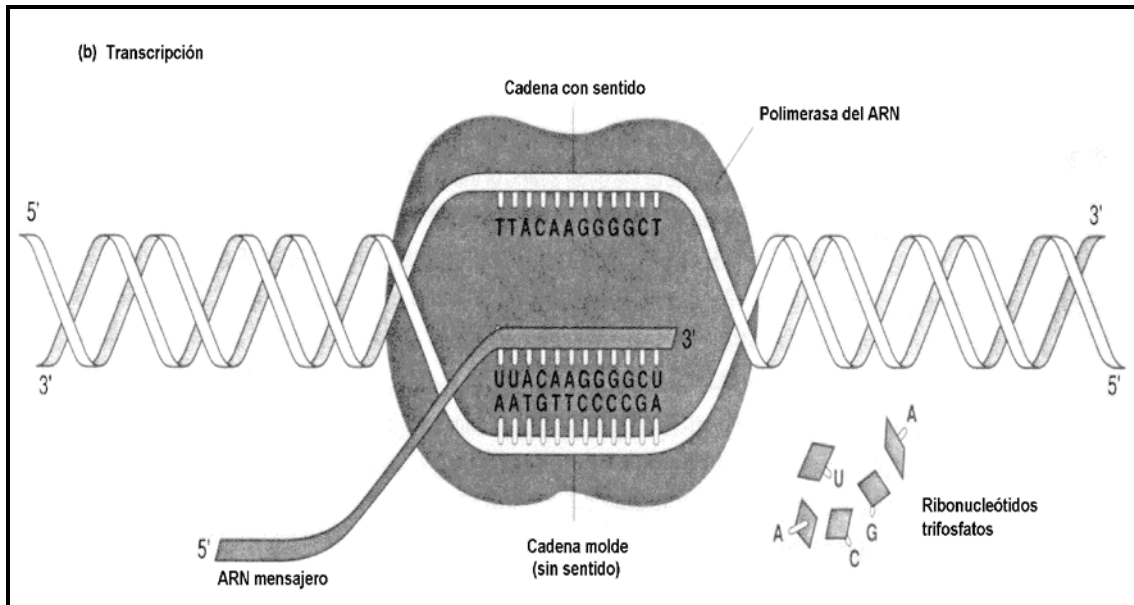


Figura 6
Transcripción

10.4.1. El proceso de transcripción del ADN en ARNm

La transcripción comienza cuando la enzima ARN polimerasa se une a un segmento concreto de un gen llamado «promotor». Entonces se desenrolla la doble hélice y se separa en dos cadenas. La ARN polimerasa facilita las uniones de hidrógeno entre las bases expuestas en la cadena molde y su base complementaria en un ribonucleótido trifosfato libre (NTP) y a continuación entre la próxima base expuesta en la cadena molde y su base complementaria en otro NTP libre. La misma enzima se encarga de sellar estas uniones provisionales, moviéndose en la dirección 3' a 5' de la cadena molde y alargando la cadena de ARN en la dirección 5' a 3', catalizando la adición de ribonucleótidos sucesivos.

De este modo los exones e intrones de un gen eucariótico son transcritos a un *ARN primario* (cuya secuencia de bases es complementaria de un fragmento de una de las hebras de ADN) que después es sometido a un proceso de maduración en el que los intrones forman una especie de bucles y son eliminados, mientras que los exones adyacentes son empalmados uno a continuación de otro (mecanismo de *splicing*, traducible como «corte-empalme» o ajuste [cf. ilustración 7, «Esquema del control genético de la síntesis de proteínas»]). A este ARN que sólo contiene secuencias

codificadoras se le llama *ARN mensajero*⁶⁹. La maduración del ARN incluye además la adición, en el extremo 5', de la llamada «caperuza» de metil-guanina y el procesamiento del extremo original 3' con adición de la cola de poli-adenina (poli-A). El ARNm abandona el núcleo y pasa al citoplasma a través de los poros nucleares, asociándose a los ribosomas, donde actúa como matriz que ordena los aminoácidos en la cadena proteica en formación (proceso de *traducción*)⁷⁰.

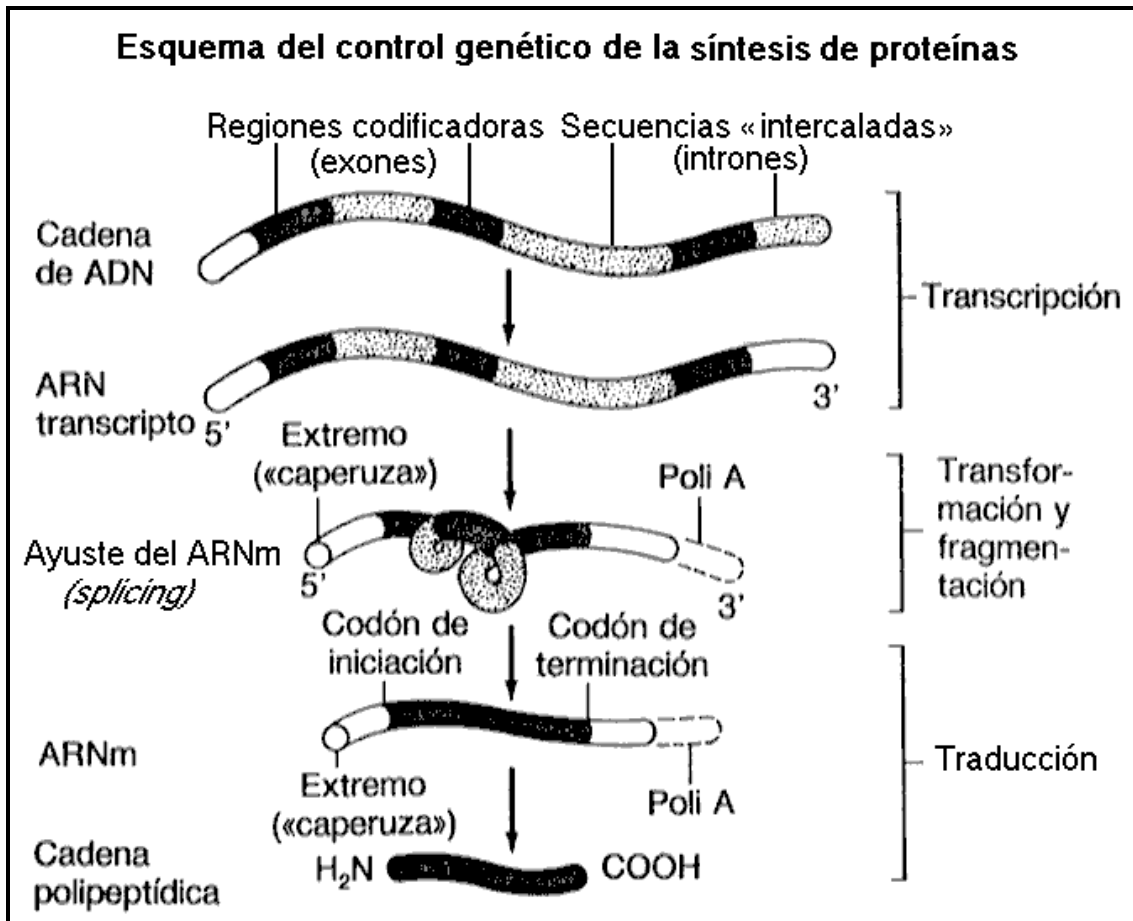


Figura 7

⁶⁹ El ARNm representa entre un 3 y un 5% del ARN total. Forma cadenas cortas y lineares que pueden llegar hasta los 5.000 nucleótidos, con las cuatro bases A, G, C, U. Existe una molécula de este ARN para cada gen (en células eucariotas) o grupos de genes (en células procariotas). Su vida es muy corta: algunos minutos en las células procariotas y entre horas y días en las eucariotas. Después de ser utilizado se degrada.

⁷⁰ Por tanto, transcripción y traducción son procesos necesariamente separados en el tiempo, en las células eucariotas.

10.4.2. El proceso de traducción del ARNm en proteína

En el proceso de traducción intervienen, además, las moléculas de *ARN de transferencia*⁷¹ (ARNt) y los ribosomas. Los ARNt son moléculas pequeñas, con forma de hoja de trébol, que hacen las funciones de un adaptador: en su bucle o lóbulo central contienen un triplete de ribonucleótidos (un anticodón) que se une a un codón complementario en la cadena de ARNm, y en el otro extremo tienen un lugar al que se adhiere un único aminoácido. Existen muchas variedades de ARNt, diferenciados sobre todo por la presencia de un anticodón diferente en el lóbulo central. Pero el número de anticodones diferentes hallados en los diferentes ARNt es menor que el número de codones en el código genético. Los *ribosomas* son moléculas de gran tamaño compuestas de *ARN ribosómico*⁷² (ARNr) y de varias decenas de proteínas diferentes. Al desplazarse a lo largo de la molécula de ARNm cataliza las reacciones que llevan a la síntesis de la proteína codificada en el ARNm. Dentro de cada célula existen miles de ribosomas.

Antes de comenzar la traducción (cf. ilustración 8, “Proceso de Traducción”), el ARNt debe unirse a un aminoácido que corresponda a su anticodón. Cada uno de los veinte aminoácidos que se hallan en las proteínas puede unirse al menos a un tipo de ARNt, y la mayoría a varios de ellos. La unión entre el ARNt y el aminoácido es catalizada por un grupo de enzimas muy específicas, las aminoacilsintetasas, que de hecho son los verdaderos agentes que hacen posible la descodificación de la información genética contenida en el ARNm. La traducción se inicia cuando un ARNt con el aminoácido metionina y un ribosoma se unen a una secuencia de iniciación (normalmente el codón AUG) cerca del extremo 5' del ARNm. Después se une un segundo ARNt-aminoacil con su anticodón complementario al segundo codón del ARNm. Así, el aminoácido del primer ARNt se une por un enlace peptídico al aminoácido del segundo ARNt, produciendo una cadena de dos aminoácidos que cuelga del extremo del segundo ARNt. El proceso continúa a medida que el ribosoma

⁷¹ Lo forman moléculas relativamente pequeñas, con unos 73-93 nucleótidos. Representa aproximadamente un 15% del ARN total. La hebra de ARNt presenta zonas con estructura secundaria, gracias a los enlaces por puentes de hidrógeno formados entre bases complementarias, lo que da lugar a una serie de brazos y bucles o asas. Su función consiste en captar aminoácidos en el citoplasma, uniéndose a ellos, y transportarlos a los ribosomas, colocándolos en el lugar indicado por la secuencia de ARNm. Cada aminoácido se une a un ARNt específico o a un grupo de ellos. La unión con el aminoácido específico se realiza mediante un enlace éster, en el grupo hidroxilo del extremo 3' terminal del ARNt.

⁷² El ARNr es el más abundante. Constituye entre el 90-95% de todo el ARN citoplasmático y el 80% del ARN total. Posee las cuatro bases principales, con alguna de ellas metilada. También presenta algunas zonas con doble hélice. Supone el 60-70% del peso de los ribosomas, por lo que su función está seguramente muy relacionada con la de estos orgánulos celulares.

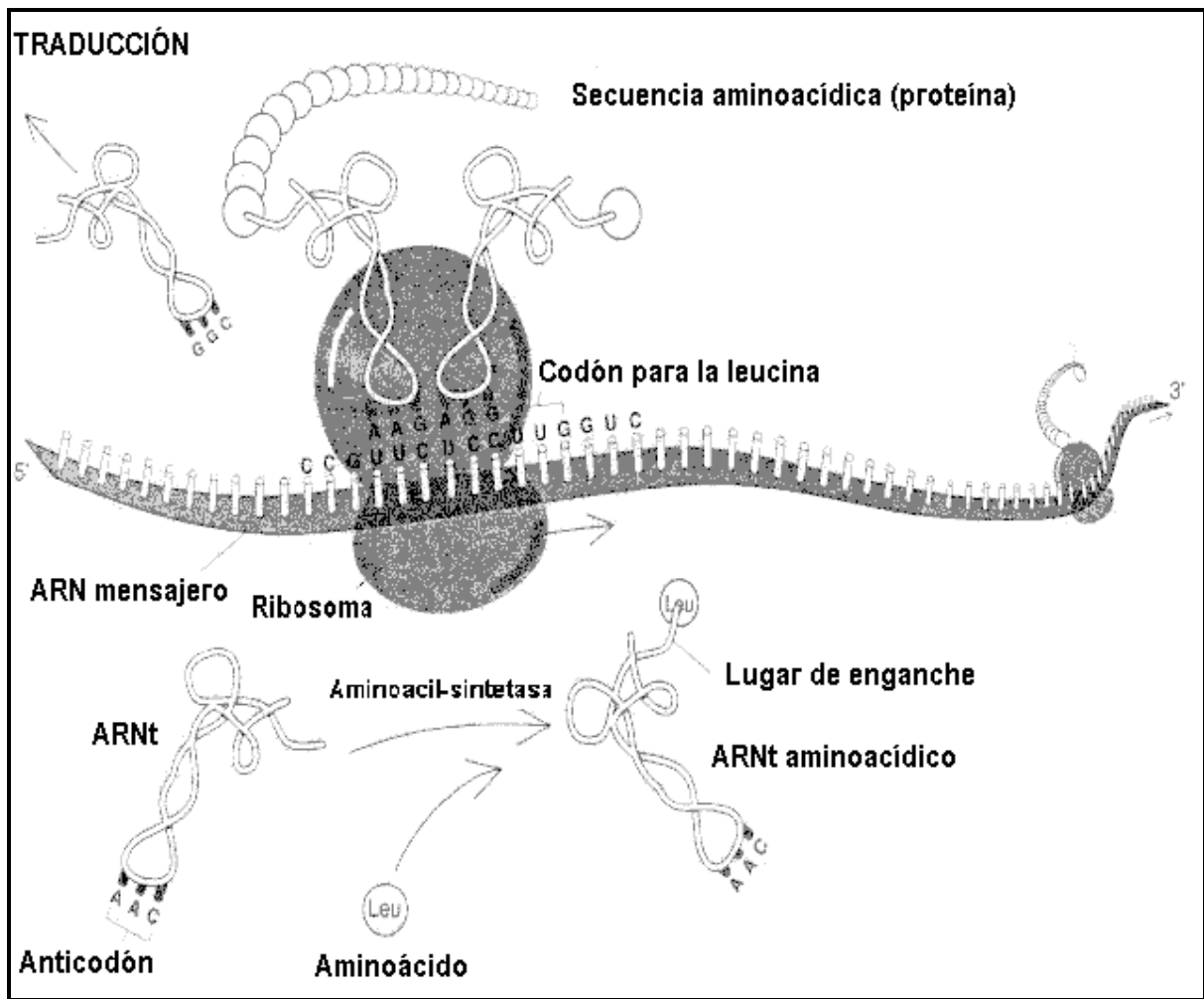


Figura 8
Proceso de traducción

se mueve a lo largo del ARNm, en la dirección 5' a 3' y siguen formándose enlaces peptídicos entre los aminoácidos⁷³. Cuando el ribosoma alcanza un codón de parada (UGA, por ejemplo) en el ARNm, el ribosoma se desprende del ARNm y la proteína, ya terminada, es liberada dentro del citoplasma.

El proceso de traducción es rápido, pues un solo ribosoma puede traducir al ritmo de 50 ribonucleótidos por segundo. Y suele haber muchos ribosomas trabajando al mismo tiempo a lo largo de una misma cadena de ARNm, produciendo cada uno moléculas de la misma proteína. Así pueden obtenerse de manera rápida y eficaz las proteínas necesarias para las múltiples funciones dentro de la célula.

⁷³ Recientemente algunas publicaciones ha aportado evidencias de que la formación de los enlaces peptídicos entre aminoácidos durante la traducción es catalizada no por proteínas del ribosoma, sino por un componente del ARN del ribosoma. Cf. COOPER, o.c., p. 45-47.

Cuando el mensaje del gen ha seguido este camino desde el ácido nucleico hasta la proteína decimos que el gen se ha *expresado* (cf. ilustración 9, “Proceso de síntesis de proteínas”). A partir de ahora los derivados proteínicos del gen se dispersan en la célula y se pueden unir a las proteínas codificadas por otros genes. Algunas proteínas forman parte de estructuras de la célula; otras poseen actividad enzimática. El funcionamiento coordinado de todas estas proteínas se considera responsable de los miles de reacciones metabólicas que mantienen y dan identidad a una célula.

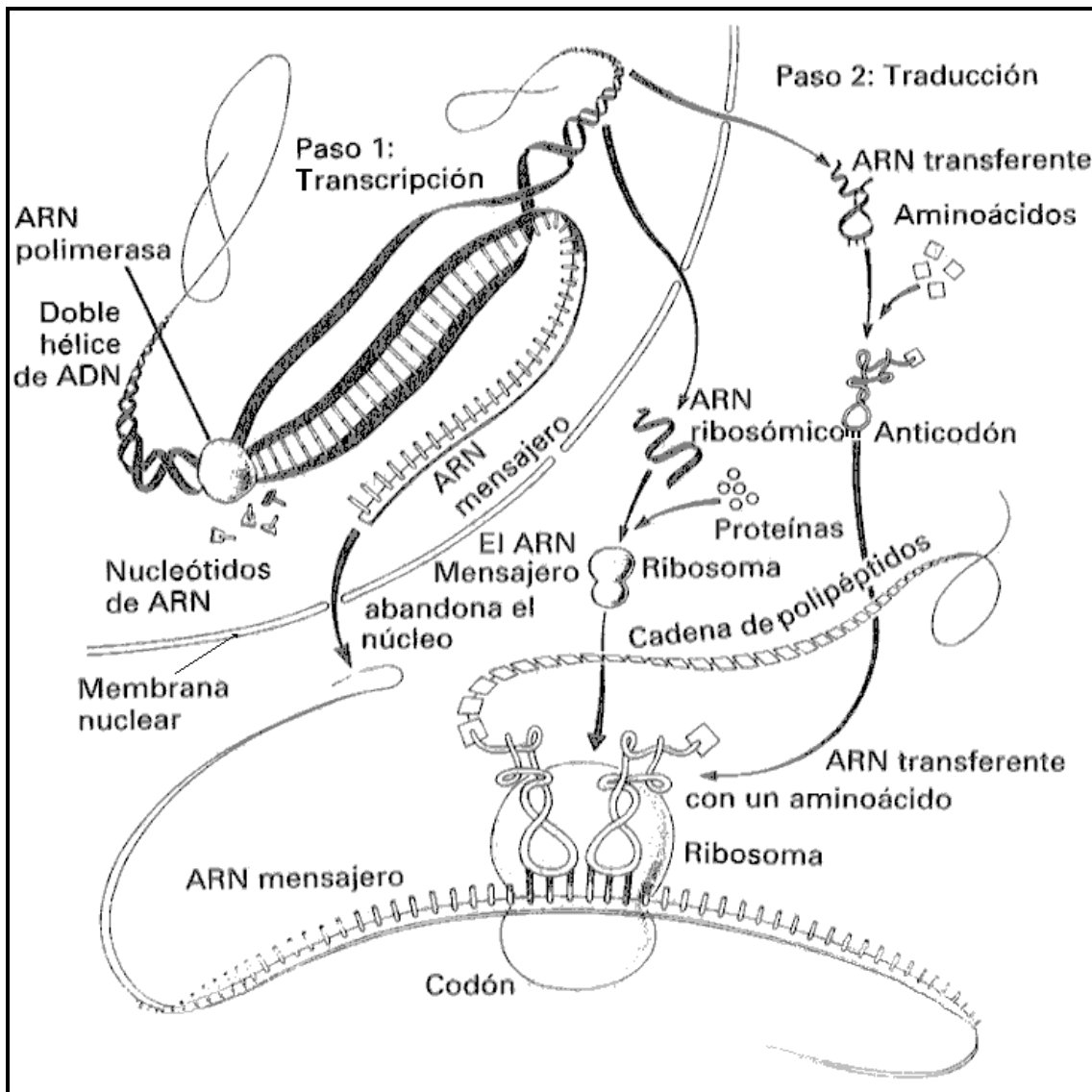


Figura 9
Proceso completo de síntesis de proteínas

10.5. El desciframiento del código genético

El último escollo para clarificar la relación entre el ADN y las proteínas era descifrar el código que relaciona la secuencia de desoxirribonucleótidos que constituye un gen con la secuencia de aminoácidos que constituye una proteína. Algunos experimentos realizados por Crick en 1961 y por Sydney Brenner apuntaban hacia un código de tripletes, según el cual tres desoxirribonucleótidos adyacentes (un codón) especifican cada aminoácido. El código fue completamente descifrado hacia 1966 por

		Segundo nucleótido												
		A o U			G o C			T o A			C o G			
Primer nucleótido	A	AAA	UUU	Fe	AGA	UCU	Ser	ATA	UAU	Tir	ACA	UGU	Cis	A o U
	o	AAG	UUC		AGG	UCC		ATG	UAC		ACG	UGC		G o C
	U	AAT	UUA		AGT	UCA		ATT	UAA		ACT	UGA		Stop
		AAC	UUG	Leu	AGC	UCG		ATC	UAG	Stop	ACC	UGG	Trp	C o G
	G	GAA	CUU		GGA	CCU	GTA	CAU	GCA		CGU	Arg		A o U
	o	GAG	CUC		GGG	CCC	GTG	CAC	GCG		CGC			G o C
	C	GAT	CUA	GGT	CCA	GTT	CAA	GCT	CGA	T o A				
		GAC	CUG	Leu	GGC	CCG	GTC	CAG	GCC	CGG	Gln	C o G		
	T	TAA	AUU		TGA	ACU	TTA	AAU	TCA	AGU		Ser	A o U	
	o	TAG	AUC		TGG	ACC	TTG	AAC	TCG	AGC			G o C	
	A	TAT	AUA	TGT	ACA	TTT	AAA	TCT	AGA	Arg	T o A			
		TAC	AUG	Met	TGC	ACG	TTC	AAG	TCC		AGG	C o G		
C	CAA	GUU	CGA		GCU	CTA	GAU	CCA	GGU		Glu	A o U		
o	CAG	GUC	CGG		GCC	CTG	GAC	CCG	GGC	G o C				
G	CAT	GUA	CGT	GCA	CTT	GAA	CCT	GGA	T o A					
	CAC	GUG	Val	CGC	GCG	CTC	GAG	CCC	GGG	Gli	C o G			

Nota: Los codones del ADN aparecen en negrita; los codones complementarios del ARN están en cursiva. A = adenina, C = citosina, G = guanina, T = timina, U = uridina (en el ARN reemplaza a la timina). En el ARN, la adenina es complementaria de la timina del ADN; la uridina es complementaria de la adenina del ADN; la citosina es complementaria de la guanina y viceversa. «Stop» = terminación. Los aminoácidos se abrevian en la forma siguiente:

Ala = alanina	Cis = cisteína	His = histidina	Met = metionina	Tre = treonina
Arg = arginina	Gln = glutamina	Ile = isoleucina	Fe = fenilalanina	Trp = triptófano
Asn = asparagina	Glu = ácido glutámico	Leu = leucina	Pro = prolina	Tir = tirosina
Asp = ácido aspártico	Gli = glicina	Lis = lisina	Ser = serina	Val = valina

Figura 10
Código genético

dos grupos independientes, liderados por Marshall W. Nirenberg (1929-) y Har G. Khorana (1922-), respectivamente. Consiste en una lista de 64 posibles tripletes de ribonucleótidos y el aminoácido correspondiente a cada uno, salvo pequeñas excepciones. Salvo pequeñas excepciones, todos los organismos se atienen al mismo código. Suele presentarse el código como codones de ARN para los 20 aminoácidos, o también como codones de ADN (cf. ilustración 10). Dieciocho de los veinte aminoácidos vienen especificados por dos o más codones (la arginina, la leucina y la serina por seis). Esta redundancia del código explica que las mutaciones genéticas que provocan sustituciones de una sola base no impliquen necesariamente la modificación de un aminoácido (mutaciones neutras).

11. Conclusiones

1ª. Desde la antigüedad tenemos evidencias del interés persistente por conocer y controlar los mecanismos de la reproducción en los seres vivos, incluidos los humanos. Las técnicas de control utilizadas han sido muy rudimentarias hasta este siglo (prácticamente se reducen a la selección artificial), pero en su lógica apuntan a metas y objetivos que hoy van siendo realidad: sustraer el proceso reproductivo a los mecanismos azarosos e ignotos de la naturaleza, para conseguir una descendencia cada vez más acorde a nuestros esquemas sobre individuos más aptos o más adecuados, en función de nuestra naturaleza.

2ª. El número de *alteraciones* que responden a un patrón de herencia mendeliana en humanos es importante (más de 3.000), pero el número de *rasgos* normales (no patológicos) frecuentes en humanos y que obedecen a patrones de herencia mendeliana es comparativamente muy inferior. Sin embargo, el *mendeliano ingenuo* es propenso a identificar «rasgos» mucho más complejos del ser humano (inteligencia, belleza, vitalidad, habilidades musicales, etc.) con *alteraciones monogénicas*, postulando para los primeros causas genéticas similares a las responsables de estas últimas. Muchas de las alarmas y fantasías que suscita la nueva genética se deben a este solapamiento de causas y a la creencia de que, antes o después, se podrá predecir y controlar a voluntad el número y las características tanto de las alteraciones como de los rasgos (cf. p. 26).

3ª. Resulta llamativa la práctica coincidencia en el tiempo de las aportaciones de Mendel a la genética y las primeras propuestas eugenésicas de Galton. Aunque sin conexión causal entre ellas, constituyen un referente inevitable a la hora de reflexionar sobre el impacto social de los nuevos descubrimientos en genética. Lo ocurrido en este período servirá de precedente para comprender el complejo entramado de prejuicios sociales y culturales que las nuevas teorías científicas o pseudo-científicas pueden contribuir a [¿crear?] reforzar (cf. p. 28).

4ª. Desde los inicios de la genética clásica los investigadores consideraron muy importante el desarrollo de métodos fiables para averiguar la localización exacta de los pares de alelos en sus *loci* cromosómicos y calcular del modo más exacto posible la distancia genética entre ellos. La construcción del primer «mapa de ligamiento genético» por A.H. Sturtevant en 1913, mostrando la localización relativa de seis genes

en el cromosoma X de *D. melanogaster* y sus separaciones respectivas, ilustra perfectamente la importancia que los genetistas concedieron desde el principio a los conocimientos asociados a la cartografía genética (cf. p. 34). Posteriormente, el estudio detenido de organismos modelo como fagos y *E. coli* llevó de forma natural a la construcción temprana de sus respectivos mapas genéticos (algunos en los años 50, como el de Lederberg sobre *E. coli* K-12 y el de ligamiento genético de algunos segmentos cromosómicos realizado por Wollman, Jacob y Hayes⁷⁴) como herramienta imprescindible para acelerar las investigaciones (cf. p. 59). En rigor, podríamos decir que el PGH supone una continuación, a gran escala y de forma mucho más coordinada, de estrategias y objetivos que en el pasado se revelaron muy fructíferos para el avance de la genética molecular y de otras disciplinas (bacteriología, enzimología, bioquímica, etc.).

5ª. Desde los experimentos realizados por Beadle y Tatum con el moho del pan *Neurospora crassa* quedó sobradamente demostrada la importancia de trabajar con organismos simples para ampliar los conocimientos genéticos y estudiar la función de genes específicos. Éste y otros muchos casos sugieren que la orientación dada al PGH parece la adecuada, al incluir como parte fundamental del proyecto el estudio de organismos modelo de diversa complejidad y sobre los que ya se viene investigando desde hace décadas (cf. p. 38).

6ª. Cuando se estudian con detalle los procesos de transcripción del ADN hasta la traducción de su información en proteínas se comprueba la enorme importancia que desempeñan en el proceso «actores secundarios» como las enzimas de restricción, las aminoacilsintetasas, etc., hasta el punto de que el ADN actúa como una molécula inerte limitada a ser portadora de información, mientras que los verdaderos intérpretes y decodificadores de esa información son la multitud de enzimas que intervienen en cada paso del proceso (cf. pp. 47-49, 59).

7ª. Para ilustrar el exagerado protagonismo concedido a la molécula de ADN en detrimento de las funciones que desempeñan los demás componentes enzimáticos, presente en muchos de los discursos reduccionistas que postulan una fuerte determinación del comportamiento humano por el genotipo individual, resulta interesante comprobar que del ADN sólo se tenía un conocimiento meramente descriptivo hasta que fueron identificadas y aisladas las enzimas que catalizan las reacciones químicas en los procesos de replicación, transcripción y traducción. Sólo a partir de entonces pudieron reproducirse estos procesos *in vitro*. Pero muchas

⁷⁴ Cf. BROCK, o.c., pp. 4. y 100-104.

versiones del desarrollo de la genética molecular caen en lo que Lewontin considera «excesiva atribución de competencias a la molécula de ADN» (cf. p. 49, 59), como veremos en el cap. 6.





Capítulo II

Capítulo II

LA CIENCIA Y LA TECNOLOGÍA QUE HACEN POSIBLE EL PGH

RESUMEN: Es frecuente que en las discusiones sobre las implicaciones del PGH se sobrevaloren o se subestimen las posibilidades tecnológicas abiertas por la ingeniería genética molecular. Algunos científicos están convencidos de que muchos pensadores «humanistas» matizarían considerablemente sus opiniones si tuviesen una información mínima sobre el desarrollo científico-tecnológico en este campo. En línea con las exigencias de interdisciplinariedad en los debates, he creído conveniente introducir los elementos técnicos imprescindibles para comprender en profundidad los desarrollos científicos y tecnológicos que han hecho posible el PGH. En capítulos posteriores, el conocimiento detallado de esta información resultará decisivo para evaluar los diferentes planteamientos.

1. La «Nueva Genética»

Hemos recorrido la vertiginosa sucesión de experimentos y descubrimientos de enorme trascendencia en Biología Molecular, desde los años 40 hasta hoy. En apenas 15 años (1973-1985), y gracias a los continuos avances en bioquímica, instrumentación de laboratorio y tecnologías informáticas para automatizar la obtención y el tratamiento de información biológica a gran escala, se han desarrollado y aplicado al estudio del ADN las nuevas técnicas moleculares que permiten hablar hoy de «ingeniería genética» (cf. pp. 58-66). Para el Nobel Daniel Nathans, desde el inicio de los 70 entramos en una etapa de la investigación y experimentación genética completamente nueva, que él llama «la nueva genética». Si hasta entonces la investigación descriptiva era el factor dominante en el estudio de los mecanismos hereditarios, a partir de ahora la experimentación y la manipulación del material hereditario serán el rasgo característico. Comienzan, por tanto, las primeras *aplicaciones* tecnológicas de los conocimientos genéticos⁷⁵.

⁷⁵ En esta misma línea puede establecerse la distinción entre «biotecnología moderna» y «biotecnología tradicional». Si entendemos por biotecnología la «utilización en el más amplio sentido de las propiedades de los seres vivos con fines prácticos e industriales», estamos ante una tecnología muy antigua, pues desde su aparición el hombre ha utilizado y seleccionado los seres vivos en su propio beneficio. Si afirmamos que la primera nace con el desarrollo de las tecnologías de manipulación genética, es preciso tener en cuenta que agricultores y ganaderos siempre han empleado sus conocimientos sobre «genética» para seleccionar nuevas especies y variedades. El salto de una a otra suele establecerse a partir del *desarrollo de la tecnología del ADN recombinante y la tecnología de los Anticuerpos Monoclonales*, como indicamos más abajo. Cf. GARCÍA LÓPEZ, José L., «Problemas éticos de las biopatentes», en J. GAFO (comp.), *Ética y biotecnología*. Serv. Publicaciones, UPCO, Madrid, 1993: 75.

1.1. La «Ingeniería Genética Molecular»

Hoy se entiende por *ingeniería genética* «el conjunto de técnicas (síntesis de genética molecular, bioquímica y microbiología) que permiten intervenir directamente sobre el material genético, las estructuras y mecanismos moleculares responsables de conservar y transmitir los caracteres hereditarios, para modificar la constitución genética de células y organismos mediante la manipulación de genes individuales»⁷⁶. Su base científica consiste en la posibilidad de combinar con precisión secuencias de ADN de diversos organismos e incluso de especies diferentes. Se pueden crear así moléculas híbridas de ADN, a las que refiere el término «ADN recombinante». Por *ADN recombinante* se entiende, pues, el resultado de recombinar físicamente, cortando y ensamblando *in vitro*, moléculas de ADN previamente desconectadas y, a menudo, lejanas en cuanto a su conexión evolutiva, para obtener finalmente una molécula híbrida que normalmente no se halla en la naturaleza⁷⁷.

Al permitir el intercambio de genes entre especies que normalmente no se cruzan, tenemos ya la posibilidad de traspasar barreras naturales hasta hoy infranqueables en los procesos hereditarios. Las técnicas de ADN recombinante permiten a los científicos manipular los genes individualmente, modificar directamente las moléculas de ADN que codifican la información genética y configurar nuevas formas de vida surgidas con cierta independencia de los procesos de selección natural.

1.2. Irrupción de las técnicas de ADN-recombinante en genética molecular

La llamada «revolución del ADN-recombinante» se produjo a finales de los años sesenta. En pocos años fue posible obtener millones de copias de segmentos de ADN duplicando (clonando) individualmente cada segmento con una molécula de ADN recombinante en la bacteria *E. coli*. Con antelación, fue preciso aprender a separar fragmentos de ADN de diferente longitud por lugares específicos, determinar las secuencias de nucleótidos de los segmentos clonados y producir mutaciones dirigidas en los genes eucarióticos clonados, para introducirlos después en organismos experimentales. Nada de esto hubiera sido posible sin los desarrollos anteriores producidos en la bioquímica de ácidos nucleicos y en la genética de bacterias y fagos, que permitieron comprender rasgos básicos de la replicación, reparación y

⁷⁶ Cf. D. SUZUKI y P. KNUDTSON, *Genethics. The Ethics of Engineering Life*. Stoddart Publishing, Toronto/Ontario, Canadá, 1991. Me atengo a la buena traducción española de José Sanmartín y Marga Vicedo: *Genética. Conflictos entre la ingeniería genética y los valores humanos*. Tecnos, 1991: 102-103.

⁷⁷ *Ibid.*

recombinación del ADN, así como de la síntesis de proteínas⁷⁸. Otro gran paso adelante fue la identificación y aislamiento de las enzimas que catalizan las reacciones químicas a este nivel y que permitieron la reproducción *in vitro* de estos procesos. Enorme importancia tuvo el estudio de la regulación de la expresión génica en *E. coli*, observando la interacción de ciertas proteínas con secuencias reguladoras en su genoma. Hacia 1968 ya se habían localizado cientos de genes en los mapas genéticos de los fagos, y varios cientos en el mapa genético de *E. coli*.

Por lo demás, apenas se sabía nada sobre la estructura de los genes eucarióticos, su regulación o su organización en moléculas de ADN cromosómico. Se desconocía incluso la presencia de intrones en los genes eucariotas, su mayor diferencia con los genes procariontes. Se carecía, sobre todo, de una metodología para estudiar la organización, estructura y funciones de los genomas eucariotas, análoga a la empleada en fagos y en sistemas bacterianos. Fue a partir de 1968 cuando comenzaron a desarrollarse las técnicas para estudiar con detalle la maquinaria celular y los productos biosintéticos de bacterias en orden a replicar, manipular y analizar genes eucarióticos y a manufacturar proteínas eucarióticas, incluyendo las del genoma humano.

1.3. La clonación de genes⁷⁹

Es, sin duda, el proceso más importante en la tecnología del ADN recombinante. Consiste en insertar artificialmente porciones de ADN extraño en una célula hospedadora (p.ej., una bacteria), de modo que la bacteria produzca rápidamente

⁷⁸ Cf. Thomas D. BROCK, *The Emergence of Bacterial Genetics*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1990: 325-329. Su opinión al respecto es tajante: «Without bacterial genetics, recombinant DNA would not have developed» (p. 325). En otra formulación: «In the late 1950s and early 1960s, work on genetics, biochemistry, and physiology of bacteria and phage led to the development of a major series of hypotheses that were to become the paradigm for the new molecular biology. As a result of these theoretical constructs, the science of molecular biology as we know it came into existence» (*ibid.*, p. 315).

⁷⁹ Los procedimientos de clonación vienen descritos, de manera especialmente clara y pedagógica, en COOPER, o.c., pp. 112-122; y en SUZUKI-KNUDTSON, o.c., pp. 102-120.

copias de esa secuencia de ADN⁸⁰. El objetivo más inmediato de un experimento de clonación para el genetista, por tanto, es la obtención de copias idénticas de genes, no sólo de células u organismos completos⁸¹.

Antes de ser manipulada, la muestra de ADN debe ser preparada. Normalmente se hace tratando la muestra de células de un organismo con un detergente que disuelve las membranas celulares y disocia los componentes proteínicos del cromosoma del ADN. Un disolvente orgánico elimina los restos de membranas y proteínas y con etanol se obtiene el precipitado de ADN en cantidades ínfimas. El ADN queda así fragmentado. Entonces puede iniciarse el proceso de clonación, que consiste en cuatro pasos fundamentales: [1] “cortar” ADN de orígenes distintos y “volver a unirlos” para crear ADN recombinante *in vitro*; [2] transferir el ADN recombinante a células-huésped; [3] cultivar las células hospedadoras que recibieron el ADN recombinante; [4] examinar células en busca del ADN recombinantes.

1º. Fragmentación del ADN mediante enzimas de restricción: Las largas cadenas de ADN resultan inmanejables y deben ser fragmentadas en trozos más pequeños que contengan la/s secuencia/s de interés. Las «tijeras moleculares» de mayor precisión que se conocen son las *enzimas de restricción*⁸² (exactamente *endonucleasas de restricción del tipo II*). Se conocen cientos de enzimas de restricción) *EcoRI* fue de las primeras conocidas; cf. ilustración 11), pero todas se caracterizan por su eficacia para cortar la cadena de ADN extraño en dos, por lugares perfectamente predecibles y con una precisión casi infalible⁸³.

⁸⁰ Los primeros experimentos de clonación se realizaron en 1973 por Herbert Boyer (Centro de Ciencias de la Salud, Univ. de California en San Francisco) y Stanley Cohen (Univ. de Stanford). Transfirieron a una célula bacteriana viva una molécula de ADN recombinante que contenía secuencias del ADN de un sapo araña [*clawed toad*] africano y de una bacteria, consiguiendo que se expresaran las proteínas del sapo. Por primera vez se había conseguido una combinación funcional de genes capaz de atravesar la barrera evolutiva de millones de años que separa el reino animal del bacteriano. Cf. Th. F. LEE, *The Human Genome Project: Cracking the Genetic Code of Life*. New York, Plenum Press, 1991: 7.

⁸¹ En la literatura de ciencia-ficción, y a veces en la de divulgación científica, la clonación suele aparecer asociada más bien con la producción de nuevas células u organismos genéticamente idénticos a partir de una célula o embrión inicial. Cf. D. RORVIK, *A su imagen [The cloning man]* y M. MORENO, *La clonación humana a debate: una aproximación ética*, en la revista de didáctica *Transparencias* (Granada), nº 4, 1994: 38ss.

⁸² Se llaman así porque tienden a *restringir* o impedir que ADN extraño de otra especie se introduzca en el material genético de células bacterianas. Cuando el ADN de un virus infeccioso penetra en una bacteria, las enzimas de restricción lo reconocen como extraño, se le adhieren y lo inutilizan químicamente, pero dejando intacto el propio ADN de la bacteria. Cf. A.A. SZALAY, C.J. MACKEY, and W.H.R. LANGRIDGE, «Restriction endonucleases and their applications», *Enzyme and Microbial Technology*, 1, 1979: 154-164.

⁸³ *EcoRI* corta siempre la cadena de ADN monocatenario con absoluta precisión entre dos bases adyacentes en la misma cadena, G y A. Algunos trabajos claves en la descripción de las primeras enzimas de restricción de tipo II y en el aislamiento de nuevas enzimas de esta clase en varias especies de bacterias fueron los de Smith y Wilcox con *Haemophilus influenzae* (cf. H.O. SMITH and K.W. WILCOX, «A restriction enzyme from *Hemophilus influenzae*. I. Purification and general properties», *Journal of*

El descubrimiento de las enzimas de restricción en 1970 proporcionó agentes bioquímicos capaces de «cortar» la doble cadena de ADN en fragmentos de longitud variable pero conocida. Un enzima de restricción reconoce y se une a una secuencia específica y muy corta en el segmento de ADN y cataliza la ruptura de dos enlaces fosfodiéster (dos puentes oxígeno-fósforo-oxígeno), uno en cada eje del segmento. Los lugares a lo largo del fragmento de ADN de la secuencia reconocida por una enzima de restricción se llaman lugares de restricción⁸⁴. La longitud media de los fragmentos producidos por *EcoRI* es de unos 4.000 pb. Otras enzimas reconocen y cortan por secuencias de cuatro bases⁸⁵ (para obtener fragmentos de ADN más cortos) y otras por secuencias con seis o más bases⁸⁶ (para obtener fragmentos más largos). La mayoría de las enzimas de restricción disponibles aprovechan la extraordinaria simetría y el diseño complementario de la molécula de ADN para hacer «cortes» por lugares que podemos considerar *palíndromos*, con idénticas bases en cada brazo de la cadena, y siempre a la derecha o a la izquierda del punto medio de la secuencia palindrómica⁸⁷. Cada corte deja suelta una *cola* de ADN en cada cadena, complementarias y con la

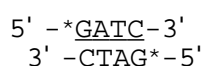
Molecular Biology, 51, 1970: 379-391) y los de Nathans y Roberts (cf. H.O. SMITH and D. NATHANS, «A suggested nomenclature for bacterial host modification and restriction systems and their enzymes», *Journal of Molecular Biology*, 81, 1973: 419-423; R.J. ROBERTS, «Restriction and modification enzymes and their recognition sequences», *Nucleic Acids Research*, 11, 1983: r135-r167).

⁸⁴ La enzima de restricción *EcoRI* reconoce y se une a la secuencia

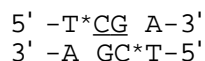


y, si se le deja actuar en la muestra de ADN el tiempo suficiente (hasta «digerir» completamente al ADN) corta el ADN por cada lugar en que aparezca esta secuencia. Esta secuencia, como las reconocidas por otras muchas enzimas de restricción, es palindrómica: la secuencia 5' 63' de una cadena es idéntica a la secuencia 5' 63' de la otra cadena.

⁸⁵ Por ejemplo, *Mbol*, obtenida del organismo *Moraxella bovis*, tiene este lugar de restricción:



TaqI, procedente del organismo *Thermus aquaticus*, tiene este otro:

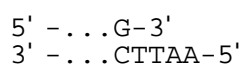


⁸⁶ Por ejemplo, *BamHI* (*Bacillus amyloliquefaciens*) reconoce el palíndromo G*GATCC/-/CCTAG*G y *HindII* (*Haemophilus influenzae*) reconoce GT(C o T)*(A o G)AC/-/CA(G o A)*(T o C)TG. *NotI* (*Nocardia otitidis*) tiene su lugar de restricción en el palíndromo GC*GGCCGC/-/CGCCGG*CG.

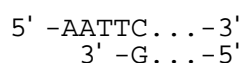
⁸⁷ *EcoRI*, por ejemplo, corta el segmento de ADN



en los fragmentos



y



misma longitud. Al quedar la cola suelta, tiende a unirse químicamente, por puentes de hidrógeno, a otra cadena complementaria; es decir, constituye un extremo *cohesivo* o «pegajoso», especialmente útil para la creación de moléculas de ADN recombinante.

Cada enzima de restricción tiene su *secuencia diana* específica, de manera que

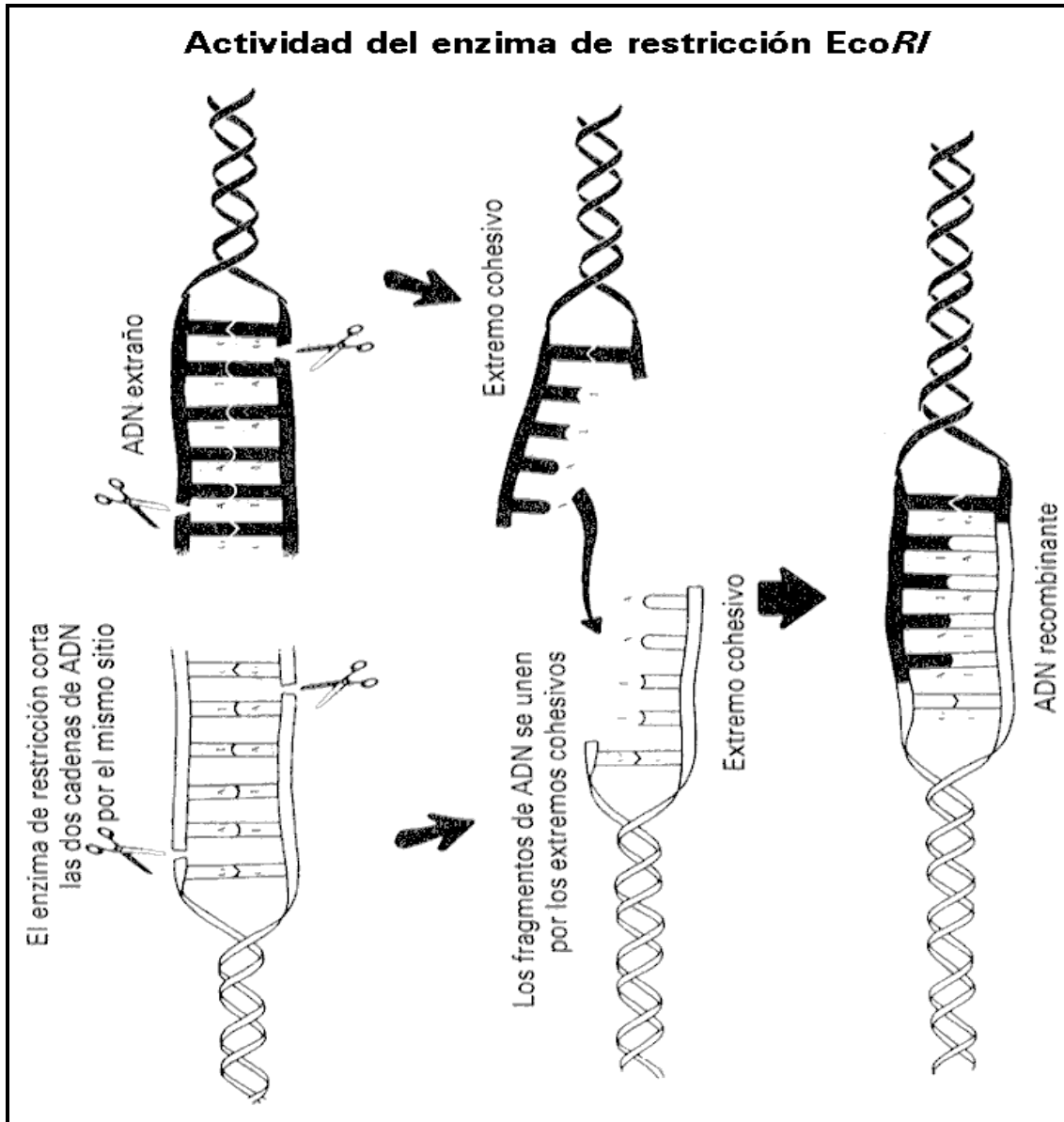


Ilustración 11

empleando varias sobre una misma molécula de ADN podemos partirla en múltiples fragmentos. Cualquier extremo de ADN así cortado es potencialmente capaz de unirse no sólo a la cadena complementaria inicial, sino a cualquier otra *porción* de ADN con un extremo complementario. Este carácter cohesivo de los extremos, establecido por

afinidad química, permite la obtención de ADN recombinante y conserva la estructura de la molécula de ADN.

Para sellar los posibles huecos existentes tras la reconstrucción y empalme espontáneo de fragmentos de ADN (del mismo organismo o de organismos diferentes), es preciso utilizar otras enzimas, las ligasas del ADN, que afianzan las nuevas conexiones reconstruyendo los enlaces fosfodiéster. Se rompe así, parece, la ancestral barrera natural entre las especies del planeta.

2º. Transporte e inserción del ADN recombinante: Los genes recombinantes carecen de utilidad mientras no son depositados en una célula huésped, donde puedan expresarse en moléculas de ARN y proteínas funcionales. Los «vehículos» naturales más importantes para realizar esta tarea son los *virus* y *plásmidos (vectores)*, que permiten insertar genes extraños en células diana (cf. ilustración 12, “Brazos del vector”). Los *virus* son poco más que un haz de genes rodeados de una cubierta proteica que les protege. Por sí mismos son incapaces de replicarse o desarrollar actividad metabólica, excepto la de inyectar su ácido nucleico en el interior de una célula y parasitarla. Estudiando los *fagos* (virus que parasitan bacterias), se descubrió que son capaces de arrastrar consigo fragmentos de ADN bacteriano durante su traslado de un huésped a otro. Esta capacidad natural de transferir genes ha convertido a los virus en agentes muy útiles en los experimentos con ADN recombinante.

Los *plásmidos* son pequeños círculos de ADN autorreplicante, que van a la

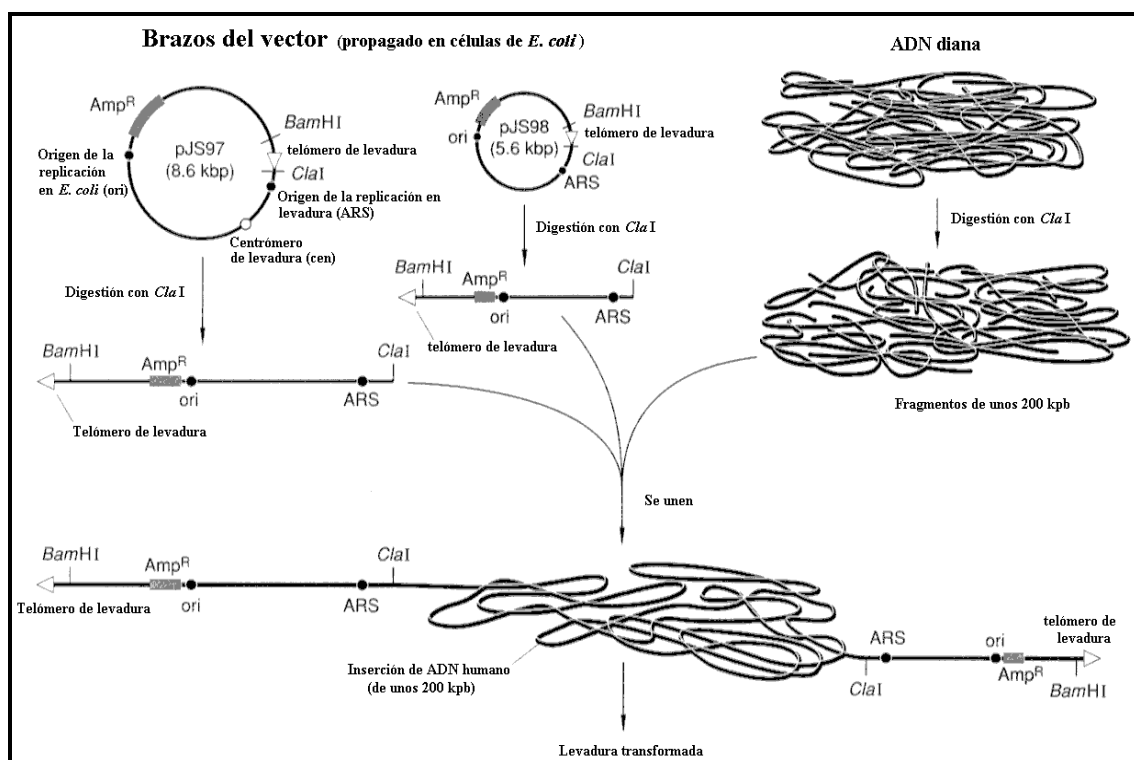


Ilustración 12

deriva por el citoplasma de células bacterianas. Sus genes no resultan esenciales para el metabolismo celular. Algunos (los *episomas*) son capaces de fusionarse con el cromosoma circular de ADN bacteriano y, al soltarse de nuevo, arrastrar consigo algunos genes próximos. Por tanto, pueden servir (como los virus) para transportar genes en una población de huéspedes bacterianos adecuada.

Se ha conseguido desactivar y neutralizar virus infecciosos para humanos, acelerar su tasa de replicación y ampliar su capacidad de cargar o transportar material genético recombinante. Se dispone ya de un gran número de «vehículos» genéticos especializados, con distintas capacidades y aplicaciones. Pero en todos resulta necesario incluir, junto con el ADN recombinante, secuencias de control *promotoras* que aseguran la expresión fiel del mensaje genético. La «carga» del ADN «pasajero» (el que se pretende clonar) en el ADN vector se consigue esencialmente en dos fases realizadas *in vitro*: 1ª) se consigue ADN de los dos tipos con extremos mutuamente cohesivos, mediante digestión con las enzimas de restricción adecuadas; 2ª) se mezclan ambos tipos de ADN en presencia de la ligasa de ADN, que «sellará» los enlaces entre ambos. De este modo se obtienen finalmente algunos virus o plásmidos con el ADN extraño incorporado.

3º. Introducción y amplificación del ADN recombinante en nuevas células:

La clonación de genes supone aislar físicamente un gen o secuencia génica del resto, pero también implica la creación de un sistema capaz de fabricar en serie copias de ese gen con la misma velocidad y eficacia con que otros organismos copian y transmiten habitualmente sus genes. Si un gen humano se une a un plásmido que se replica con más velocidad que la bacteria huésped, el ritmo de duplicación del gen humano se acelerará cientos de veces⁸⁸. Rápidamente pueden obtenerse por esta vía millones de copias de un gen humano. Si el gen fue insertado en el plásmido junto con las secuencias promotoras y de control correspondientes, no sólo podrá copiarse, sino interactuar en armonía con el metabolismo bacteriano. La bacteria podría ser convertida así en una especie de factoría en miniatura, capaz de producir sustancias, hormonas y productos génicos en cantidades que no podrían ser toleradas dentro de células humanas vivas. Los huéspedes utilizados normalmente son modificados, domesticados, para que sólo puedan sobrevivir en condiciones de laboratorio. Si se usan bacterias como hospedadoras del ADNrec, éste suele introducirse en ellas por procedimientos llamados de «transformación artificial».

⁸⁸ El objetivo de la clonación molecular no es sólo obtener copias de la molécula de ADN recombinante insertada, sino también hacerlo en el menor tiempo posible. Este segundo criterio es importante para escoger la célula huésped. Una bacteria como *E. coli* apenas tarda veinte minutos en reproducirse, por lo que un solo ejemplar en condiciones adecuadas puede generar cientos de millones de bacterias en unas horas.

4º. Búsqueda del gen recombinante: Cuando se mezclan enzimas, ADN humano y plásmidos, no resulta fácil dar con las células portadoras de ADN recombinante entre millones que no lo tienen. Una vía es *separar bacterias con vectores* de las que no lo tienen, *usando* para ello *genes que confieren resistencia a antibióticos particulares*. Las células que no captaron vector (con o sin inserto de ADN foráneo) mueren, y permanecen las que han incorporado genes recombinantes de resistencia al antibiótico⁸⁹. Cada célula superviviente origina un clon de células, que se manifiesta como una colonia particular, genéticamente uniforme, con millones de copias idénticas de la secuencia del gen extraño transferido por el plásmido invasor⁹⁰. El problema de este sistema es que no selecciona directamente las células con recombinantes, sino sólo las que reciben ADN exógeno.

La búsqueda de clones con inserto de ADN que interesa se puede realizar empleando *sondas marcadas*⁹¹ de ácidos nucleicos (ADN o ARN). Si se conoce bien el gen diana, pueden purificarse muestras de moléculas de ARN o de ADN en el laboratorio, y se pueden marcar con un isótopo radiactivo. La secuencia marcada se adhiere perfectamente a las secuencias de ADN diana en la colonia bacteriana y una película fotográfica sensible permitirá registrar la situación geográfica exacta de las colonias con genes recombinantes, marcados radiactivamente. Como herramientas adicionales se emplean *transcriptasas inversas* o *sondas de anticuerpos*: dado que existen muchas clases de ARNm, no es fácil purificar sondas de ARNm. La enzima retrotranscriptasa, presente en un virus que emplea ARN y no ADN como molécula genética primaria, se puede utilizar para sintetizar la molécula extraña de ARNm, pero hecha ahora con ADN monocatenario. Marcadas radiactivamente, pueden soltarse como sondas de ADN que se adhieren al gen recombinante diana como lo hacen las sondas de ARN.

A partir de *anticuerpos* (moléculas producidas por el sistema inmunológico para hallar y neutralizar *antígenos*), marcados radiactivamente, se puede hallar también la localización exacta de secuencias de ADNrec, pues se unen al producto antigénico

⁸⁹ Una vez que una célula huésped ha quedado transformada con un plásmido recombinante (vector + ADN a clonar), queda modificada en el sentido de que adquiere resistencia al antibiótico para el que codifica resistencia el vector (ampicilina o tetraciclina). Se añade entonces el antibiótico al cultivo de bacterias sometidas a la acción del plásmido y sólo sobreviven aquellas que, eventualmente, han incorporado el gen de resistencia aportado por el plásmido, junto con el ADN recombinante extraño. Pueden localizarse entonces los clones respectivos en el cultivo. Cf. COOPER, o.c., p. 60; y SUZUKI-KNUDTSON, o.c., pp. 114-115.

⁹⁰ El conjunto de clones obtenidos mediante la introducción de diferentes fragmentos de ADN recombinante procedente de un organismo en un cultivo de células huésped constituye la «biblioteca genética» o «genoteca» de ese organismo.

⁹¹ Un fragmento de ADN o ARN monocatenario marcado cuya secuencia es idéntica o complementaria a alguna porción única de un segmento de ADN de especial interés. En condiciones normales sólo se une al fragmento (o fragmentos) clonado que contiene esa secuencia concreta. Su etiquetaje radiactivo permite identificar el fragmento al que se ha unido la sonda.

filtrado de las colonias bacterianas donde se hospeda el gen diana. Incluso el *código genético* puede utilizarse como herramienta: se aísla una proteína particular de la célula y se determina la secuencia de aminoácidos de una parte de la proteína; con esta información y usando como referencia el código genético se sintetiza una mezcla de oligonucleótidos sinónimos, correspondientes al segmento proteico secuenciado. Convenientemente marcados, sirven de sonda para rastrear colonias portadoras del gen que interesa. El oligonucleótido o segmento del gen sintético puede ser marcado radiactivamente y soltado como cualquier otra sonda radiactiva para rastrear copias recombinantes del mismo gen en las colonias bacterianas. Localizadas las células portadoras del gen, pueden ser cultivadas en laboratorio como fuente inagotable de copias del gen original⁹² (cf. ilustración 13, “ADN recombinante: la nueva tecnología”).



⁹² Para la descripción sencilla y divulgativa de estas técnicas he seguido a SUZUKI - KNUDTSON, o.c., pp. 102-125.

ADN RECOMBINANTE: LA NUEVA TECNOLOGÍA

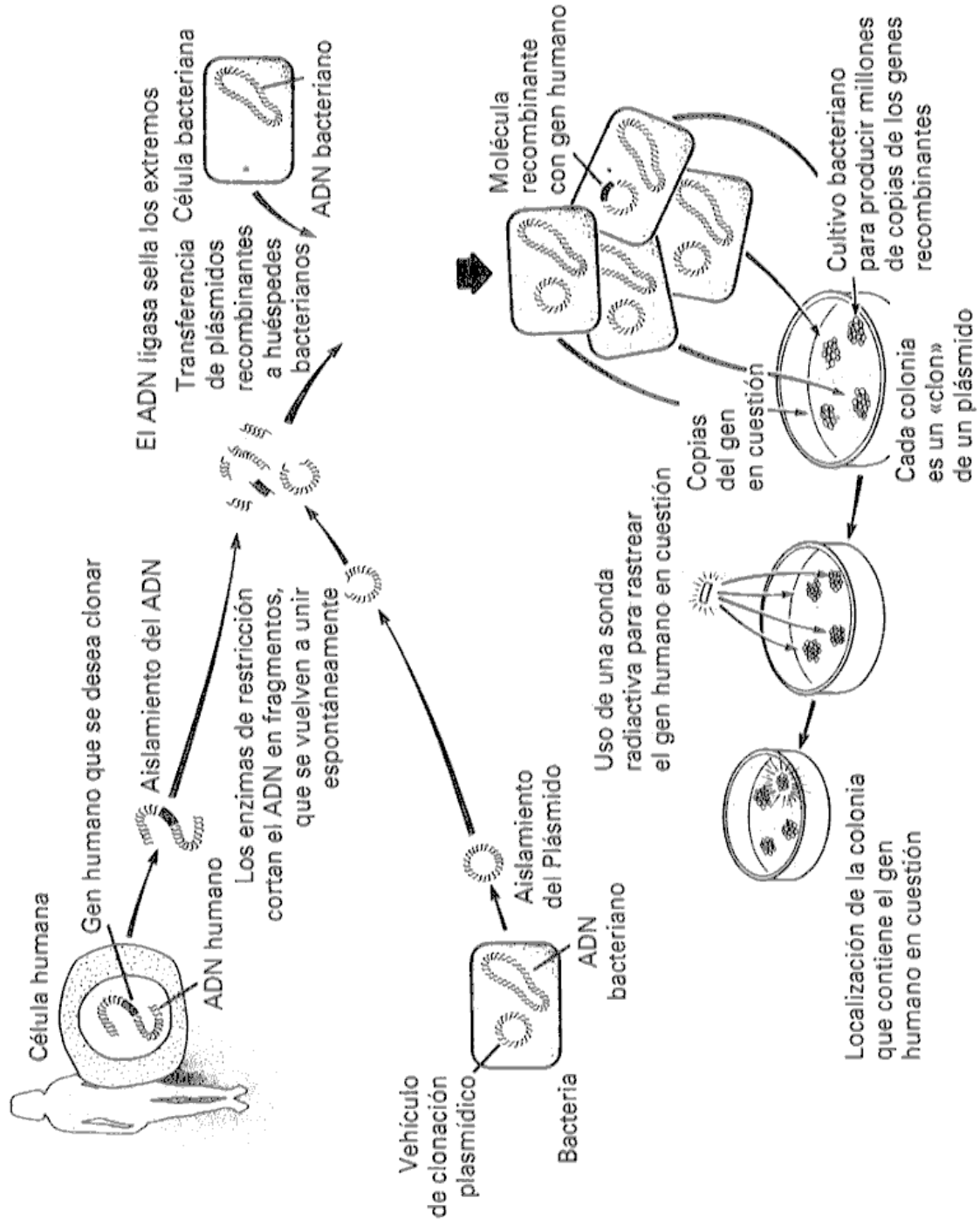


Ilustración 13

1.4. Aplicaciones de las técnicas de ingeniería genética

1.4.1. Síntesis de productos génicos de gran utilidad en la terapia clínica: Bacterias y levaduras pueden ser utilizadas como «fábricas» de proteínas valiosas, aprovechando comercialmente la posibilidad de manipular, modificar y transferirles genes⁹³. De este modo pueden obtenerse rápidamente cantidades comerciales de proteínas más baratas, más seguras y de mayor calidad, como la *insulina* para los diabéticos, obtenida hasta no hace mucho del páncreas de cerdos y de terneras; el *interferón*, un poderoso agente antiviral de múltiples aplicaciones clínicas⁹⁴; y un compuesto *activador del plasminógeno*, útil para destruir coágulos de sangre.

Se abre también la posibilidad de crear *vacunas* contra agentes infecciosos, especialmente eficaces contra virus que no se multiplican en cultivos celulares, como el de la hepatitis B⁹⁵. Sustancias hormonales de gran valor podrían fabricarse a gran escala y de forma más barata, como la *somatostatina*, hormona inhibidora del crecimiento corporal, que antes sólo podía encontrarse en el hipotálamo u obtenerse artificialmente mediante la ordenación artificial de sus 14 aminoácidos, con un coste excesivo. La *somatotropina*, hormona compuesta de 141 aminoácidos que regula el crecimiento del cuerpo y hasta hace poco extraída en exiguas proporciones de las glándulas pituitarias de cadáveres humanos, puede sintetizarse ahora utilizando retrovirus. La producción de estas sustancias ha originado toda una industria de gran envergadura económica⁹⁶.

Por último, podrían resolverse buena parte de los problemas inmunológicos desactivando algunas de las defensas existentes en el organismo para que no se dispongan a rechazar las células extrañas introducidas en trasplantes e injertos⁹⁷.

⁹³ Cf. DAVIES, Julian, «La ingeniería genética», *Mundo Científico*, 71, 1990: 704-713.

⁹⁴ El interferón beta está siendo utilizado en varios países como medio eficaz para aliviar los síntomas de la esclerosis múltiple, por ejemplo, y recientemente ha sido aprobado su empleo en España. Cf. *EL PAÍS*, 8.5.95: 31.

⁹⁵ Ya existe una vacuna recombinante eficaz contra el virus de la hepatitis B (algunos de sus nombres comerciales: *ENGERIX B* y *RECOMBIVAX H-B*), hasta hace poco sin tratamiento específico. Se trata de una suspensión estéril que contiene el antígeno de superficie purificado del virus de la hepatitis B, preparado mediante tecnología de ADN recombinante, absorbido en hidróxido de aluminio. El antígeno se produce por cultivo de células de levadura diseñadas genéticamente, portadoras del gen que codifica el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg). Expresado en células de levadura, se purifica en diferentes etapas físico-químicas. En su fabricación no se utiliza ninguna sustancia de origen humano. En neonatos, niños y adultos con riesgo, su eficacia protectora está entre el 95% y el 100% (cf. *Vademecum Internacional*. Medicom, Madrid, 1995⁹⁶: 1141).

⁹⁶ El gran desarrollo ha sido para compañías como *Genentech Inc.*, *Biogen*, *Genetics Institute*, *Amgen*, etc., comercializando nuevos productos como la hormona del crecimiento humano, insulina, Factor VIII de cicatrización, y el fármaco activador del tejido plasminógeno en el corazón, entre otros. Cf. SASSON, Albert, «Biotecnología y bioindustria», *Mundo Científico*, 71, 1990: 802-808.

⁹⁷ Cf. GAVILONDO COWLEY Jorge V., «Anticuerpos monoclonales de segunda generación», *Investigación y Ciencia*, 169, 1990: 72-79.

1.4.2. En Agronomía: Se está intentando la introducción de bacterias que fijan el nitrógeno del aire para que vivan en simbiosis con plantas como los cereales, de forma que puedan aprovechar ese nitrógeno atmosférico sin el empleo de fertilizantes químicos, que encarecen enormemente la producción⁹⁸. Hay numerosos proyectos de investigación en curso, algunos con buenos resultados iniciales para dotar a las plantas útiles de mayor resistencia a la dureza del clima, el hielo, la sequía, las infecciones y las plagas⁹⁹. Se han obtenido también variedades de tomate que retrasan su maduración y resisten mejor un almacenamiento prolongado¹⁰⁰.

1.4.3. Química: Se están modificando bacterias para que ayuden a la purificación de los metales y ya están disponibles otras que se alimentan de residuos oleosos, potencialmente muy útiles para eliminar mareas negras¹⁰¹. Otras perspectivas se abren en la producción de sustitutos de la gasolina a partir de residuos de plantas y con la ayuda de ciertas bacterias. Ciertas variedades de plantas genéticamente modificadas pueden convertirse en «factorías» para producir determinados productos químicos, como fibras similares al poliéster, plásticos biodegradables, lubricantes industriales, nuevas vacunas, etc.¹⁰²

1.4.4. En Ganadería: Se han generalizado algunas técnicas de clonación utilizadas eficazmente por primera vez en México, que permiten obtener crías de un solo padre o de una sola madre. También se han obtenido éxitos en la modificación de rasgos fenotípicos en algunas especies de ganado ovino y vacuno, con miras a potenciar aquellos rasgos más rentables económicamente y disminuir el tamaño general del animal. Es posible, por ejemplo, que ovejas mucho más pequeñas de lo normal (que requieren menos alimentación) den la misma cantidad de leche y carne de más calidad que otras de tamaño mayor¹⁰³. Es fácil imaginar el impacto económico de todas estas técnicas cuando se generalice su aplicación y se solventen las dificultades técnicas existentes.

⁹⁸ Cf. CULOTTA, E., «Will Plants Profit From High CO₂?», *Science*, 268, May 1995: 654-656.

⁹⁹ Cf. MOFFAT, Anne S., «Improving Plant Disease Resistance», *Science*, 257, 1992: 482-483; ID., «High-Tech Plants Promise a Bumper Crop of New Products», *Science*, 256, 1992: 770-771; STASKAWICZ, B. et al., «Molecular Genetics of Plant Disease Resistance», *Science*, 268, May 1995: 661-667.

¹⁰⁰ GASSER, Charles S. y Robert T. FRALEY, «Cultivos transgénicos», *Investigación y Ciencia*, agosto, 1992: 64-70.

¹⁰¹ Cf. RAMOS, Juan Luis y Fernando ROJO, «Biodegradación e ingeniería genética», *Investigación y Ciencia*, 164, 1990: 72-79.

¹⁰² Cf. MOFFAT, A.S., «Exploring Transgenic Plants As a New Vaccine Source», *Science*, 268, May 1995: 658-660 (p. 659: «Plants as Chemical Factories»).

¹⁰³ Cf. HOUEBINE, Louis-Marie, «Los animales transgénicos», *Mundo Científico*, 71, 1990: 782-790.

1.4.5. En Medicina: Las nuevas técnicas de ingeniería genética han hecho posible la identificación y aislamiento de muchos genes implicados en enfermedades hereditarias de notable incidencia en la población: anemia falciforme (1980), hemofilia (1984), deficiencia de alfa 1-antitripsina (1984), retinoblastoma (1984), hipercolesterolemia (1985), distrofia muscular de Duchenne (1988), fibrosis quística (1989), osteoartritis (1990), corea de Huntington (1993?) y un largo etcétera, como veremos en el capítulo IV. Otros objetivos inmediatos son la identificación del gen/los genes implicados en la enfermedad de Alzheimer¹⁰⁴, en enfermedades cardíacas producidas por elevados niveles de colesterol¹⁰⁵ y en la diabetes¹⁰⁶. En principio, el conocimiento detallado de las alteraciones genéticas responsables de estas y otras muchas enfermedades abre la posibilidad de liberar a la humanidad de muchas crueldades provocadas por «la lotería genética».

La identificación y aislamiento de genes o grupos de genes responsables de alteraciones fenotípicas importantes ha puesto a disposición de los investigadores una gran cantidad de *sondas genéticas*, útiles para realizar sondeos o cribados genéticos a escala masiva y detectar precozmente genes asociados a enfermedades humanas y posibles mutaciones deletéreas en los individuos¹⁰⁷. La posibilidad de detectar enfermedades o predisposiciones a las mismas inaugura, según algunos, una nueva etapa dentro de la medicina (una «medicina predictiva» o «genómica»)¹⁰⁸. Los procedimientos para la obtención y manejo de esta información, así como el contexto social en el que se apliquen, merecen una reflexión posterior más detenida.

Como prolongación natural, el conocimiento cada vez más detallado de las alteraciones genéticas humanas está abriendo las puertas a nuevas terapias dirigidas a sustituir directamente los genes alterados en células no germinales (terapia génica somática) y a intervenciones directas o indirectas en el patrimonio genético humano de la línea germinal (terapia génica en línea germinal). Esta última posibilidad encuentra muchos más obstáculos en humanos, por diversas razones que después comentaremos. Pero la terapia génica somática ya se ha aplicado con éxito en diversas

¹⁰⁴ Provoca una pérdida gradual de memoria y funciones, sobre todo en la vejez, por daño en diferentes partes del cerebro. En países como Estados Unidos es la cuarta causa de muerte.

¹⁰⁵ Una de las principales causas de mortalidad en los países desarrollados.

¹⁰⁶ Existen, probablemente, mecanismos genéticos causantes del ataque del sistema inmune a las células que producen insulina en el páncreas.

¹⁰⁷ En el caso de la *enfermedad de Alzheimer*, los últimos esfuerzos se estaban centrando precisamente en el diseño de sondas genéticas para la detección de portadores prenatal/posnatalmente, sin que exista todavía una terapia eficaz a la que el paciente portador pueda someterse como medida preventiva o paliativa.

¹⁰⁸ Cf. WINGERSON, *Mapping Our Genes. The Genome Project and the Future of Medicine*. New York, Dutton, 1990.

ocasiones¹⁰⁹, y parece especialmente indicada para combatir enfermedades hereditarias de origen monogénico¹¹⁰, algunas enfermedades graves del sistema inmune (ADA) y otros trastornos provocados por mutaciones genéticas aisladas¹¹¹.

Por último, la gran similitud existente entre genes de ratones y genes humanos, a pesar de una distancia evolutiva de 70 millones de años, abre la posibilidad de construir modelos de enfermedades humanas en ratón y ensayar posibles tratamientos en ellos/en otros biológicamente parecidos, para después aplicarlos a humanos¹¹².

2. Del estudio y análisis del ADN a la construcción de «genotecas»

El conocimiento adecuado de la genética de un organismo resulta esencial para la correcta comprensión de fenómenos biológicos tan complejos como la organización celular, el desarrollo orgánico y el funcionamiento del cerebro, por ejemplo. Aunque desde hace unos años es posible localizar, clonar y secuenciar genes individuales, el proyecto de localizar, clonar y secuenciar todos los genes de un organismo constituye una tarea formidable. Han sido necesarias muchas innovaciones en procedimientos de análisis del ADN, pero también en la financiación, coordinación y organización de laboratorios, para plantear razonablemente un proyecto así, incluso sobre genomas tan pequeños como el de una bacteria¹¹³.

Bases de datos computarizadas, redes telemáticas y software (aplicaciones/programas) cada vez más sofisticado para localizar, comparar, intercambiar y manejar secuencias de ADN y proteínas se han convertido en herramientas imprescindibles para la investigación biomédica. La bioinformática ha irrumpido con fuerza facilitando la comprensibilidad, la calidad, la interoperatividad y el

¹⁰⁹ En septiembre de 1990 ya se autorizó la primera terapia génica a una niña de 4 años. Se le reinyectaron sus propios leucocitos, modificados mediante ingeniería genética, para que incorporaran un nuevo gen que produjera la enzima adenosina desaminasa (ADA). La terapia génica contra esta deficiencia y contra la fibrosis quística, por ejemplo, han demostrado una eficacia notable en el alivio temporal de los síntomas. Actualmente hay decenas de protocolos de terapia génica aprobados para el tratamiento de diversas enfermedades, desde algunos tipos de cáncer hasta el SIDA. Algunas aplicaciones novedosas dirigidas a impedir la síntesis de proteínas relacionadas con enfermedades se recogen en J.S. COHEN y M.E. HOGAN, «Las nuevas medicinas genéticas», *Investigación y Ciencia*, nº 221, feb. 1995: 38-44.

¹¹⁰ Cf. Francis S. COLLINS, «Cystic Fibrosis: Molecular Biology and Therapeutic Implications», *Science*, 256, 1992: 774-779.

¹¹¹ Cf. EDITORIAL, «Gene Therapy: New Protocols, Risks, and Possible Advances», *ASM News*, 59, 2/1993: 54-56.

¹¹² Cf. Rebecca KOLBERG, «Animal Models Point the Way to Human Clinical Trials», *Science*, 256, 1992: 772-773.

¹¹³ El genoma de la bacteria *E. coli* contiene unos cuatro millones de pares de bases; el de la mosca *Drosophila melanogaster*, 165 millones pb; 3.000 millones de pb tiene el de un mamífero como el ratón y 3.500 millones el de *Homo sapiens*.

acceso a la información genética. Ha hecho posible además la automatización de tareas complejas en el laboratorio y el acceso inmediato a una inmensa cantidad de datos y publicaciones electrónicas¹¹⁴.

La *genoteca* de un organismo (una especie de fichero con información sobre toda la dotación genética de un organismo) se consigue obteniendo miles o millones de fragmentos aleatorios de su genoma completo y clonándolos individualmente por medio de un sistema vector/hospedador adecuado. Se puede obtener una genoteca de genoma humano en la que el ADN humano esté repartido en cientos de miles de fagos, bacterias recombinantes o bancos de cromosomas artificiales de levadura (abrev. YACs, del inglés *yeast artificial chromosome*)¹¹⁵. Cada clon individual del fago, bacteria o YAC será portador de un fragmento del genoma humano.

El procedimiento para construir una «genoteca» humana sigue la mayoría de los pasos descritos anteriormente: 1) Extracción de ADN cromosómico de una muestra de células humanas, por ejemplo; 2) la muestra de ADN es sometida a la acción de enzimas de restricción, para dividir los 46 cromosomas en fragmentos de una longitud no superior a algunos miles de bases; 3) un vector vírico se expone a la acción de los mismos enzimas de restricción, creando fragmentos de ADN vírico con extremos cohesivos o solapantes que puedan adherirse a los extremos complementarios del ADN humano; 4) ADN humano y vírico se combinan al azar, con el objetivo que cada gen humano se inserte en al menos un virus; 5) los virus recombinantes se cultivan en laboratorio, cubiertos por capas de células bacterianas. Cada replicación de los virus supondrá la duplicación de los virus humanos. El conjunto de virus constituyen la «genoteca humana».

Para facilitar una localización precisa de cada gen es necesario, además, un *índice* exhaustivo. En los últimos años se vienen utilizando cromosomas artificiales de levadura (YACs) como medios más efectivos para elaborar la genoteca, pues admiten genes de un tamaño mucho mayor que el aceptado por los virus (desde 40.000 ó 50.000 pb hasta varios millones de pb). Los clones de levadura se ordenan por lugares etiquetados por su secuencia (STSs, abrev. del inglés *sequence-tagged-sites*). La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, [cf. más adelante, p. 78]) permite sucesivas búsquedas de fragmentos identificados por su secuencia, a partir de sondas ya conocidas. Finalmente, los clones obtenidos se ordenan según los STSs que contengan, con ayuda de programas informáticos interactivos que facilitan la búsqueda automática de los extremos solapantes y el proceso de selección.

¹¹⁴ Cf. M.S. BOGUSKI, «Bioinformatics», *Current Opinion in Genetics and Development* 4, 1994: 383-388.

¹¹⁵ El soporte elegido depende de la longitud de los fragmentos de ADN que puede aceptar: bacteriófagos (15 kb), cósmidos (50 kb) o YACs (300 kb).

Es fácil imaginar la utilidad de mapas de STSs lo más completos posible, para agilizar esta tarea. El análisis en profundidad de un genoma completo incluye mapas de clones ordenados, datos de encadenamiento genético, mapas de localización cromosómica, secuencias de proteínas y, en el caso humano, una base de datos sobre genes asociados a enfermedades humanas.

Por estos procedimientos es posible explorar el genoma de cualquier especie, y obtener genotecas o colecciones amplias de colonias de bacterias recombinantes que contengan fragmentos clonados de todas las secuencias de ADN en ese genoma (cf. ilustración “Construcción de una biblioteca...”).

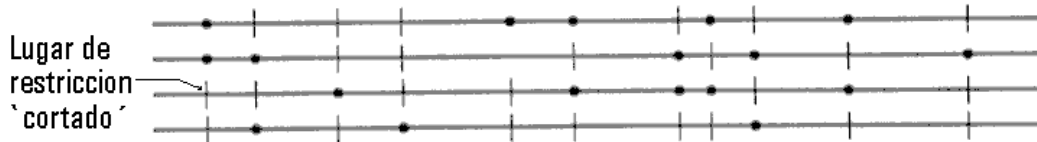


Construcción de una biblioteca de fragmentos de ADN clonado

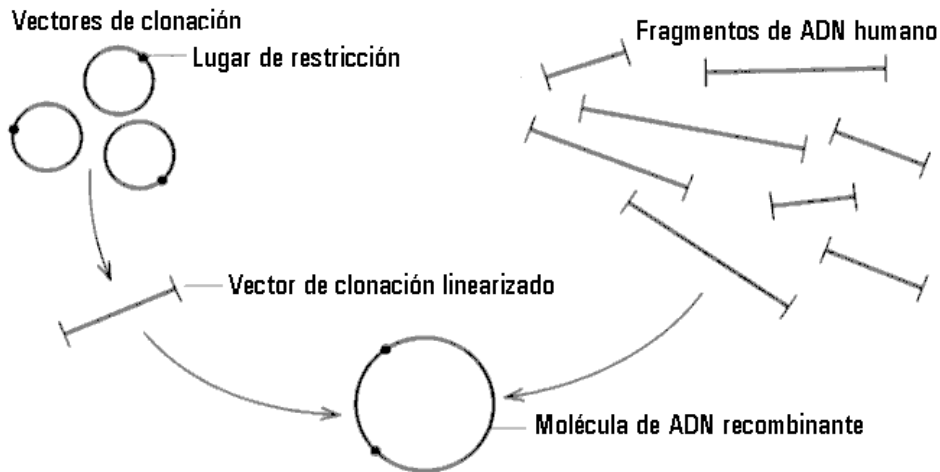
Paso 1: (a) Se aíslan muchas copias de la molécula de ADN humano a cartografiar



(b) Las moléculas son parcialmente digeridas con un enzima de restricción para crear fragmentos solapantes



Paso 2: (a) Se linearizan los vectores circulares de clonación con la enzima de restricción utilizada en el paso 1b



(b) Se ligan los vectores de clonación y los fragmentos de ADN humano para crear moléculas de ADN recombinante

Paso 3: Se facilita la entrada de moléculas de ADN recombinante en las células huésped, en este caso la bacteria *E. coli*, y cada célula huésped crece en una colonia aislada, donde produce muchas copias idénticas de la molécula de ADN recombinante.

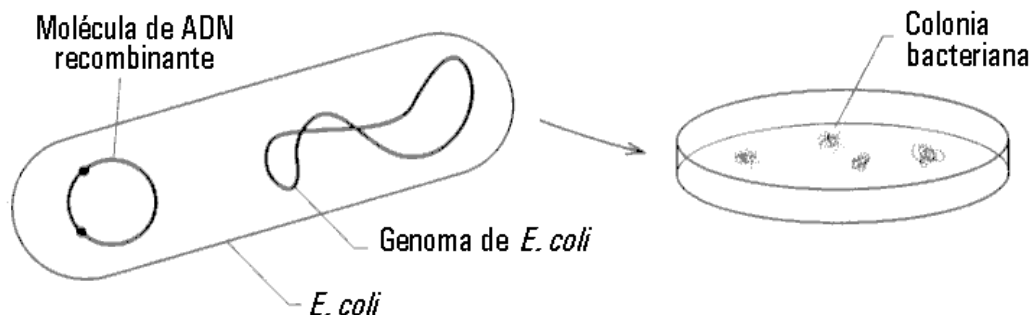


Ilustración 14

3. Procedimientos utilizados para el análisis de genomas completos

3.1. Fragmentación por número de copias y ADN repetitivo: Hacia 1965 se supo que el ADN eucariótico contiene múltiples copias idénticas o casi idénticas de varias secuencias. Se les llamó ADN repetitivo y, según las especies, puede constituir desde un 3% hasta un 80% del ADN total, aproximadamente. En el genoma humano, entre un 25% y un 35% (otros hablan de hasta un 90%) es ADN repetitivo. El ADN de los virus y el de procariontes no contiene en absoluto, o muy pocas, secuencias repetitivas. Muchas de estas copias repetidas en tándem se hallan unas a continuación de otras con una localización precisa en el genoma, en un rango que oscila entre unos pocos pares de bases y varios miles de pares de bases; otras se hallan dispersas y entremezcladas en muchas localizaciones diferentes (con un tamaño entre cientos de pb y siete mil pb). El número de copias de todas estas secuencias repetidas varía desde menos de diez hasta más de un millón. El ADN repetitivo se halló por renaturalización del ADN desnaturalizado (separado en dos cadenas singulares). La renaturalización se utiliza todavía para fraccionar fragmentos de ADN por número de copias, separando sus componentes en ADN muy o poco repetitivo y en copias únicas de ADN. Esto facilita la identificación de genes particulares, la mayoría de los cuales son únicos en un genoma y pueden estar contenidos en la fracción de copia única.

3.2. Fragmentación del ADN según su longitud: Electroforesis convencional en gel: Los fragmentos de ADN (sus grupos fosfato) están cargados negativamente, por lo que acusan la influencia de un campo eléctrico. Los fragmentos de ADN situados en un gel de agarosa (un material poroso semisólido) se mueven a través del gel cuando se aplica un campo eléctrico constante en magnitud y en dirección, en dirección opuesta a la del campo eléctrico (hacia el electrodo positivo). El desplazamiento de un fragmento a través del gel es inversamente proporcional al logaritmo de su longitud, de modo que los fragmentos más cortos se desplazan más fácilmente y los más largos se desplazan menos. Por consiguiente, la electroforesis en gel permite separar fragmentos de ADN según su longitud. Después de la electroforesis, las posiciones de los fragmentos se pueden detectar introduciendo el gel en una solución que se une fuertemente al ADN y emite luz visible cuando es iluminado con luz ultravioleta. Una fotografía de la placa bajo luz ultravioleta muestra los fragmentos de ADN como bandas de luz. Es preciso que la muestra de ADN contenga muchas copias de cada fragmento, con la misma longitud pero no necesariamente con las mismas bases.

Aunque este procedimiento aporta escasa o nula información sobre el funcionamiento de la molécula dentro de la célula, la electroforesis en gel de los fragmentos de restricción (los que quedan tras la «digestión» del ADN por enzimas de

restricción) es un método de gran utilidad para el estudio del ADN. Variando la concentración de agarosa en el gel permite estudiar genomas de diversos tamaños, desde unos cientos de pb hasta genomas completos, como el del fago lambda, cuyo ADN tiene una longitud de unos 50.000 pb. Cuando los fragmentos de restricción obtenidos tras la digestión completa por *EcoRI* de muchas copias del genoma λ son sometidos a electroforesis en gel, se hallan en el gel grupos de fragmentos localizados en zonas correspondientes a 3.400, 4.900, 5.300, 6.000, 7.900 y 22.000 pb. Esta serie de seis fragmentos de restricción es única y peculiar del genoma λ , por lo que puede ser utilizada como medio de identificación característico de ese genoma (su «*huella identificadora* por fragmentos de restricción de *EcoRI*»). Cf. ilustración 15). Del mismo modo pueden ser identificados otros genomas virales.

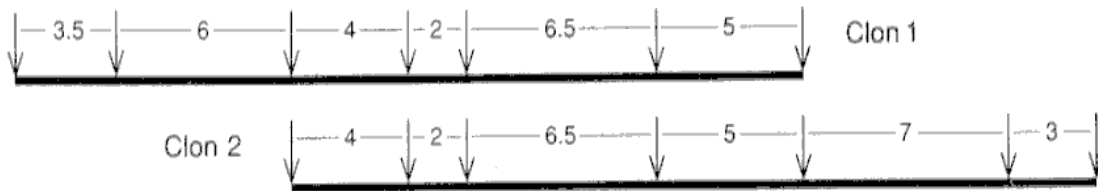
Con genomas bacterianos mayores y genomas eucarióticos digeridos por enzimas de restricción que cortan por lugares de 6 bases se obtienen tantos fragmentos de restricción que la electroforesis en gel produce una mancha continua de fragmentos, en lugar de una serie de fragmentos bien diferenciados. En grandes genomas sólo puede obtenerse una identificación clara de pequeños segmentos con este procedimiento, por la disponibilidad de múltiples copias del segmento. Pero lo dicho basta para comprender la posibilidad de obtener un mapa del genoma λ , por ejemplo, donde aparezcan las distancias relativas entre sus lugares de restricción por *EcoRI*. El mapa puede ser mucho más detallado si se somete la muestra a dos «digestiones» con enzimas *EcoRI*, una completa y otra parcial. La primera produce fragmentos con una longitud igual a la distancia entre dos lugares cualesquiera de restricción adyacentes; la segunda produce fragmentos con una longitud igual a la distancia entre tres o más lugares de restricción contiguos. Los datos combinados de una y otra permitirían ordenar los fragmentos según su longitud y construir el mapa de «lugares de restricción».

Estas huellas de fragmentos de restricción de segmentos clonados de grandes genomas se han aplicado en la construcción de mapas de segmentos, ordenados en el mismo orden en que aparecen a lo largo del genoma. Calculando la distribución de los lugares de restricción a lo largo del genoma y el número de longitudes de los fragmentos de restricción en común puede hallarse la probabilidad de que dos fragmentos se superpongan y contengan, por tanto, partes de ADN contiguas en una molécula de ADN cromosómico. El inconveniente de esta técnica está en que el campo eléctrico aplicado es constante, y los fragmentos de ADN grandes, con más de 50.000 pb, quedan ubicados arbitrariamente en el gel, sin desplazarse en función de su longitud. Se necesita una técnica más precisa.

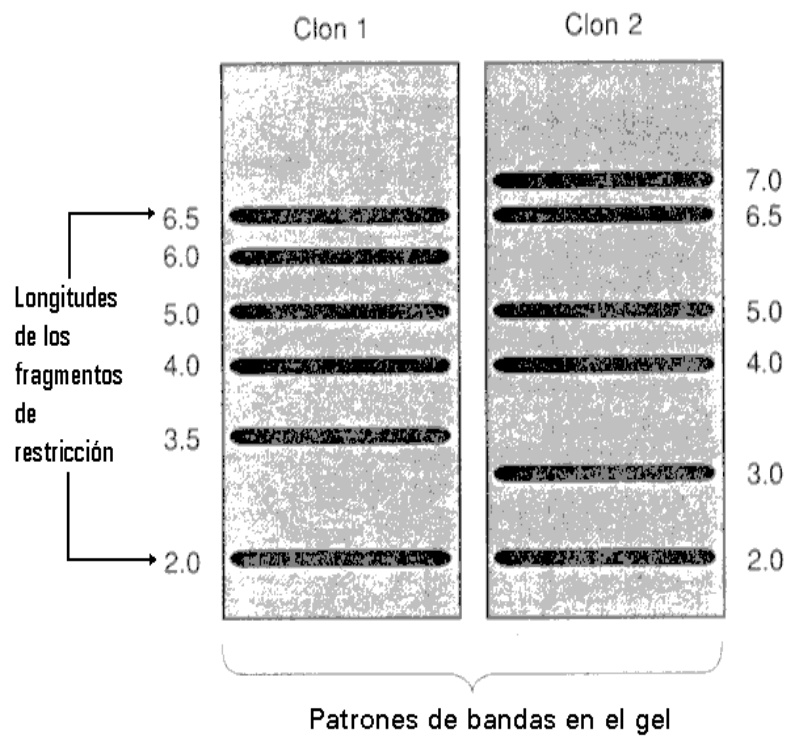
Huellas de fragmentos de restricción

(a) El clon 1 solapa al clon 2

↓ Lugares de restricción de *EcoRI*



(b) Huellas de los clones 1 y 2



(c) Regiones de solapamiento y no solapamiento, inferidas a partir de los datos sobre huellas en (b). Los fragmentos son ordenados arbitrariamente, atendiendo sólo a su tamaño (de mayor a menor), dentro de cada región.



Ilustración 15

3.3. La electroforesis en gel mediante campos eléctricos intermitentes (Pulsed Field Gel Electrophoresis, PFGE): El análisis físico de genomas completos de organismos eucariotas obligaba a manejar grandes fragmentos de ADN mediante electroforesis en gel de agarosa, seguido de manchado o tinción de Southern. Pero el procedimiento está limitado a moléculas de ADN de unos 30.000-50.000 pb como mucho. Para analizar fragmentos mayores se ha desarrollado la electroforesis en gel mediante campos eléctricos intermitentes (PFGE). Su diferencia con la convencional está en que el campo eléctrico se produce por «pulsos de corriente» que varían periódicamente desde cero hasta una serie de valores determinados y en que circula a lo largo de la molécula de ADN pero variando periódicamente de dirección, orientándose hacia pares de electrodos en diferentes localizaciones. La ventaja de este método es que permite separar sin romperlas moléculas de entre 200.000 pb (200 kpb) y 3.000-5.000 kpb (equivalentes al tamaño de un cromosoma de levadura) y desplazarlas en el gel hasta una posición indicadora de su tamaño, en función del tiempo de aplicación del campo. Esta técnica puede utilizarse para construir mapas físicos a gran escala de un genoma¹¹⁶.

3.4. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): Es un método *in vitro* para amplificar selectivamente mediante reacciones enzimáticas una región corta (100-6.000 pb) de una molécula de ADN y obtener millones de copias. Se diferencia de la clonación del ADN en que éste es un método *in vivo* no selectivo, aunque permite clonar fragmentos de ADN mucho mayores. La PCR resulta especialmente útil para detectar marcadores específicos sobre los mapas físicos de los cromosomas. Permite detectar la presencia de un segmento concreto de ADN en una muestra mucho más amplia y sintetizar muchas copias del mismo que pueden ser utilizadas después como una sonda o como material para iniciar la secuenciación.

¹¹⁶ Más detalles sobre esta técnica pueden consultarse en J.D. WATSON, M. GILMAN, J. WITKOWSKI y M. ZOLLER, *Recombinant DNA*. W.H. Freeman and Co., New York, 1992²: 584-587 y en COOPER, *o.c.*, pp. 55-56.

La reacción en cadena de la polimerasa

La mezcla de reacción incluye: dos cebadores monocatenarios, cada uno con una secuencia de 20 bases complementaria del extremo 3' de la secuencia diana; polimerasa *Taq* termorresistente; y desoxirribonucleótidos trifosfatos (dNTPs).

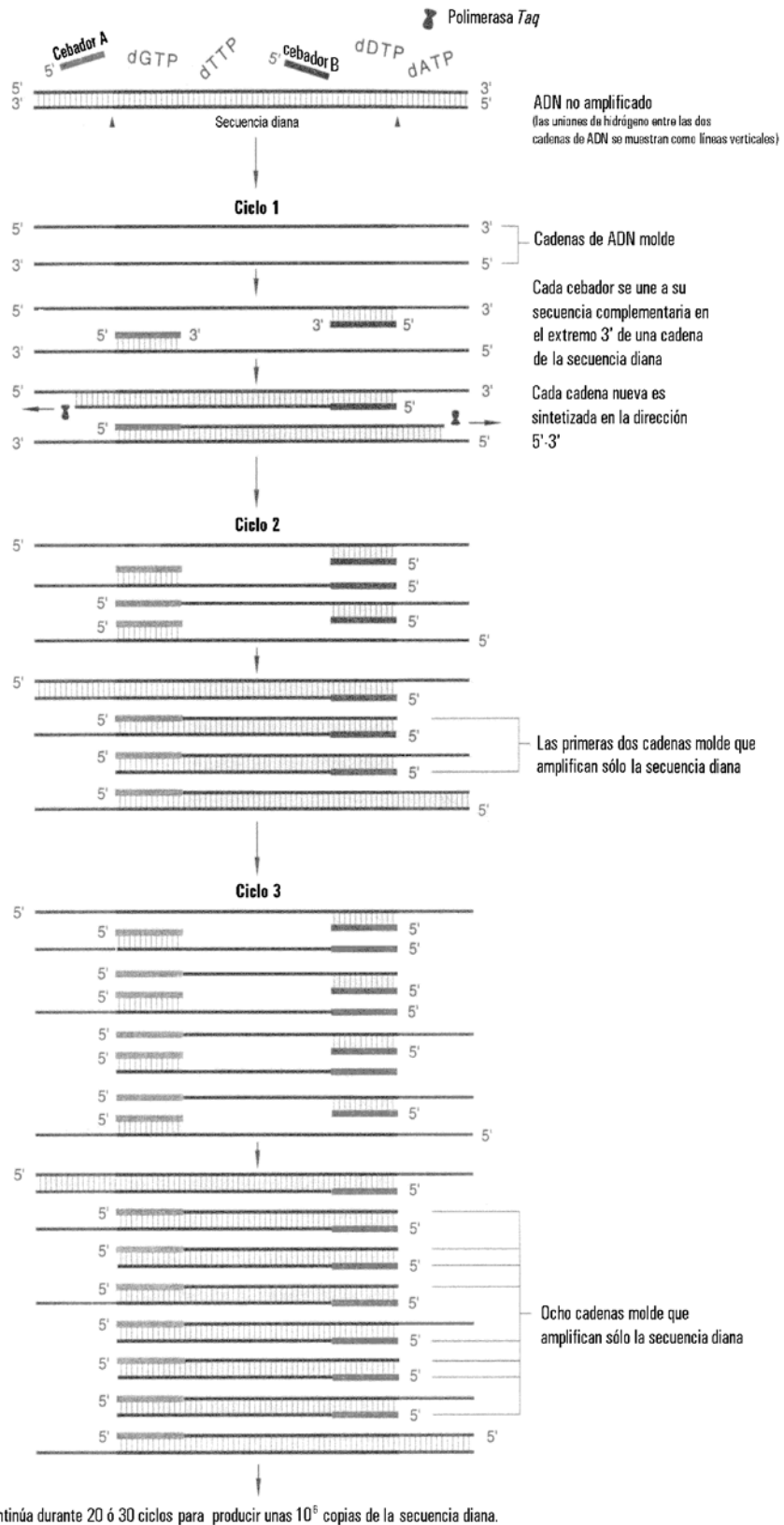


Ilustración 16

Antes de iniciar la reacción, la mezcla debe contener todo lo necesario¹¹⁷. La reacción en cadena de la polimerasa *Taq* (aislada en la bacteria *Thermus aquaticus*, presente en géiseres o aguas termales) se produce repitiendo ciclos de tres temperaturas diferentes¹¹⁸. Normalmente, la reacción en cadena se prolonga durante unos 20 ó 30 ciclos en dispositivos controlados por ordenador, produciendo entre un millón y un billón de copias de la secuencia diana. Para comprobar si la secuencia en cuestión ha sido efectivamente ampliada, los productos de la reacción son separados en un gel mediante electroforesis. Si el experimento ha tenido éxito, el gel contendrá una única banda intensa con las copias sintetizadas de la secuencia diana.

La posición de la banda en el gel indicará la longitud de la región ampliada. La aparición de dos o más bandas intensas en el gel indica que ha sido ampliada más de una región del genoma y que la secuencia de los cebadores se halla repetida una o más veces en el genoma.

3.5. Secuenciación del ADN: Es el proceso que proporciona información detallada sobre la secuencia de bases contenidas en un fragmento de ADN. Todavía resulta un procedimiento costoso y aburrido, pero la información que proporciona es crucial para identificar las mutaciones en el ADN asociadas a muchas enfermedades hereditarias y para comprender en sentido amplio el funcionamiento y evolución de los genes y los genomas. El procedimiento y sus aplicaciones se describen más abajo (pp. 108-113). La denominada «secuenciación múltiple» es un procedimiento que permite preparar decenas de genotecas a partir de una misma muestra de ADN y acelera enormemente el proceso de secuenciación (cf. ilustración 17, “Secuenciación múltiple del ADN”).

¹¹⁷ Una muestra suficiente de ADN genómico (entre 10 nanogramos y 1 microgramo del ADN genómico total) con la secuencia «diana» (la PCR suele amplificar normalmente una única secuencia diana en una copia diploide del genoma aislado de una sola célula, 6 picogramos); dos «cebadores» (secuencias de unos 20 nucleótidos, sintetizadas para su comercialización) de ADN monocatenario que unen por emparejamiento de bases a las hebras opuestas de ADN en un lugar o extremo determinado de la secuencia; una polimerasa del ADN termo-resistente, para catalizar la síntesis de una cadena de ADN complementaria de la secuencia diana de un modo fiable a altas temperaturas; trifosfatos desoxirribonucleótidos libres, precursores de los cuatro diferentes nucleótidos para prolongar los «cebadores». Y todo ello colocado en un dispositivo adecuado para optimizar la función enzimática.

¹¹⁸ **1ª fase:** Calentamiento de la muestra hasta 95°C para desnaturalizar la doble cadena de ADN y romper los puentes de hidrógeno que unen las bases de una hebra con las de la otra. El producto resultante sirve de molde para la síntesis de nuevo ADN. **2ª fase:** Se enfría la muestra hasta los 55°C-65°C para permitir que cada cebador se una a su secuencia complementaria en el extremo 3' de una de las hebras molde. **3ª fase:** Se eleva la temperatura a 72°C para facilitar una síntesis óptima y la ampliación del cebador por la acción de la polimerasa, que continúa catalizando la adición de nucleótidos al cebador en la dirección 3' ó 5' hasta que llega al final de la secuencia-molde o se produce algún error. El ADN sintetizado en cada ciclo sirve de molde o patrón para la síntesis del siguiente ciclo. Cada ciclo duplica el número de hebras de ADN monocatenario iniciales.

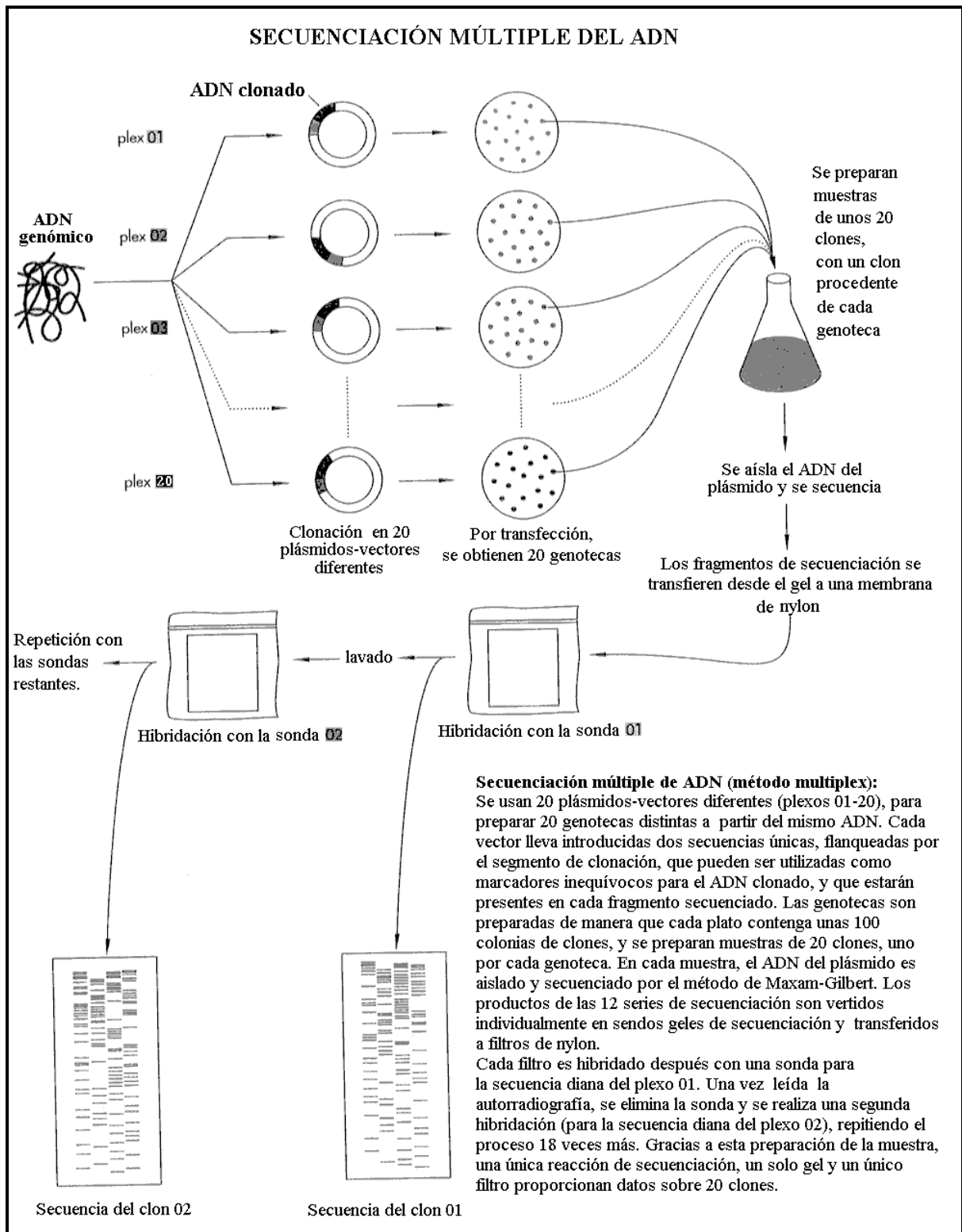


Ilustración 17

3.6. Hibridación: Se llama hibridación a la unión mediante puentes de hidrógeno entre un fragmento de ARN (o ADN) y un fragmento de ADN monocatenario complementario que origina una doble cadena ADN-ARN. Se considera también hibridación el mismo tipo de unión entre dos fragmentos de ácidos nucleicos monocatenarios que sólo son complementarios a lo largo de alguna región, más bien corta, de su longitud. Como hemos visto anteriormente (p. 65), la hibridación se usa sobre todo para detectar la presencia de un segmento concreto de ADN en una muestra. Si la muestra contiene una serie de fragmentos de ADN clonado, cada fragmento clonado es desnaturizado y colocado en una solución con muchas copias de una «sonda» marcada radiactivamente. En condiciones normales, la sonda sólo se une al segmento de interés y su etiqueta radiactiva permite una fácil identificación.

3.7. Hibridación de Southern: Es una técnica para identificar fragmentos con una secuencia nucleotídica concreta en una muestra de muchos fragmentos de ADN diferentes. El ADN aislado a partir de células fetales o leucocitos periféricos, por ejemplo, es expuesto a la acción de enzimas de restricción. Se obtienen múltiples fragmentos que después se separan por electroforesis en gel de agarosa y se colocan en una membrana o filtro de nitrocelulosa, donde se fija el ADN. El filtro es lavado primero con una solución para desnaturizar los fragmentos y se sumerge después en otra solución con múltiples copias de sondas radiactivas monocatenarias, que formarán un complejo de ácido nucleico bicatenario en las zonas de membrana en las que exista ADN homólogo. Finalmente, se lava la membrana para eliminar la radiactividad no ligada y las regiones a las que se han unido secuencias de ADN homólogo se detectan mediante placas fotográficas (autorradiografía). El método es especialmente útil para detectar variaciones entre diferentes miembros de una especie en la longitud de los fragmentos de restricción de una región genómica concreta. La técnica permite detectar fragmentos de ADN genómico que representan un único gen o aproximadamente $1/10^6$ del genoma (cf. ilustración 18)

Un procedimiento análogo, el método *Northern*, permite determinar la presencia o ausencia de un ARNm específico y su tamaño. Otra variante del procedimiento, el método *Western* o de «inmunomanchado», hace posible el análisis de los antígenos proteicos, separando las proteínas por electroforesis y transfiriéndolas a una membrana sólida. La membrana es analizada por incubación con anticuerpos y después para la detección enzimática o radiactiva de anticuerpo ligado. Esta combinación de técnicas

de fragmentación y detección posterior constituyen un poderoso instrumento para el análisis de ADN, ARN y proteínas¹¹⁹.



¹¹⁹ Cf. Arthur L. BEAUDET, «Genética molecular y medicina», en WILSON, BRAUNWALD, ISSELBACHER *et al.* (eds.), [HARRISON] *Principios de medicina interna*. Interamericana/McGraw-Hill, México, vol. I, 1991¹²: 39.

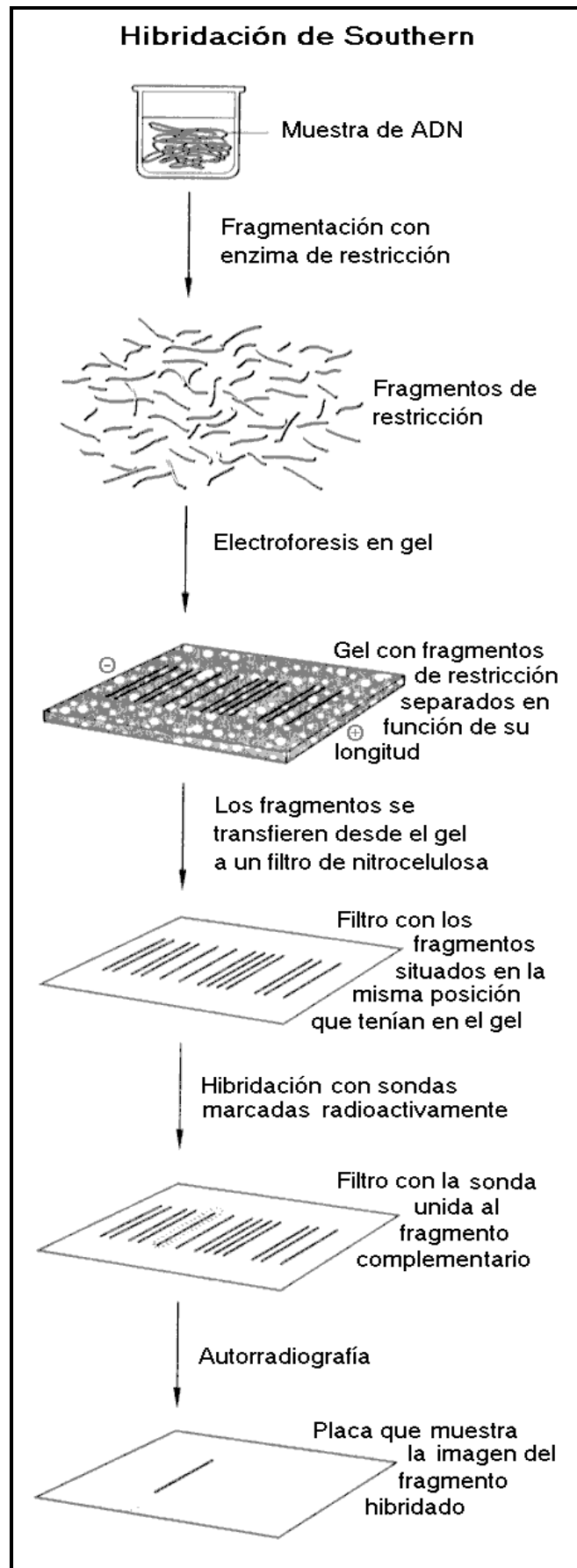


Ilustración 18



-Hibridación *in situ*: Es una variante de la hibridación en la que la muestra se compone de la dotación completa de cromosomas de una célula en metafase. Los cromosomas en metafase son desplegados y parcialmente desnaturalizados sobre un portaobjetos de microscopio, la sonda es etiquetada con una tinción fluorescente y después de unirse a la secuencia complementaria es observada con un microscopio de fluorescencia. La hibridación *in situ* proporciona información sobre qué cromosoma/s contiene/n el segmento que interesa y su localización aproximada sobre el cromosoma.

3.8. La estructura del gen

Es evidente que en todas las disciplinas experimentales los nuevos desarrollos tecnológicos permiten hoy nuevas observaciones y estudios básicos, que a su vez pueden dar pie al desarrollo de nuevos instrumentos de observación y experimentación. Según Maynard Olson, la Biología Molecular constituye uno de los campos donde más difícil resulta establecer la diferencia entre investigación básica y aplicaciones tecnológicas¹²⁰, pues cada paso significativo ha estado precedido de mejoras en el poder de resolución de los instrumentos empleados y en la habilidad para manipular el material genético de los organismos modelo. Aspectos tan fundamentales como la definición de «gen» no escapan a esta imbricación entre tecnología y ciencia básica¹²¹. Este rasgo característico de la biología molecular tiene una importancia considerable en las discusiones sobre la función del genotipo en la determinación de las características individuales, por lo que he considerado oportuno incluir aquí algunas ideas recientes sobre el concepto de gen en organismos eucariotas.

Suelen clasificarse los genes eucarióticos en tres clases, según las tres polimerasas del ARN (I-III) implicadas en su transcripción. Las clases I y III no guardan relación directa con la producción de proteínas. El término «gen» refiere habitualmente al fragmento de ADN codificador de proteínas, transcrito por las polimerasas del ARN

¹²⁰ «For more than a hundred years advances in biology correlated more closely with advances in optics than with anything else that was happening. As biologists could see better, they made discoveries about organisms, cells, and subcellular structures, and from these came more powerful ideas. We know science doesn't always work that way. Darwinism and Mendelism are counterexamples, where abstract ideas really led the way. But most of the time biology is driven forward by new technology.» (Cit. por COOPER, o.c., p. 75.)

¹²¹ «El gen ha sido considerado una unidad indefinida, un carácter-unidad, un factor-unidad, un factor, un punto abstracto en un mapa de recombinación, un segmento tridimensional de un cromosoma en la anafase, un segmento lineal de un cromosoma en la interfase, un saco de genómeros, una serie de subgenes lineales, una unidad esférica definida por la teoría del bombardeo, una cantidad funcional dinámica de una unidad específica, un pseudoalelo, un segmento específico de un cromosoma sujeto al efecto de posición, una reorganización dentro de una molécula cromosómica continua, un cistrón dentro del que la estructura fina puede ser demostrada, y un segmento lineal de ácido nucleico que especifica un producto estructural o regulador». Cf. E.A. CARLSON, *The Gene: A Critical History*. Saunders, Philadelphia, 1966 (cit. por M. VICEDO, o.c., p. 41).

de la clase II (*polII*). Su estructura normal (en una representación longitudinal desde el extremo 5' al 3') incluye grandes regiones no-codificantes (intrones) y las que finalmente se transcriben al ARNm (exones). Al comienzo del fragmento se halla la «señal de inicio», que especifica el lugar por el que se inicia la transcripción del primer desoxirribonucleótido del gen. Precede al codón ATG (AUG en el ARN) que marca el inicio de la traducción del transcrito de ARN.

Los extremos finales de la región de transcripción se localizan entre los 500-2000 pb que siguen a la región poli-A[denilada], la cual contiene secuencias que una vez transcritas señalan el lugar exacto donde el transcrito de ARN primario es separado y recibe una «cola» compuesta por una sucesión de nucleótidos con la base Adenina¹²². La señal para la poli-adenilación aparece poco después del codón de parada de traducción. Todas las bases contenidas entre el codón de inicio y el de parada constituyen la región de transcripción, compuesta de exones e intrones (cf. ilustración 19, “estructura de un gen eucariótico”).

Los exones tienen una longitud aproximada de unos 300 pb. Conjuntamente, los exones de un gen forman una sucesión ininterrumpida de codones (pauta abierta de lectura), hasta el codón STOP. Los intrones forman secciones discontinuas de codones en la cadena de ADN que son eliminadas del transcrito de ARN primario antes de la traducción. En eucariotas superiores existen muy pocos genes codificadores de proteínas que no contengan ningún intrón (el gen del interferón- α humano, por ejemplo); la mayoría contienen al menos un intrón y otros contienen un número variable de intrones (el gen para la tiroglobulina humana contiene unos 40). Normalmente la cantidad de ADN en el intrón es mucho mayor que la contenida en los exones.

¹²² Se cree que este extremo poli-A ayuda al transporte del ARN mensajero desde el núcleo celular hasta el citoplasma.

Inmediatamente antes de la «señal de inicio» se halla una secuencia promotora, donde la enzima *po*III se acopla y comienza la transcripción. En los genes eucarióticos una secuencia promotora típica es la llamada «caja TATA», que contiene la secuencia 5'-TATAAA a unos 30 pb del lugar de inicio. Antes del promotor y, menos

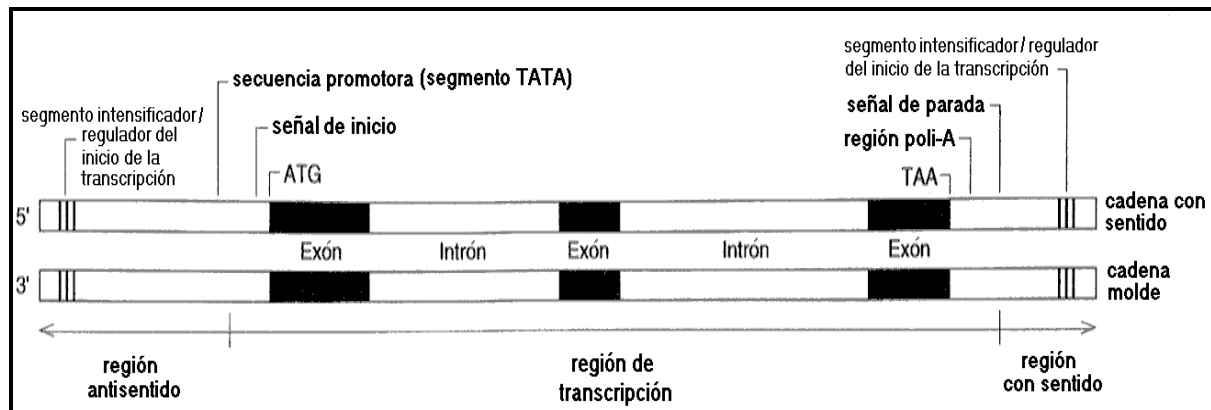


Ilustración 19: Estructura de un gen eucariótico

frecuentemente, después del codón de parada, existen secuencias que controlan el inicio de la transcripción) si bien estas secuencias reguladoras se hallan a veces dentro de la región de transcripción). Aunque la expresión de un gen codificador de proteínas se halla regulada en varios estadios en el «trayecto» desde el gen hasta la proteína, el principal mecanismo regulador está relacionado con el inicio de la transcripción¹²³. Los mecanismos de regulación determinan cuándo, dónde y en qué grado debe ser expresado un gen. Se consideran la clave para explicar las diferencias fenotípicas entre las innumerables células de un organismo y entre organismos con el mismo genotipo.

El inicio de la transcripción parece estar controlado por ciertas secuencias de ADN (elementos *cis*) y algunas proteínas, muchas de las cuales son proteínas que se unen a secuencias específicas de ADN (factores trans-activos [*trans-acting*] o transactivadores [*transactivating*] de la transcripción). Estos factores regulan los detalles temporales y celulares del control de la transcripción. Las interacciones entre los factores de transcripción y los elementos *cis* hacen posible el ensamblaje de los complejos proteínicos que controlan la capacidad de *po*III para iniciar la transcripción. La mayoría de estos complejos mejoran el inicio de la transcripción, pero algunos actúan como represores. Unos y otros pueden hallarse a unos 10.000 pb de la región de transcripción.

¹²³ Para ser exactos, el primer mecanismo regulador sería el que controla el proceso de *splicing* del ARN, mediante el cual son eliminados los intrones del transcrito de ARN primario y sólo los exones se transcriben al ARNm. A este respecto también habría que tener en cuenta los complejos mecanismos de control implicados en el proceso de *edición* del ARN en algunos organismos, como veremos más adelante.

Los genes de las clases I y II difieren de los genes codificadores de proteínas no sólo en su estructura sino en los promotores, los elementos *cis* y los factores de transcripción.

4. Últimas precisiones sobre el concepto de gen

Los conocimientos sobre la anatomía del gen que las nuevas técnicas han hecho posible han llevado a redefinir sucesivamente el concepto de gen. Hasta no hace mucho, un gen de la clase II (codificador de proteínas) era definido como un segmento de ADN que es transcrito a un ARNm, el cual a su vez es traducido en proteína. La definición que hoy se considera más apropiada¹²⁴ incluye no sólo el segmento del gen codificador de proteínas (su región de transcripción), sino también sus regiones reguladoras, extensas a veces. Las regiones reguladoras contienen secuencias de ADN que ayudan a determinar si y en qué medida el gen es expresado (o la proteína sintetizada). Algunos genes de un organismo multicelular, sus genes «de mantenimiento», son expresados más o menos al mismo nivel en casi todas sus células, independientemente del tipo que sean (expresión constitutiva). Otros son expresados únicamente en algunos tipos de células y en ocasiones determinadas. Pero la regulación genética es, de hecho, la clave del funcionamiento adecuado del organismo y de su desarrollo desde su estadio unicelular. La regulación genética puede ser responsable además de las sorprendentes diferencias fenotípicas entre monos superiores y humanos, a pesar de las escasas diferencias en las estructuras de sus proteínas.

Los conocimientos obtenidos son notables, pero no suficientes. Sabemos mucho menos de lo que queda por aprender. Apenas podemos barruntar el número aproximado de genes, son relativamente pocos los que han sido localizados en sus regiones cromosómicas y muchos menos los secuenciados o estudiados con suficiente detalle como para comprender su regulación. Entre los desafíos importantes figura el estudio detallado de los mecanismos que coordinan la expresión genética y los efectos de las mutaciones genéticas en la morfología, la fisiología y la patología.

Una de las líneas más prometedoras surge de la información que están proporcionando las nuevas técnicas de la genética molecular sobre los genomas como un todo, porque abren la vía a estudios comparativos sobre la anatomía genética, su organización y evolución. La investigación en la última década ha puesto de manifiesto cuántas similitudes existen entre el genoma de ratón y el genoma humano, a pesar de la enorme distancia evolutiva que los separa (60-70 millones de años, desde que

¹²⁴ Cf. COOPER, o.c., p. 65.

roedores y primates se separaron de su ancestro común). Las similitudes se refieren tanto a las secuencias de bases como a sus ligamientos. Es probable que la conservación de estos ligamientos genéticos represente unidades funcionales de rango superior, desconocidas hasta el momento. Algo parecido podría decirse del ADN repetitivo, sobre el que apenas se sabe nada. Una vez secuenciados los genomas de los principales organismos modelo podrán apreciarse similitudes y diferencias decisivas entre ellos, como paso decisivo para hallar respuesta a los interrogantes sobre la función y evolución de los genomas. En este sentido, la contribución del PGH, con sus múltiples subproyectos de secuenciación de diversos organismos modelo, será fundamental.

5. Procedimientos de cartografía genética

5.1. Cartografía clásica mediante análisis del ligamiento genético: Se utiliza para determinar la disposición de los genes sobre los cromosomas de un organismo. El rastreo de cómo a menudo se heredan conjuntamente diferentes formas de dos rasgos variables permite inferir si los genes asociados a esos rasgos están sobre el mismo cromosoma (quedan «ligados» tras el entrecruzamiento durante la meiosis) y, si es así, calcular la distancia genética que separa los *loci* de los genes ligados. El orden y la distancia relativa entre los *loci* de tres o más genes ligados pueden ser representados en un mapa de ligamiento genético (cf. ilustración 20). Resulta especialmente útil para estudiar rasgos mendelianos, normalmente determinados por un único par de genes con un alelo dominante y el otro recesivo. Gran parte de las enfermedades humanas hereditarias responden a este esquema¹²⁵.

Para que el análisis resulte útil, deben cumplirse tres condiciones: 1) los *loci* de los genes ligados deben estar relativamente cerca en el cromosoma; 2) para examinar un número estadísticamente relevante es preciso disponer de un extenso pedigrí familiar; 3) el test de entrecruzamiento debe realizarse implicando una sola fase de ligamiento, para inferir qué fase de ligamiento está presente en el progenitor heterocigoto si, en efecto, los genes están ligados. Si estas condiciones se dan, se puede averiguar qué descendientes son recombinantes y, por comparación, calcular aproximadamente la probabilidad de que se produzca una recombinación (*fracción de recombinación*), relacionada con la distancia que separa los *loci* de los genes ligados. Cuanto más lejos se hallen entre sí los *loci* de dos pares de genes ligados, tanto más

¹²⁵ Si se trata de un rasgo dominante, basta que el individuo herede una sola copia del alelo defectuoso para manifestar la enfermedad. Cuando se trata de un alelo recesivo, el individuo debe heredar los dos alelos defectuosos de los padres para manifestar la enfermedad.

su fracción de recombinación se aproximará a 0,5, es decir, los dos fenotipos recombinantes se producirán con la misma probabilidad que los dos fenotipos no recombinantes. Pero una fracción de recombinación igual a 0,5 lleva a considerar, de hecho, a los pares de genes como no ligados, como si estuviesen en cromosomas diferentes, aunque se hallen sobre el mismo. Determinados criterios estadísticos ayudan a los investigadores a decantarse por la hipótesis del ligamiento o por la de distribución independiente.

El valor de la fracción de recombinación aumenta con la distancia entre los pares de genes, lo cual proporciona una medida de la distancia física que separa los dos pares. Una comparación entre las fracciones de recombinación de varios pares de genes sobre el mismo par de cromosomas homólogos establece el orden de los *loci* a lo largo del par cromosómico. Las fracciones de recombinación pueden servir para separar los pares de genes en grupos de ligamiento (series de pares de genes en las que cada par está ligado al menos a otro miembro de la serie y todos ellos están sobre el mismo par de cromosomas). La fracción de recombinación permite establecer el orden de los *loci*. Finalmente, sobre una línea se representa la posición de los *loci*, de manera que la distancia entre cada punto sea proporcional a la distancia entre los dos *loci*. La unidad de distancia genética es el morgan o, más

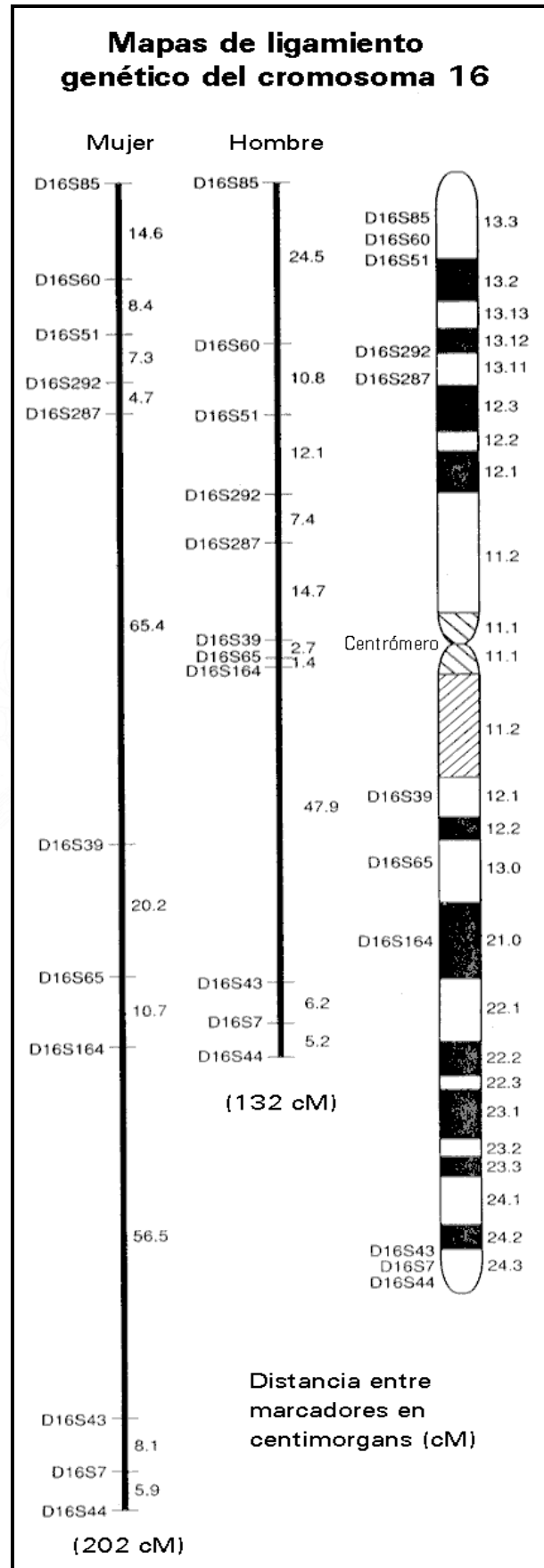


Ilustración 20

frecuentemente, el centimorgan: distancia entre dos *loci* en la que se producen un promedio de 0,01 entrecruzamientos. Las observaciones citológicas de la meiosis indican que el número medio de entrecruzamientos ocurridos en el par de cromosomas de una célula germinal durante la meiosis es de 33. Por consiguiente, la longitud genética media de un cromosoma humano es de unos 140 centimorgans (cM).

Puesto que la longitud física normal de la molécula de ADN en un cromosoma humano es de unos 130 millones de pb y la longitud genética media de un cromosoma humano es de 140 cM, 1 cM corresponde a 1 millón de pb de ADN, aproximadamente. Pero esta estima no es demasiado fiable, pues presupone que la probabilidad de entrecruzamiento es constante en toda la longitud del cromosoma. En realidad, la probabilidad de entrecruzamiento varía enormemente de un punto a otro, y una distancia genética de 1 cM puede corresponder a una distancia física tan amplia como 10.000.000 pb o tan pequeña como 100.000 pb. Además, la probabilidad de entrecruzamiento es mayor en hembras humanas que en varones, por lo que las distancias genéticas son también mayores en hembras que en varones. Un mapa de ligamiento genético del cromosoma 16 de una hembra es 70 cM más largo que el de un varón. Pero se sabe, por otras evidencias, que la longitud física de la molécula de ADN en el cromosoma 16 es la misma tanto en hembras como en varones.

En definitiva, el análisis clásico del ligamiento genético sólo es aplicable a genes responsables de rasgos variables y, sobre todo, a rasgos monogénicos, como muchas enfermedades hereditarias. Permite averiguar si los pares de genes para dos o más rasgos se hallan sobre el mismo par de cromosomas homólogos, pero no basta para especificar con exactitud sobre qué par de cromosomas reside. Ayuda a establecer el orden de los pares de genes en un grupo de ligamiento, pero no indica dónde se halla físicamente situado cualquier par de genes. Proporciona datos sobre la distancia genética entre dos pares de genes ligados, pero esa distancia no siempre es proporcional a la longitud del segmento de ADN que separa los pares de genes. Por eso este tipo de análisis no ayuda a aislar segmentos de ADN que contengan un gen en particular. Su mayor utilidad está en facilitar el estudio de las variaciones heredadas en el propio ADN¹²⁶ que hicieron posible el descubrimiento de muchos genes asociados a enfermedades hereditarias.

5.2. Cartografía moderna mediante marcadores polimórficos de ADN: Los mapas de ligamiento no hacen referencia directa a la realidad física del ADN, por lo que no proporcionan la información necesaria para aislar el segmento de ADN con el gen que se considera responsable de una enfermedad. El cambio en la tecnología de

¹²⁶ Una explicación más detallada sobre las ventajas, inconvenientes y aplicaciones de este tipo de análisis se incluye en COOPER, o.c., pp. 86-93.

cartografía por ligamiento genético lo introdujeron en 1980 D. Botstein, R.L. White, M. Skolnick y R.W. Davis.

Cuando se comparan la secuencias de bases de regiones correspondientes del ADN de varios individuos, se encuentran muchas regiones con secuencias idénticas pero también otras en las que la secuencia de bases difiere ligeramente. A estas regiones variables del ADN se les llama polimorfismos. Con sondas de ADN adecuadas se podría mostrar la presencia de regiones variables y distinguir entre diversas variaciones¹²⁷ de secuencias. Si resulta además que algunas de estas regiones son altamente estables, de manera que una secuencia dada en una región es transmitida de una generación a la siguiente, entonces cada región mostrará un número limitado de variaciones en su secuencia entre la población. Cada una de estas regiones variables, junto con la sonda de ADN que detecta las variaciones de secuencia en esa región, se considera un *marcador polimórfico de ADN*.

Los marcadores polimórficos de ADN son muy útiles por diversas razones. Por ser variables, permiten construir un mapa de ligamiento con marcadores de ADN, del mismo modo que se elabora un mapa de ligamiento de los genes responsables de rasgos fenotípicos variables. Esto significa que se puede rastrear la coheredabilidad de pares de marcadores de ADN para determinar las distancias genéticas entre ellos. También se puede rastrear la coheredabilidad de un marcador y de un rasgo fenotípico variable para establecer la distancia entre el marcador y el gen responsable de esa variación fenotípica. Por último, la sonda para un marcador de ADN podría ser usada para hallar la localización física del marcador sobre un cromosoma. Así, los *loci* físicos de los marcadores polimórficos de ADN pueden servir como «balizas» en la búsqueda de un gen concreto¹²⁸. En definitiva, los marcadores de ADN proporcionan un medio para conectar *loci* sobre mapas de ligamiento con *loci* físicos en el genoma humano. Los investigadores disponen así de un procedimiento eficaz para hallar genes de interés¹²⁹.

Para detectar alelos de un *locus* determinado en el ADN de dos individuos se utiliza la hibridación de Southern (cf. p. 82, y la ilustración 22, "Detección de un

¹²⁷ Un tipo de variación detectable es aquella que se produce en una sola base y que supone la creación o pérdida de un lugar de corte para una enzima de restricción.

¹²⁸ Cuando el mapa de ligamiento muestra que un gen asociado a un rasgo fenotípico se halla entre dos marcadores particulares de ADN, entonces el gen de interés puede ser localizado en el segmento de ADN que conecta los *loci* físicos de los dos marcadores.

¹²⁹ Los marcadores con muchos alelos tienden a ser altamente informativos. El contenido informativo de un marcador polimórfico puede cuantificarse estadísticamente. Se hace normalmente refiriéndolo a un pedigrí en el que el genotipo de la descendencia permite inferir a qué alelo marcador está ligado el alelo de una enfermedad (para la que uno de los padres es heterocigoto) y qué posibilidades tienen las generaciones posteriores de co-heredarlo. Un valor mayor que 0,7 se considera altamente informativo; 0,44 se considera moderadamente informativo. Un valor igual a cero indica que el marcador sólo tiene un alelo. Un gen o marcador con sólo dos alelos tiene un valor informativo máximo de 0,375 (cf. C.E. HILDEBRAND *et al.*, en COOPER, *o.c.*, pp. 100-102).

RFLP...”). Así, la sonda se une sólo a los fragmentos del *locus* en cuestión e indica tanto sus posiciones como su longitud. Un autorradiograma del filtro de celulosa con los fragmentos hibridados a la sonda permite representar sus posiciones como bandas oscuras. La variación en un *locus* determinado por la cual resultan dos «manchados» de Southern diferentes (si se analiza el ADN de dos individuos) evidencia la presencia o ausencia de un lugar de restricción. A esto se le llama **polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción** [abrev. RFLP], uno de los marcadores polimórficos del ADN más utilizados (cf. ilustración 21, “Polimorfismo de la longitud...”).

La identificación de marcadores polimórficos de ADN resulta hoy relativamente sencilla con la aplicación de la PCR y el descubrimiento de que existe un gran número de secuencias repetidas de nucleótidos muy variables, flanqueadas por secuencias únicas de ADN que permiten seleccionar ciertas regiones del ADN y convertirlas en marcadores de gran polimorfismo. El análisis de ligamiento se realiza con marcadores polimórficos de ADN del mismo modo que el análisis de ligamiento genético clásico (cf. p. 90), puesto que el marcador se comporta como un gen con dos o más alelos. Pero los alelos del marcador de ADN polimórfico se pueden rastrear más fácilmente porque son codominantes (ninguno de ellos es recesivo y cada uno puede ser observado directamente).

Uno de los objetivos prioritarios del PGH (cuya consecución se prevé para finales de 1995) es elaborar una serie de mapas de ligamiento genético, con marcadores polimórficos de ADN distribuidos a lo largo de cada cromosoma humano y a intervalos de 2-5 cM, una distancia genética que corresponde aproximadamente a una distancia física de 2-5 millones de pb. Estos mapas permitirían a los investigadores hallar cualquier gen de su interés relacionado con los *loci* de unos 1.500 marcadores. Los marcadores servirían así como puntos de referencia a lo largo del genoma.

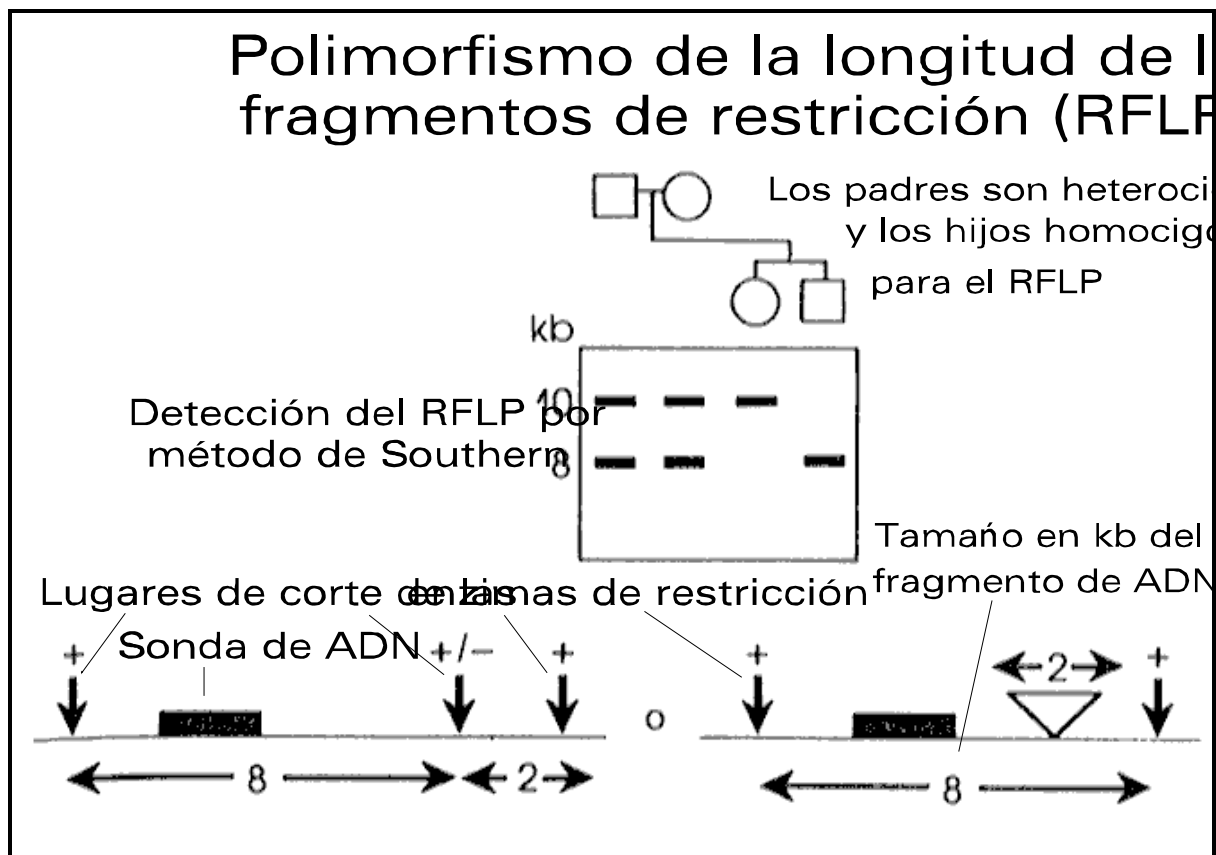


Ilustración 21

Pero además del mapa de ligamiento mediante marcadores polimórficos de ADN, el PGH incluye la construcción de un mapa físico de cada cromosoma humano. Los mapas físicos consisten en una serie ordenada de fragmentos clonados solapantes que abarcan toda la extensión de la molécula de ADN en el cromosoma. Los mapas físicos de un cromosoma pueden integrarse con los mapas de ligamiento genético del mismo cromosoma. Así, cada *locus* en el mapa de ligamiento podrá ser asociado con un *locus* en el mapa físico. De este modo, cuando se dispone de dos marcadores que flanquean a un gen asociado a una enfermedad se podrá estimar con bastante precisión cuántos pares de bases de ADN hay entre los dos marcadores, y se tendrá además todo ese

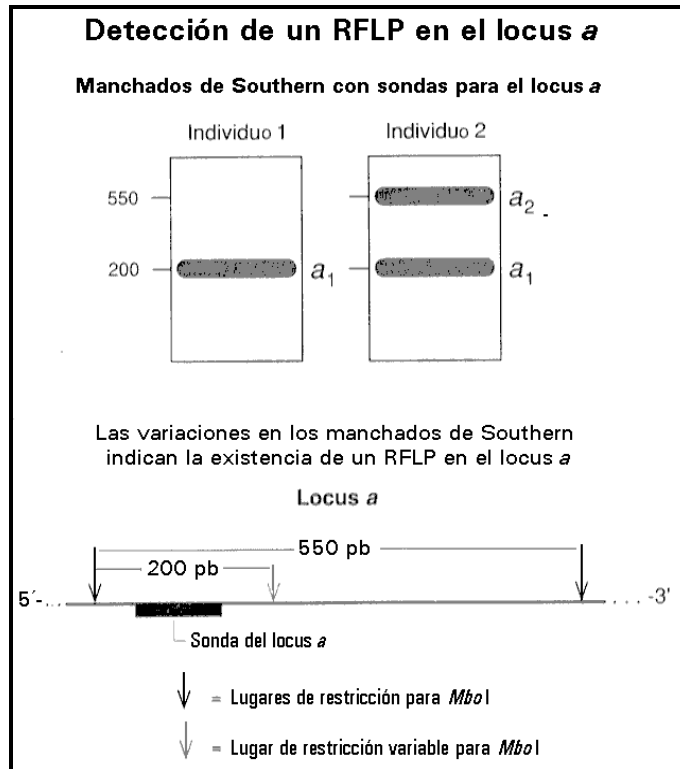


Ilustración 22

ADN clonado en diversos fragmentos. Con toda certeza el gen responsable de la enfermedad estará en uno de esos fragmentos clonados, y con métodos más refinados podrá ser aislado e identificado con precisión¹³⁰.

¹³⁰ Más abajo incluyo una representación gráfica de la integración del mapa físico con el mapa de ligamiento genético (ilustración 26). Para más detalles, consultar COOPER, o.c., pp. 94-99.

En relación con los mapas físicos (cf. ilustración 23), el PGH pretende construir mapas físicos con marcadores situados a una distancia de 1 cM del gen, para que la búsqueda posterior del gen no implique más de 2 millones de pares de bases de ADN. Esto supone establecer unos 3.300 marcadores polimórficos, para que los intervalos en los mapas de ligamiento correspondan a 1 cM. Recientemente, procedimientos automatizados y otras técnicas han acelerado mucho la búsqueda de nuevos tipos de marcadores.

5.3. Elaboración de mapas genéticos físicos (cf. ilustración 24, "Mapa génico del cromosoma 1 humano"): Como ya hemos visto, un mapa genético físico especifica las distancias físicas entre marcadores en la molécula de ADN de cada cromosoma, mientras que un mapa de ligamiento sólo representa distancias estadísticas entre

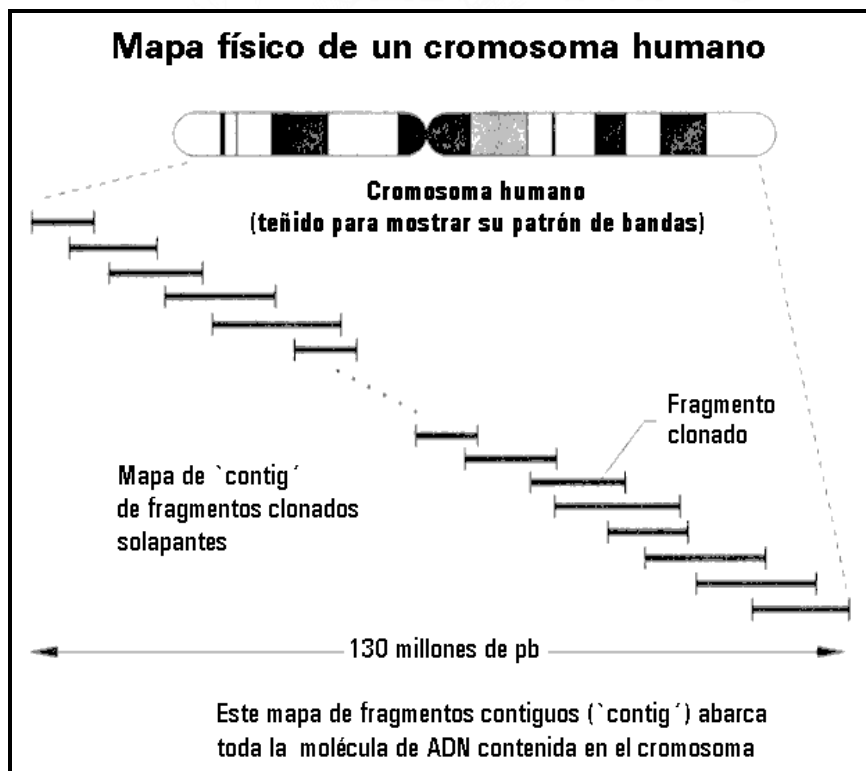


Ilustración 23

marcadores variables de ADN y los genes, en términos de fracciones de recombinación. Las técnicas de hibridación *in situ* (cf. p. 86) pueden ser utilizadas para elaborar una cartografía genética física de baja resolución (unos 3.000.000 pb), porque las señales de hibridación de dos sondas separadas por menos de 3 millones de pares de bases se solaparán entre sí y no podrán ser percibidas como dos puntos distintos¹³¹.

Para determinar la posición de «balizas» genómicas con mayor resolución los cromosomas enteros pueden ser sustituidos por 24 mapas de *contigs*¹³² uno por cada par de los 22 cromosomas homólogos y dos por los dos cromosomas sexuales en humanos). Un **mapa de contigs** es una serie de fragmentos clonados solapantes y contiguos, ordenados entre sí (cf. ilustración 25, «Ensamblaje de un `contig'»)¹³³.

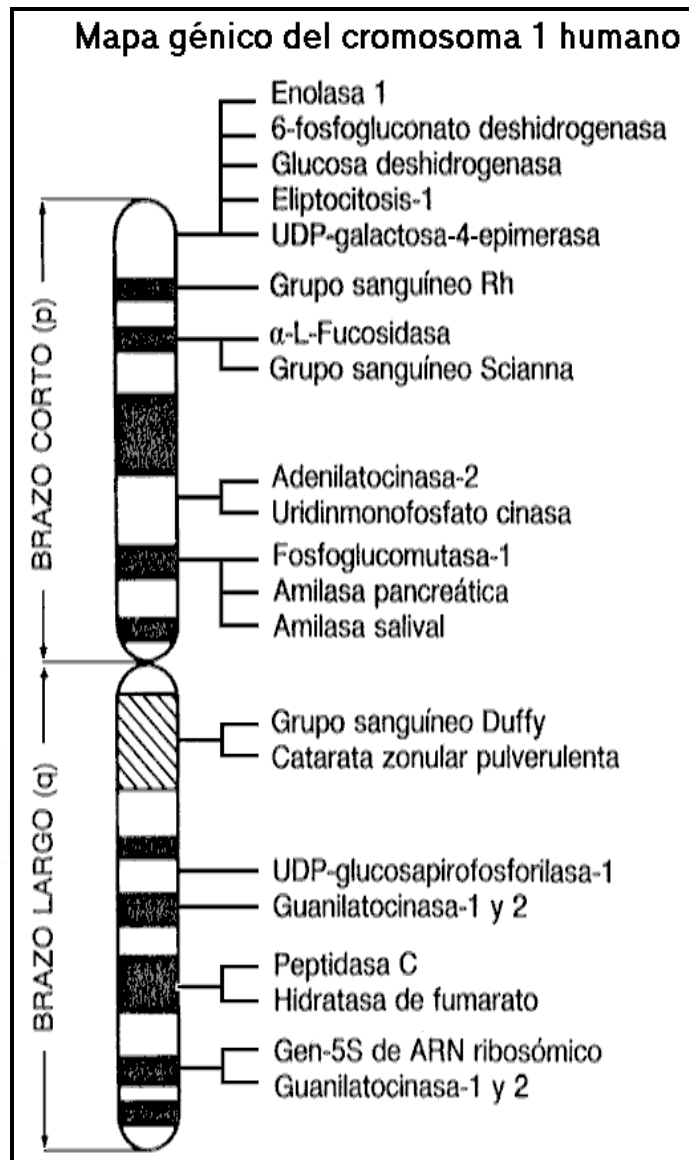


Ilustración 24

¹³¹ Cf. COOPER, o.c., p. 112.

¹³² Una serie de fragmentos clonados y solapantes de ADN, todos ellos dispuestos en el mismo orden en que se hallan a lo largo de la molécula de ADN cromosómico *in vivo*. El solapamiento entre los clones se consigue interrumpiendo la digestión de la molécula de ADN por las enzimas de restricción antes de que sea completa, quedando así muchos lugares de restricción intactos en lugares aleatorios. La digestión parcial es la clave para ordenar después los fragmentos solapantes conforme a su posición original en el genoma humano.

¹³³ La ordenación es un proceso complejo, que requiere la utilización de sofisticados métodos estadísticos y técnicas como la obtención de huellas de los fragmentos de restricción para determinar su longitud mediante electroforesis en gel. Los errores en la medición de la longitud de estos fragmentos se acumulan con relativa frecuencia (1%) y se suman al margen de error en la detección de fragmentos solapantes (puede superar el 10%). Su corrección exige el desarrollo de complejos algoritmos computacionales que estudian los parecidos entre las zonas solapantes para calcular el orden más probable de los fragmentos y detectar falsos solapamientos. El último paso consiste en rellenar los huecos entre fragmentos discontinuos. Cf. COOPER, o.c., p. 112-115, con un excelente gráfico ilustrativo en la p. 115.

Un mapa completo de fragmentos contiguos de un cromosoma humano abarcaría todo el ADN del cromosoma y sus posiciones corresponderían a la localización física real de esos fragmentos en el ADN cromosómico¹³⁴.

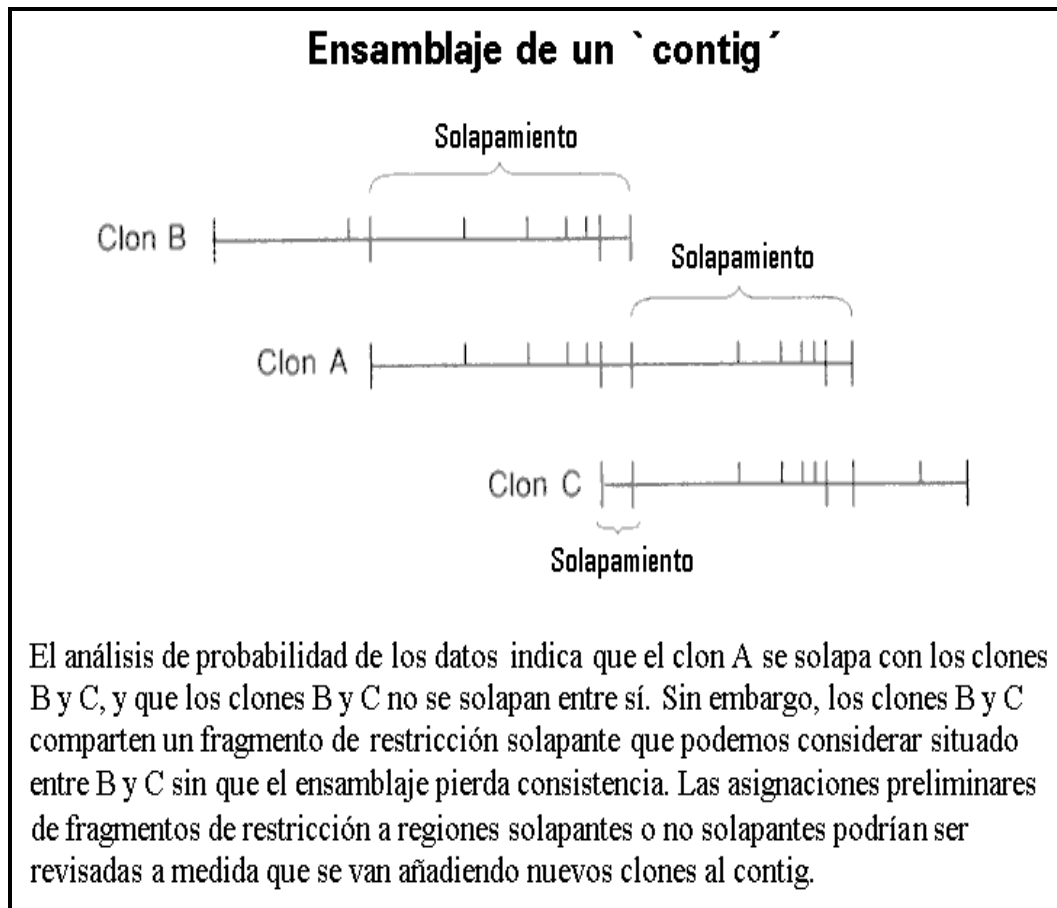


Ilustración 25

Los mapas físicos de fragmentos contiguos permiten localizar cualquier fragmento clonado o sondas de ADN, también por hibridación, en una región mucho más pequeña del genoma, a saber, en uno de los fragmentos clonados y en uno de los mapas. Permiten, además, determinar la posición de cualquier sonda de ADN por referencia a todos los demás marcadores o balizas localizadas ya con los mismos procedimientos. Una vez construidos los mapas de fragmentos contiguos, todo el genoma del organismo está disponible en el conjunto de los fragmentos clonados, lo

¹³⁴ Las distancias, como en cualquier mapa físico, se miden en pares de bases.

cual permite analizar cualquier región cromosómica hasta el máximo nivel de resolución¹³⁵) su secuencia de bases).

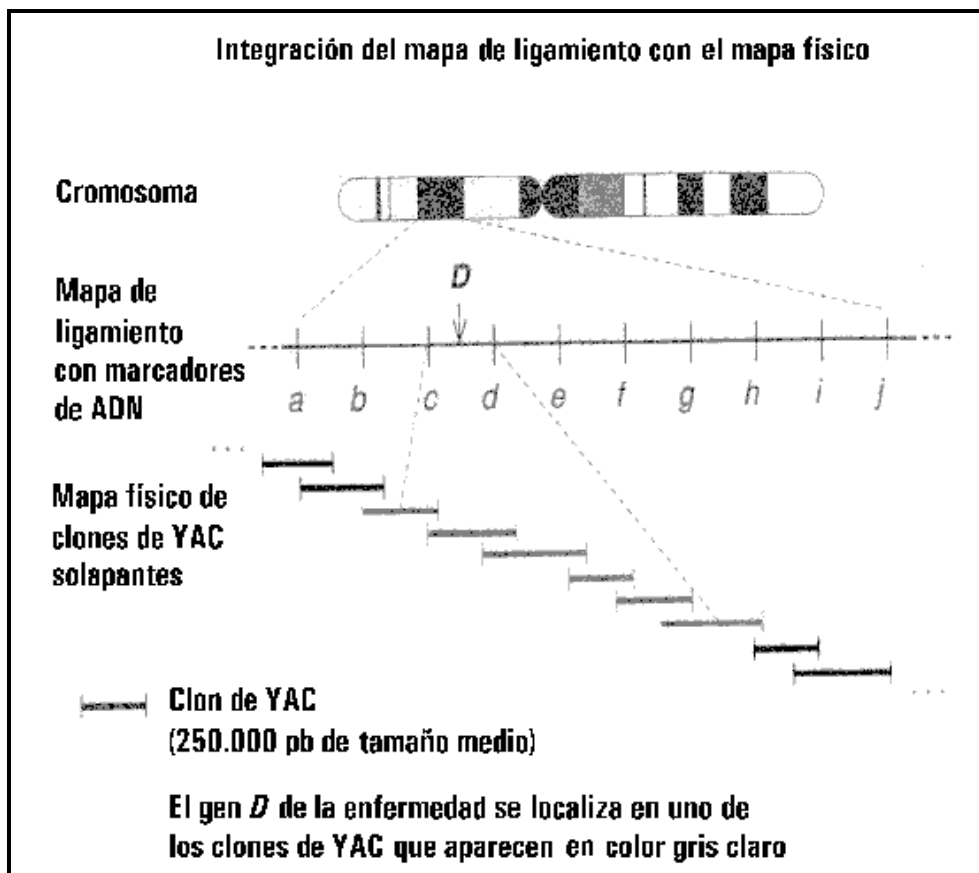


Ilustración 26

Pero los mapas físicos de un genoma completo son muy laboriosos y presentan importantes desafíos técnicos. El más importante lo constituye la identificación y ordenación inequívoca de los fragmentos solapantes, lo cual requiere el empleo de técnicas de precisión muy costosas y el desarrollo de complicados algoritmos computacionales. La realización del mapa físico de la levadura ha necesitado el trabajo equivalente al de unas 20 personas durante 20 años; se calcula que la cartografía de cada cromosoma humano requerirá el equivalente al de 100 personas durante 100 años. El enorme tamaño relativo del genoma humano, por tanto, obliga a emplear estrategias de cartografiado físico mucho más eficaces, como el empleo de clones mucho mayores (cf. ilustración 27, "Cromosoma 16").

¹³⁵ Uno de los objetivos prioritarios del PGH consiste en elaborar un mapa de fragmentos contiguos (*contigs*) para cada uno de los 24 cromosomas humanos. La integración entre estos mapas y los de ligamiento genético constituyen, como hemos visto, una poderosa herramienta para hallar segmentos de ADN que contengan genes responsables de enfermedades. Los mismos clones que forman el mapa proporcionan el material necesario para secuenciar el genoma humano.

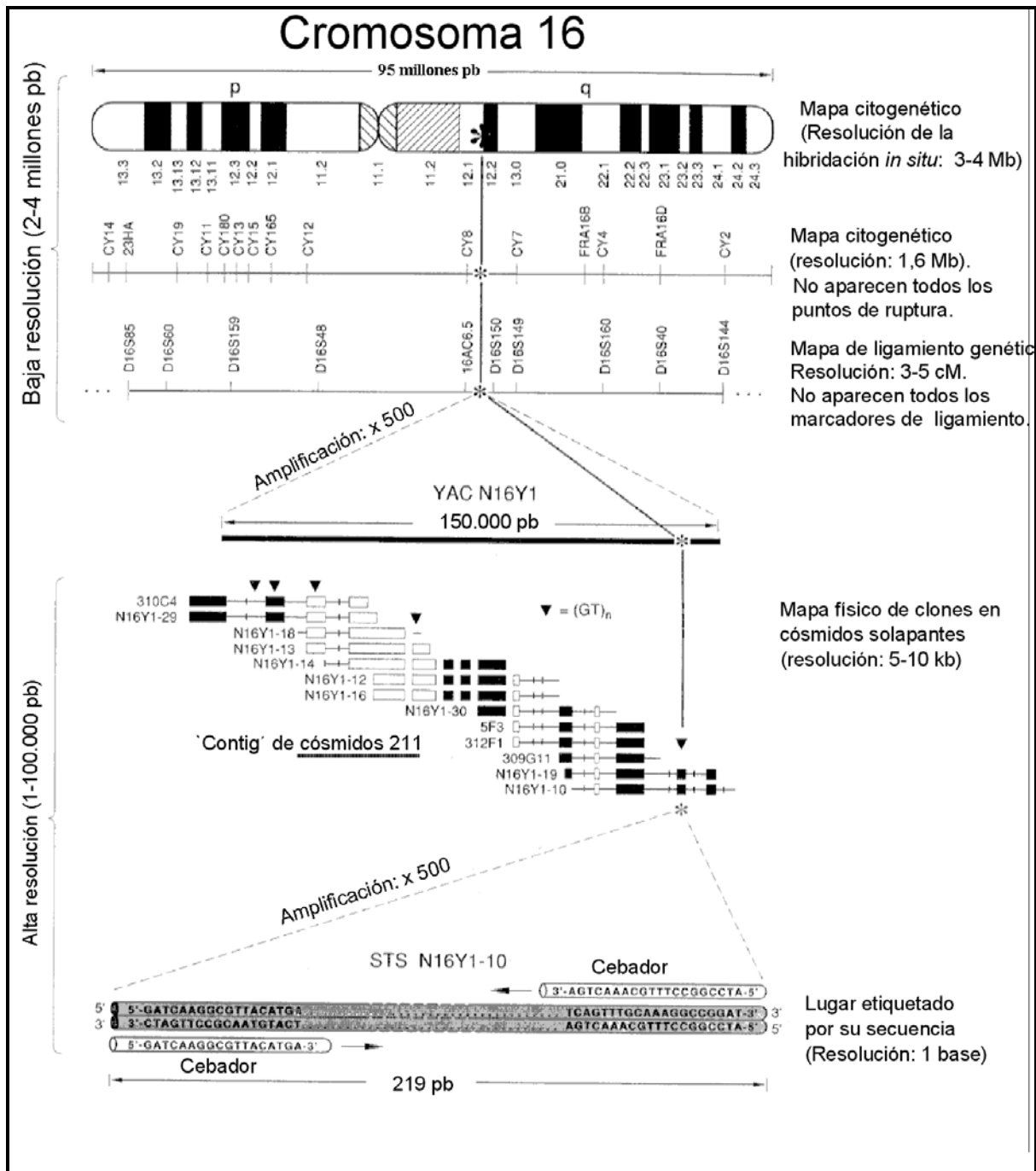


Ilustración 27

Otra dificultad la plantea el elevado número de secuencias repetitivas que contiene el ADN humano, porque requiere nuevos procedimientos para impedir que se establezcan solapamientos entre clones que sólo contengan largas secuencias de ADN repetitivo cerca de sus extremos. Muchas de estas regiones se pierden en el proceso de clonación, lo cual supondría la pérdida de algunas zonas del mapa genético si no se dispone de técnicas correctoras específicas mucho más eficaces.

5.4. Utilidad de los «lugares etiquetados por su secuencia» (STS): Un STS es una región corta del genoma (de unos 200-300 pb) cuya secuencia exacta no se halla en ninguna otra parte del genoma (cf. ilustración 28, “Ejemplo de un STS”). Su particularidad puede comprobarse mediante PCR, si efectivamente es la única que resulta amplificada. La secuencia de ADN de un STS puede contener elementos repetitivos o secuencias que aparecen en alguna otra región del genoma. Pero como la secuencias de sus extremos son únicas, permite sintetizar cebadores de ADN complementario para estos extremos, amplificables mediante PCR, y comprobar mediante electroforesis en gel la especificidad de la reacción del producto amplificado¹³⁶.

Ejemplo de un STS							
Secuencia bruta— 347 bases (las letras en minúscula indican incertidumbre respecto a la base exacta)							
				Cebador A			
5	5' -GAATTCCTGA	CCTCAGGTGA	TCTGCCCGCC	TCGGCCTCCC	AAAGTGCTGG		
51	GATTTACAGG	CATGAGGCAC	CACACCTGGC	CAGTTGCTTA	GCTCTCTAAG		
101	TCTTATTTGC	TTTACTTACA	AAATGGAGAT	ACAACCTTAT	AGAACATTCG		
151	ACATATACTA	GGTTTCCATG	AACAGCAGCC	AGATCTCAAC	TATATAGGGA		
201	CCAGTGAGAA	ACCAATGTCA	GGTAGCTGAT	GATGGGCAAa	GGgATGGGgA		
251	CTGATATGCC	cNNNNNGACG	ATTCGAGTGA	CAAGCTACTA	TGTACCTCAG		
301	CTTTtCATCT	t GATCTTCAC	CACCCATGGg	TAGGTGTCAC	TGAAaTT -3'		
		3' -CTAGAAGTG	GTGGGTACCC	AT-5'	Cebador B		
					Temperatura de disolución		
Cebador A	5' -GTT	TCC	ATG	AAC	AGC	AGI CAG-3'	69.4°C
Cebador B	5' -TAC	CCA	TGG	GTG	GTG	AAG ATC-3'	68.7°C

Ilustración 28

Operativamente, un STS es definido por la PCR empleada para llevar a cabo la amplificación selectiva de ese lugar. La PCR viene especificada por el par de cebadores de ADN que se unen a los extremos del STS y las condiciones de reacción bajo las cuales la PCR amplifica esa región particular del genoma y no otra.

¹³⁶ Cf. COOPER, o.c., p. 131. L. Hood lo define como «un fragmento de secuencia genómica, normalmente de entre 100-1.000 pb, definido “específicamente” por un par de cebadores para la PCR. El fragmento es “único” porque el par cebador de la PCR amplifica sólo una secuencia única en presencia de todo el ADN genómico complementario; sirve, pues, como un marcador único para el reconocimiento de esa región de secuencia genómica». Cf. Leroy HOOD, «Biology and Medicine in the Twenty-First Century», en D.J. KEVLES y L. HOOD, *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Cambridge-London, Harvard University Press, 1993: 140-142.

Los STS resultan útiles porque definen balizas o marcadores únicos y fácilmente detectables sobre el mapa físico del genoma humano. Otra de las metas del PGH es situar STSs a una distancia media de unas 100.000 bases por todo el mapa de fragmentos contiguos (*contigs*) en cada cromosoma humano. La información que define cada uno de estos STS (cebadores de PCR, condiciones de reacción, tamaño de los productos y la secuencia de ADN del STS) sería introducida en una base de datos informatizada como la de GenBank. De este modo estaría disponible para cualquier investigador interesado en obtener copias de un marcador específico: bastaría con seleccionar un STS en la base, sintetizar los cebadores indicados y poner en marcha la PCR bajo las condiciones apropiadas para amplificar el STS del ADN genómico en estudio. Otras copias de estos STS pueden ser utilizadas como guía para buscar en una genoteca de clones sin caracterizar e identificar así el fragmento clonado que contenga el marcador. Una base de datos computarizada con información sobre este tipo de «balizas» genéticas elimina la necesidad de almacenar y distribuir una serie permanente de los clones de ADN o sondas necesarios para la cartografía física, al mismo tiempo que proporciona un «lenguaje común» a los investigadores para el intercambio de este tipo de información.

Los STS están siendo utilizados para construir mapas de cromosomas humanos porque facilitan la detección de pares de clones solapantes (cf. ilustración 29, “Ordenación de los clones de YAC solapantes usando STSs”). Puesto que cada STS representa un lugar único en el genoma, dos clones que contengan el mismo STS deben ser solapantes y su región solapante debe incluir el STS. El requisito previo sería la identificación de aquellos clones en la genoteca que contengan el mismo STS, para lo que se utilizan técnicas de hibridación¹³⁷.

La detección puede acelerarse dividiendo la «genoteca» de clones (en YACs) en diferentes muestras y amplificando cada muestra mediante PCR. De esta forma la búsqueda de STS se realiza en paralelo y la identificación del clon o clones con el STS específico se acelera bastante¹³⁸. Los marcadores STS resultan muy útiles también para rellenar los vacíos frecuentes entre dos fragmentos contiguos y permiten ampliar indefinidamente un mapa cromosómico, por ejemplo.

¹³⁷ Mediante PCR se obtienen copias de un STS determinado. Las copias amplificadas son etiquetadas radiactivamente, desnaturalizadas y depositadas en membranas de nitrocelulosa o de nylon con la colección de fragmentos clonados. Los marcadores etiquetados se unirán sólo a los clones que contengan las secuencias complementarias de las de los marcadores. Los clones portadores del STS pueden ser visualizados mediante placas sensibles a los rayos-X, expuestas a las membranas con esos clones. Cf. HOOD, o.c., p. 142.

¹³⁸ Ya han sido desarrollados diversos procedimientos automatizados (el robot de Biomek, por ejemplo) para la preparación simultánea de un elevado número de muestras y el análisis de cada una para detectar clones positivos en relación con STS específicos. Cf. COOPER, o.c., p. 135.

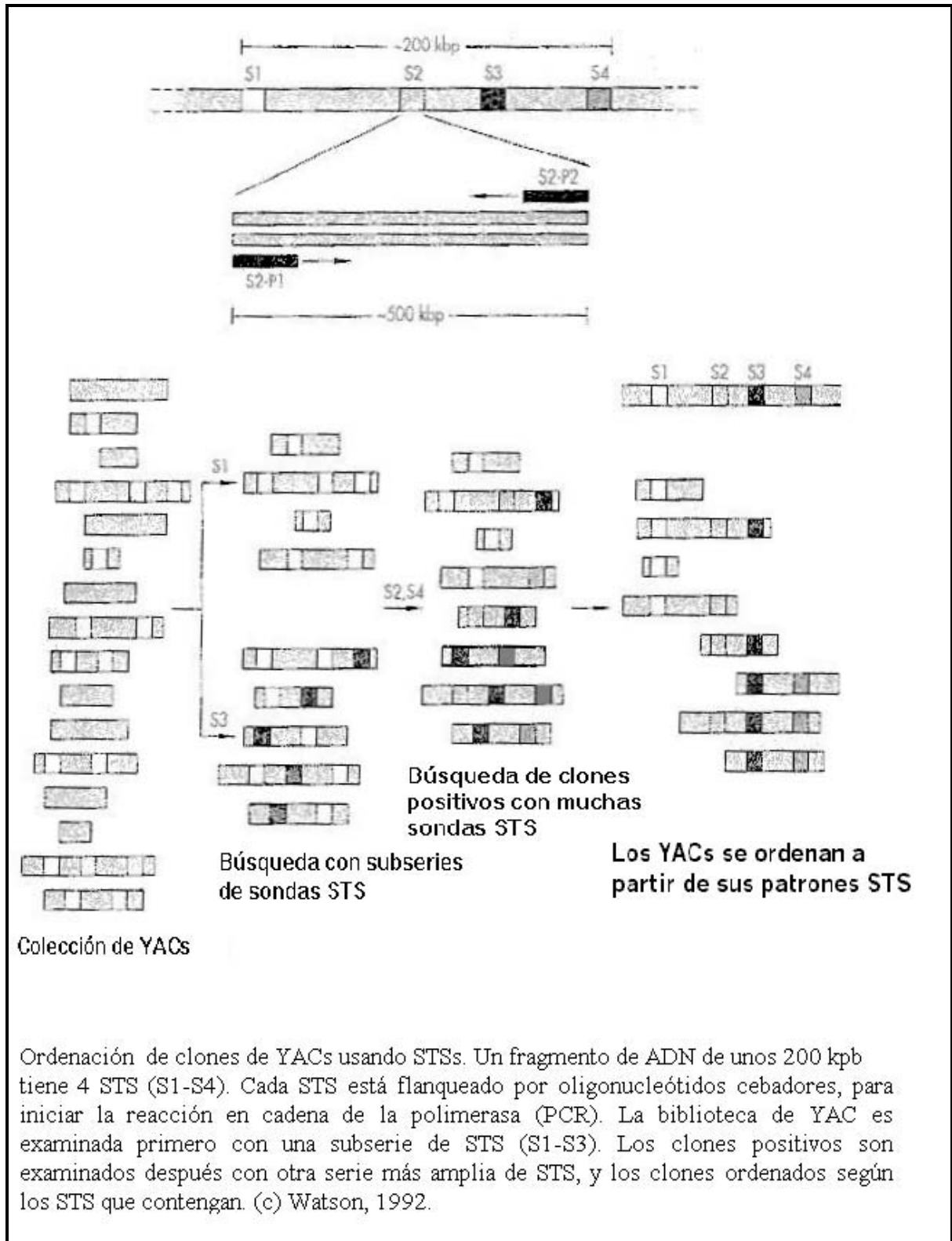


Ilustración 29: Ordenación de clones de YACs usando STSs.

5.5. Empleo de STS polimórficos: Se pueden obtener STS para regiones únicas del genoma cuya longitud varía de un individuo a otro¹³⁹. Cuando mediante PCR se amplifica esa región variable se obtienen productos de diferentes tamaños, en función de las variaciones de esa región que existan en el genoma de un individuo dado. Un STS de una región variable es, por definición, un marcador polimórfico de ADN, cuya pista puede seguirse en los miembros de una familia) con ayuda de otros marcadores de ADN) para, finalmente, ser localizados sobre mapas de ligamiento genético (cf. ilustración 30, “STSs polimórficos”). Puesto que los tamaños variables de los productos de PCR obtenidos a partir de un STS polimórfico corresponden a alelos

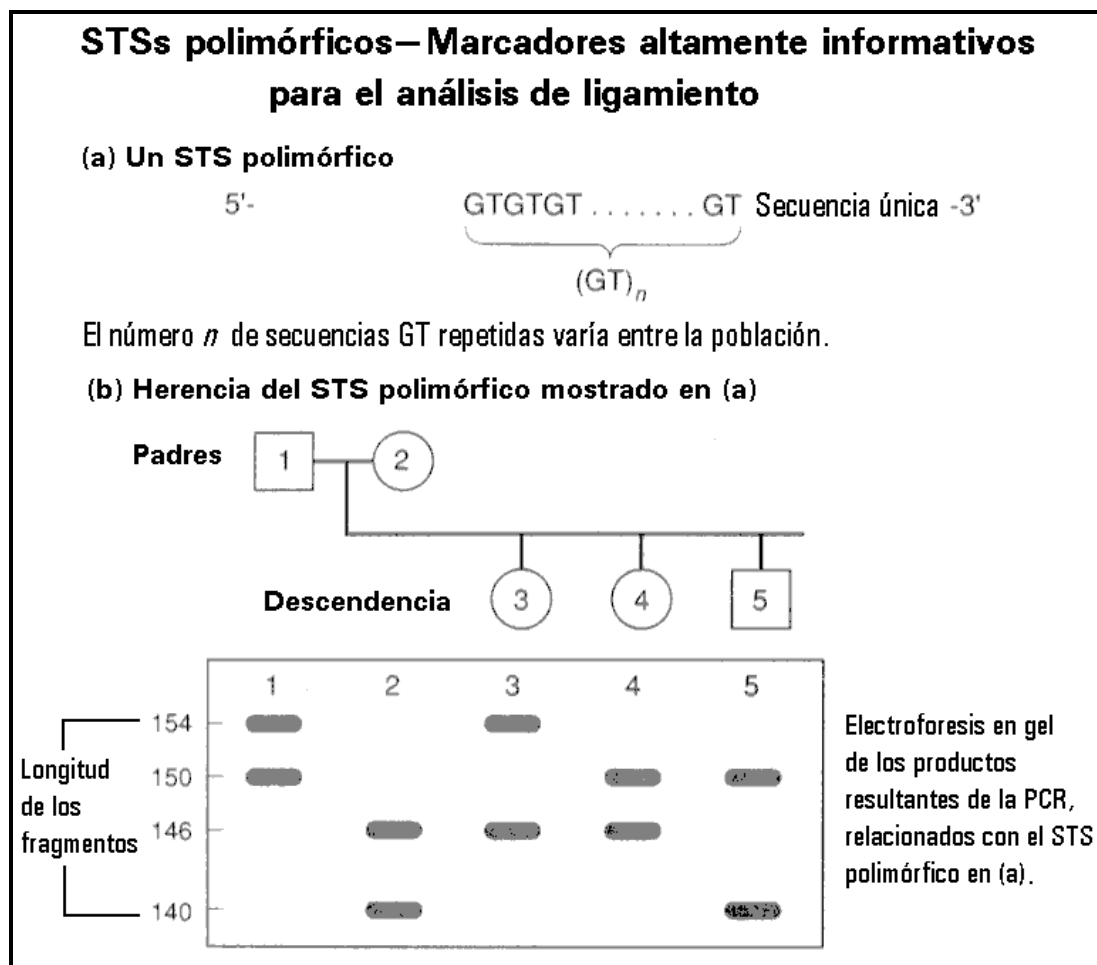


Ilustración 30

¹³⁹ Entre los dos extremos únicos de estos STS (con unas 20 bases y capaces de servir de secuencias cebadoras para la PCR) se hallan repeticiones en tándem de una sola secuencia (de dos, tres, cuatro o cinco nucleótidos) que puede aparecer dispersa por todo el genoma. El número *n* de repeticiones en tándem en un *locus* cromosómico determinado constituye un rasgo heredado que tiende a variar bastante entre la población. Como cada uno de estos *loci* variables tiene muchos alelos diferentes, todos pueden ser definidos por el número *n* de repeticiones en tándem entre las dos secuencias únicas.

de ese marcador, la PCR de los productos amplificados seguida de electroforesis en gel es un método adecuado para detectar aquellos alelos del marcador heredados por un individuo. Los marcadores con muchos alelos son candidatos idóneos para un análisis de ligamiento altamente informativo. De ahí que los STS polimórficos sean especialmente útiles para establecer balizas tanto en el mapa genético como en el de ligamiento de cada cromosoma; proporcionan puntos de alineación entre las diferentes escalas de distancias de estos dos tipos de mapas. Los STS polimórficos constituyen herramientas imprescindibles en el PGH, para la construcción del mapa de ligamiento genético con marcadores de ADN altamente informativo situados a una distancia de 2-5 cM en cada cromosoma humano. Pueden ser rápidamente localizados en el mapa físico y facilitan la integración entre el mapa físico y el mapa de ligamiento genético de un cromosoma.

5.6. Obtención de ADN complementario mediante «transcripción inversa»:

Un ADN complementario (ADNc) es una copia de las regiones codificadoras de proteínas de un gen (es decir, de sus exones). No se obtiene directamente a partir del ADN aislado del genoma, sino del ARNm, la molécula que sirve de molde para la producción de proteínas. A diferencia del ADN genómico, cada ARNm es un segmento continuo de nucleótidos codificadores de proteínas. Además, la existencia de un ARNm es una evidencia de que el gen codificador de proteínas que le corresponde es un gen activo o capaz de expresarse. La síntesis, clonación y secuenciación de ADNc constituye una fuente de STS, de gran utilidad para la cartografía física del genoma humano (cf. ilustración 31, “Expresión génica y construcción de ADNcs”).

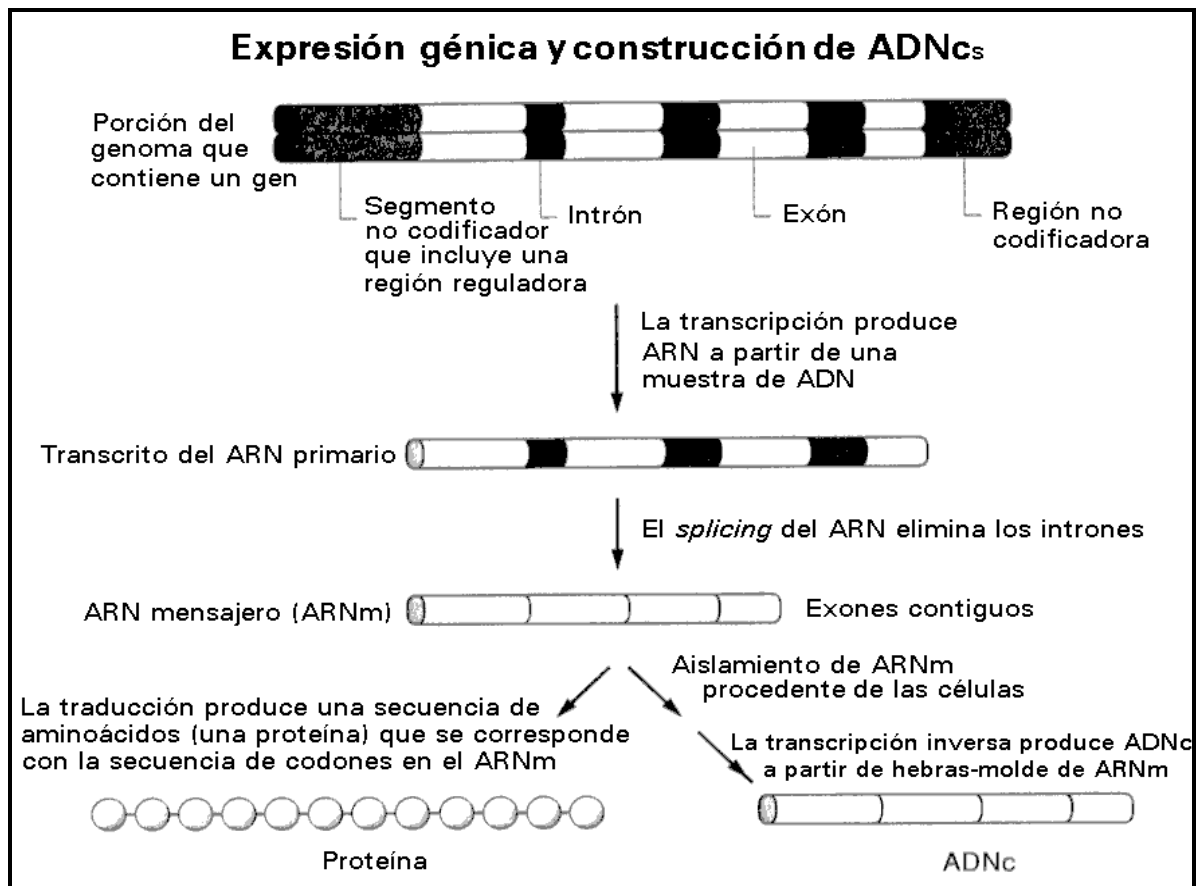


Ilustración 31

Los ADNc se sintetizan *in vitro*. El primer paso consiste en aislar ARNm en un cultivo de células de tejidos específicos. Los ARNm aislados representan sólo aquellos genes que se están expresando en ese cultivo particular. Cada ARNm sirve de molde para la síntesis de una cadena de ADN complementario. El proceso de transcripción del ARN en ADN se conoce como *transcripción inversa*. La reacción es catalizada por la transcriptasa inversa, una enzima aislada en retrovirus de ARN presentes en tumores¹⁴⁰. Los ADNc sintetizados son a menudo más cortos que sus moldes de ARNm, debido a ciertos procesos que degradan el ARNm o dan lugar a una transcripción incompleta. Una vez sintetizados *in vitro*, los ADNc son clonados y pueden servir como genotecas de ADNc de las que obtener sondas para identificar la localización de los segmentos codificadores de proteínas en los fragmentos clonados de ADN genómico. Cuando lo que se aísla es ARNm, éste puede convertirse en ADNc

¹⁴⁰ Las células humanas no contienen transcriptasas inversas. Retrovirus como los de inmunodeficiencia humana (HIV) provocan la transcripción inversa cuando se introducen en una célula huésped. La enzima convierte el ARN viral en ADN, que queda permanentemente incorporado al genoma de la célula huésped.

y ser clonado y secuenciado para determinar la secuencia de aminoácidos de la proteína especificada por el gen correspondiente.

Últimamente se está prestando mucha atención a la secuenciación de regiones cortas de ADNc. Si resultan ser únicas, pueden ser utilizadas como un tipo especial de STS, que además de servir de marcadores perfectamente localizables en el mapa físico del genoma indican también que se hallan situados dentro de un gen expresado. La secuencia de ADNc proporciona alguna información sobre la proteína codificada por el gen correspondiente.

5.7. Secuenciación del ADN: Los biólogos estarían de acuerdo en que la adecuada comprensión de la estructura, funciones e historia evolutiva del genoma de cualquier organismo exige un conocimiento detallado de su estructura primaria (el ADN), que en el ser humano alcanza una cifra aproximada de tres mil millones de pares de bases. La determinación del orden y secuencia completa de todos los nucleótidos del ADN humano es el objetivo último del PGH, cuya culminación está prevista para el año 2005. Pero queda mucho camino por andar para que la tecnología de secuenciación esté a la altura de las necesidades.

Uno de los inconvenientes más serios es el alto coste de la actual tecnología de secuenciación. En 1990 se calculaba que cada par de bases secuenciado costaba entre 2 y 3 dólares, y un solo técnico bien entrenado podría producir al año entre 20.000 y 50.000 bases secuenciadas y revisadas para conseguir una tasa de error aceptable (entre $1/10^3$ y $1/10^5$ pb). Una alta fiabilidad se consigue repitiendo varias veces la secuenciación de una región concreta. El objetivo final del PGH será factible únicamente si el coste de la secuenciación se reduce a menos de 0,25 dólares por base y la capacidad de obtener secuencias finales (corregidas) se multiplica por 1000. La tecnología actual de secuenciación se basa en las técnicas inventadas a mediados de los setenta por A. Maxam y Walter Gilbert en EE.UU. y F. Sanger y sus colaboradores en Inglaterra (por lo que se les concedió el premio Nobel conjuntamente), con una capacidad para secuenciar algunos cientos de miles de pb por año. Desde hace algunos años ya está completamente automatizada y su velocidad continúa en aumento (cf. ilustración 32, "Secuenciación automatizada").

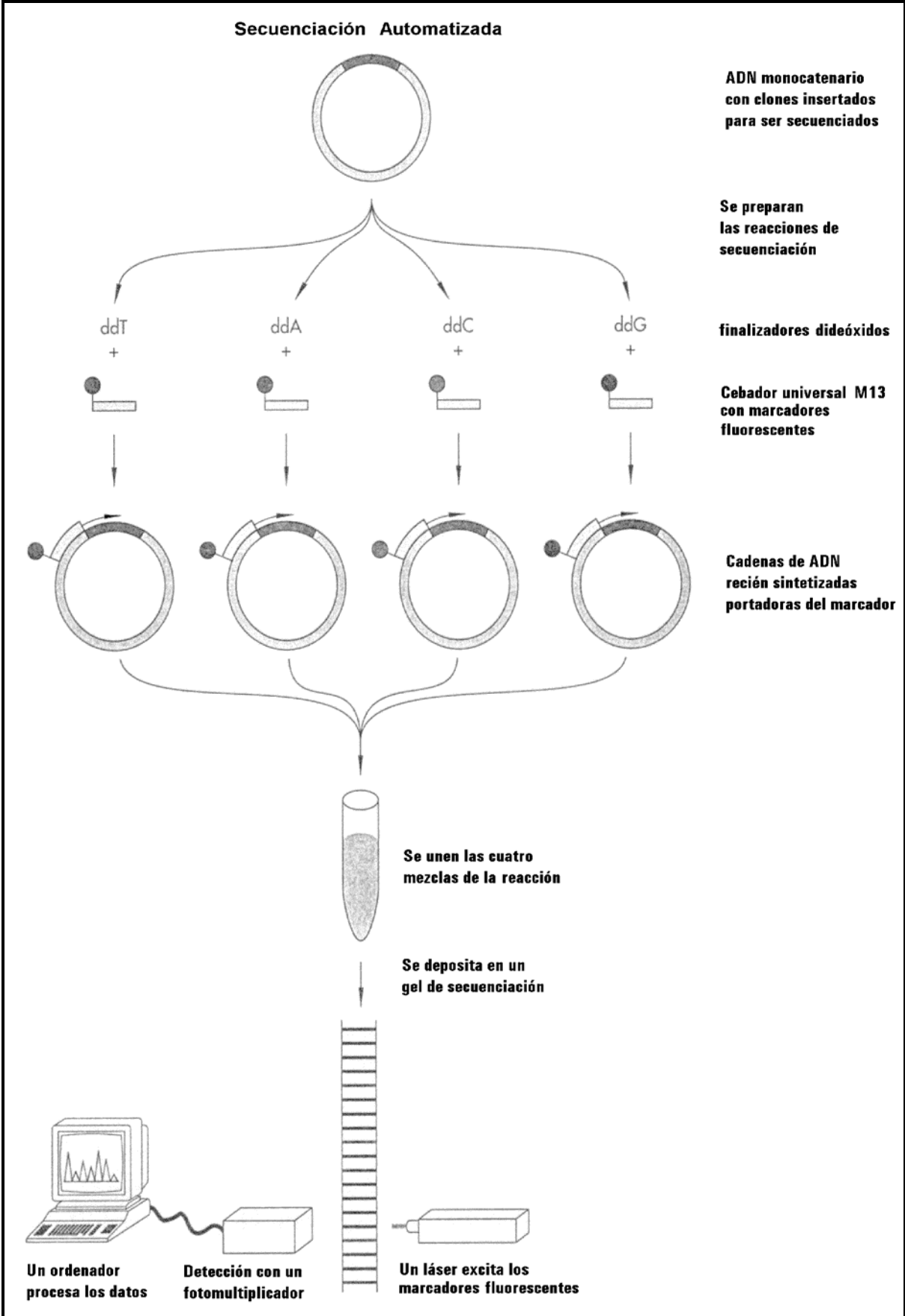


Ilustración 32

Desde 1975 hasta hoy se vienen publicando continuamente secuencias parciales del genoma de diversos organismos complejos, y en los últimos años se ha obtenido la secuencia completa de algunos organismos vivos¹⁴¹. El número total de pb secuenciadas y guardadas en bases de datos pasó en esos años de unas 25.000 a casi 100 millones. No sólo ha aumentado el número de secuencias parciales introducidas, sino también su longitud: en 1991 la secuencia más larga descifrada era la del genoma del citomegalovirus, con 229.000 pb; en 1992, un proyecto conjunto de varios países Europeos logró la secuenciación completa del cromosoma III de levadura, con 315.357 pb; en 1995, el trabajo de Venter y su equipo ha situado esa barrera muy cerca de los 2 millones de pb. Los proyectos parciales de secuenciación entraban dentro de la agenda inmediata del PGH, pues entre sus objetivos para los primeros cinco años figuraban estos logros parciales en secuenciación¹⁴².

- **Descripción del proceso de secuenciación:** Aunque existen diversos métodos, la secuencia de procedimientos responde a un esquema común¹⁴³. El ADN genómico aislado es clonado en YACs o en cósmidos, utilizados después para construir un mapa de fragmentos contiguos (*contigs*) de las regiones a secuenciar, en el mismo orden y posiciones relativas que presentan en el genoma. Para determinar la secuencia de la región cartografiada mediante *contigs*, los largos fragmentos de ADN insertados en los clones deben ser divididos en otros más pequeños y manejables. Esta «subclonación» se realiza normalmente en el vector M13, un bacteriófago cuyo genoma consta de una molécula de ADN monocatenario y que acepta inserciones de ADN extraño de unos 500-2.000 pb. El fago se propaga en la bacteria huésped *E. coli*, y se considera especialmente apropiado para el método Sanger de secuenciación. Después se procede a secuenciar cada uno de los pequeños clones resultantes.

Tanto el método de Sanger como el de Maxam-Gilbert (cf. ilustraciones 33 y 34) determinan la secuencia de sólo una de las cadenas de la molécula de ADN, en tres etapas:

¹⁴¹ Cf. los apartados 7.4-7.8 del cap. 3.

¹⁴² Es preciso aclarar que el investigador Craig Venter formaba parte del equipo de investigadores estadounidenses a quienes los Institutos Nacionales de Salud encomendaron diversos proyectos de secuenciación. Por discrepancias con los estrategias del NIH en cuanto a los medios más eficaces de secuenciación y ciertas diferencias respecto a la conveniencia de solicitar la patente de secuencias de ADN humano (entre otros motivos) se pasó a la iniciativa privada, donde montó el laboratorio que ha cosechado los recientes éxitos.

¹⁴³ Preparación de la muestra de ADN genómico ó clonación en cósmidos o YACs ó Ordenación de los *contigs* ó Subclonación de los grandes clones en vectores de secuenciación ó Preparación de la secuencia molde ó electroforesis en gel ó lectura de las bases ó ensamblaje de secuencias cortas en grandes secuencias contiguas mediante ordenador ó Análisis definitivo de la secuencia de ADN.

1ª. Se aíslan múltiples copias de la hebra de ADN a secuenciar y son etiquetadas con el radioisótopo ^{32}P , normalmente en el extremo 5'. Los clones son químicamente manipulados hasta formar una serie «anidada» con los fragmentos radiactivamente marcados. Esto significa que cada fragmento en la serie tiene un punto de partida común, normalmente en el extremo 5' marcado de la cadena original, y la longitud de los fragmentos marcados se incrementa en una base cada vez¹⁴⁴.

2ª. Las copias «etiquetadas» de la hebra original son distribuidas en cuatro lotes diferentes, y cada uno sometido a diferentes reacciones que producen fragmentos etiquetados terminados sólo en una de las cuatro bases (A, T, G, C). En conjunto, todos esos fragmentos anidados constituyen la serie completa de la cadena de ADN original, es decir, todos los fragmentos que se obtendrían comenzando por el extremo 5' de la secuencia original por adición de una base en cada paso.

3ª. Los fragmentos sometidos a diferentes reacciones en los cuatro lotes son separados en función de su longitud mediante electroforesis en gel de poliacrilamida (en cubetas diferentes). La resolución del gel permite distinguir entre moléculas cuya longitud difiere sólo en una base, y los fragmentos etiquetados pueden apreciarse perfectamente. Sucesivamente, los fragmentos más largos forman bandas en posiciones cada vez más próximas al extremo final. Finalmente, se obtiene un autorradiograma de los fragmentos radiactivamente etiquetados exponiendo el gel a un filtro de rayos-X, mostrando el patrón de bandas verticales indicador de su posición. El autorradiograma permite «leer» directamente la secuencia de bases de la hebra original de ADN analizada, comenzando desde abajo hacia arriba para establecer la secuencia original en la dirección 5' a 3'.

La separación de los fragmentos en un gel convencional (con un grosor de 0,2 a 0,4 mm) es un proceso bastante lento, que requiere varias horas para proporcionar la secuencia de fragmentos con una longitud de varios cientos de bases. Recientemente se han desarrollado nuevos tipos de geles ultrafinos que reducen el tiempo necesario para representar la posición de unas 1000 bases en un solo gel a unos 20-30 minutos. Reducen también la tasa de error habitual, establecida en una base por cada 100. Los errores son difíciles de evitar, pues se producen a menudo por una distribución heterogénea del gel o por modificaciones relacionadas con la secuencia en los fragmentos monocatenarios, que afectan a su movilidad en el gel.

Los métodos de Sanger y de Maxam-Gilbert difieren sobre todo en las reacciones empleadas para obtener los cuatro lotes de fragmentos etiquetados que forman la serie «anidada». El método de Sanger incluye una síntesis enzimática de los fragmentos radiactivamente etiquetados a partir de las cadenas de ADN sin etiquetar.

¹⁴⁴ Así, el fragmento más corto contiene la etiqueta radiactiva y la primera base en el extremo 5' de la cadena original. El fragmento que le sigue en longitud contiene la etiqueta y las dos primeras bases en el extremo 5', y así sucesivamente hasta llegar al fragmento más largo, que sería idéntico a la cadena de ADN original.

El de Maxam-Gilbert efectúa cuatro escisiones químicas diferentes de las hebras de ADN previamente etiquetadas, para obtener los cuatro lotes necesarios de fragmentos etiquetados¹⁴⁵.

Dado que en cada gel sólo pueden obtenerse secuencias cortas (de unos miles de pb), es necesario generar por separado muchas de estas secuencias y combinarlas después para determinar la secuencia completa de fragmentos de ADN mucho más largos. Los vacíos que inevitablemente se producen en la obtención de la secuencia se rellenan después con una estrategia de secuenciación dirigida. Las secuencias cortas de los extremos proporcionan información para construir una sonda con la que seleccionar un clon o región que permita ampliar y completar la secuencia conocida. La búsqueda de estos clones para relleno puede hacerse también al azar (estrategia de «disparo»).

Prácticamente todos los pasos que supone la secuenciación son susceptibles de automatización. El PGH está dedicando una porción importante de sus recursos a perfeccionar la automatización de todo el proceso y a incrementar tanto la cantidad como la fiabilidad de la secuencia final. La mayoría de los secuenciadores disponibles automatizan la electroforesis, la «lectura» del gel y la identificación de las bases en los extremos de fragmentos cada vez más grandes. Los fragmentos producidos por las cuatro reacciones de secuenciación son etiquetados con tinciones fluorescentes en lugar de hacerlo con isótopos radiactivos. La fluorescencia inducida por láser¹⁴⁶ permite detectar el orden de los fragmentos marcados a medida que se desplazan por el gel, y la información es presentada en una pantalla y almacenada o impresa. Las dificultades o ambigüedades de lectura se aprecian fácilmente¹⁴⁷.

En condiciones óptimas, los secuenciadores automáticos arrojaban en 1993 unos 12.000 pb de datos brutos por día. Pero la investigación para mejorar su fiabilidad y eficiencia es continua y son varios los centros que emplean numerosos secuenciadores en paralelo para determinar la secuencia de grandes fragmentos genómicos de organismos completos. De momento, la obtención de secuencias finales, con la cantidad y fiabilidad necesarias, no deja de ser un proceso demasiado lento y caro. El objetivo final del PGH sólo podrá ser alcanzado si en breve plazo se centuplican las capacidades de los secuenciadores utilizados, lo cual supondría

¹⁴⁵ Una descripción detallada de los dos protocolos de secuenciación se incluye en el volumen de COOPER, o.c., pp. 154-157.

¹⁴⁶ Cada reacción de secuenciación produce fragmentos etiquetados con una tinción que los hace fluorescentes a una longitud de onda distinta, que al pasar por el láser producen una señal de fluorescencia. El secuenciador graba automáticamente la señal y busca la base final del fragmento a partir del color o longitud de onda de la señal. Un técnico entrenado puede resolver normalmente muchos de los lugares dudosos que son leídos de manera ambigua, examinando directamente las señales de fluorescencia y reemplazando cada N con la letra de la base correspondiente.

¹⁴⁷ Cf. L. HOOD, «Biology and Medicine in the Twenty-First Century», en D.J. KEVLES y L. HOOD, *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Cambridge-London, Harvard University Press, 1993: 142-146.

introducir mejoras significativas en la coordinación y equipamiento habitual de los laboratorios.

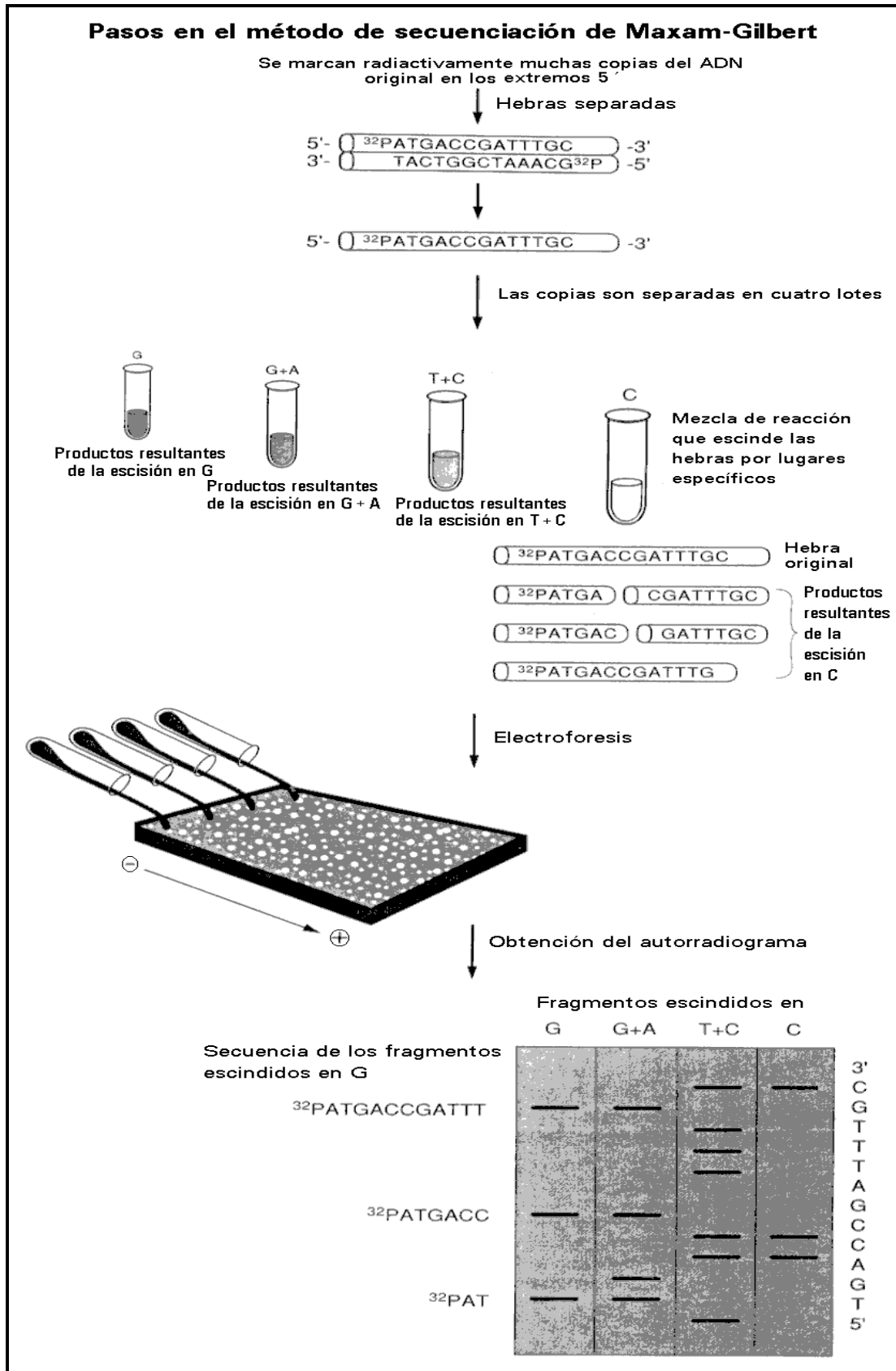
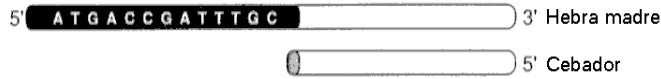
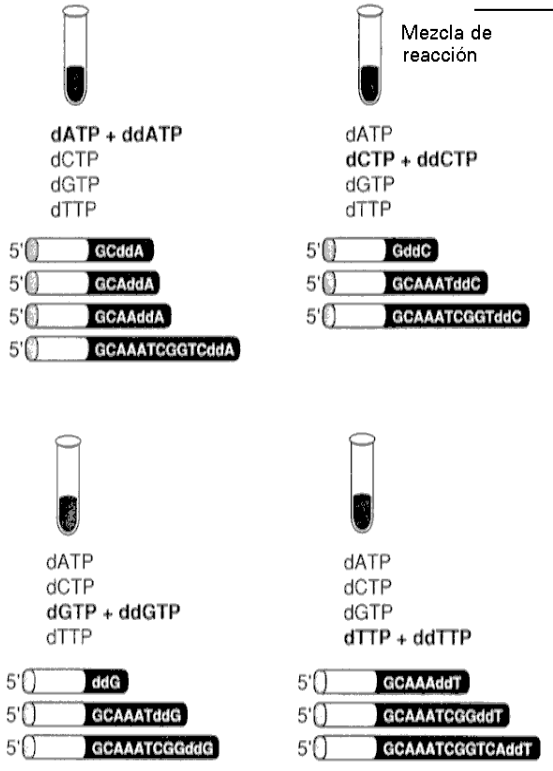


Ilustración 33

Pasos en el método de secuenciación de Sanger



ADN polimerasa I

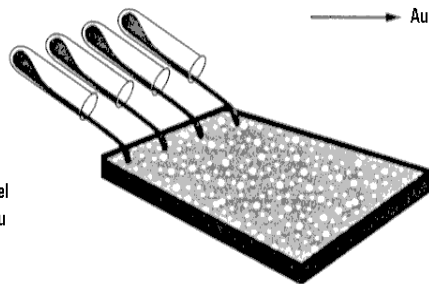


Paso 1: Preparación de las muestras. Las copias de la hebra molde son clonadas en M13. Están flanqueadas en sus extremos 3' por una secuencia conocida que se unirá al cebador estándar.

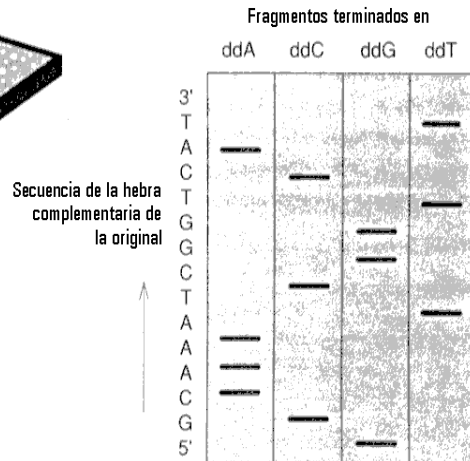
Paso 2: Obtención de una serie 'anidada' de fragmentos etiquetados. Las copias de cada hebra-madre son divididas en cuatro lotes diferentes, usados cada uno para diferentes reacciones de replicación. En las cuatro reacciones se usan copias del mismo cebador estándar y de la ADN polimerasa I. Para sintetizar los fragmentos, (por ejemplo, todos los terminados en A) se añade el dideoxido análogo ddATP a la mezcla de reacción, junto con dATP, dGTP, dCTP, dTTP, el cebador estándar y la ADN polimerasa I. Los ddATPs y uno de los dNTPs son marcados con un isótopo radiactivo, para producir hebras etiquetadas radiactivamente. El gráfico muestra una hebra-madre corta, el cebador, las cuatro mezclas de reacción y las hebras marcadas producidas por cada reacción. Los fragmentos sintetizados, procedentes de las cuatro reacciones, componen la serie de fragmentos que se requieren para establecer el orden de las bases en la hebra complementaria de la original.

Electroforesis

Paso 3: Electroforesis en gel y análisis de las bandas. Los fragmentos procedentes de las cuatro mezclas de reacción son volcados sobre bandas separadas en un gel de poliacrilamida, y separados en función de su longitud mediante electroforesis.



Autorradiograma en gel de secuenciación



El autorradiograma resultante es leído para establecer el orden de las bases en la hebra complementaria de la original. Puesto que las bandas correspondientes a los fragmentos más cortos se sitúan en la parte inferior del autorradiograma, la secuencia 5' → 3' de la hebra complementaria es leída de abajo hacia arriba.

Ilustración 34

6. Bioinformática

El PGH plantea problemas sorprendentes para las ciencias de la computación. Se necesitan urgentemente mejoras en el procesamiento de la señal, por ejemplo. Las mejoras probables en análisis de las bandas de fluorescencia en los secuenciadores automáticos supondrán un incremento drástico en la cantidad de datos e información final obtenida. Por consiguiente, las bases de datos actuales requerirán notables perfeccionamientos en los sistemas de introducción, almacenamiento y facilidad de acceso a los tres mil millones de pb de la secuencia genómica humana. En particular, deberían proporcionar una descripción 100 veces más detallada de esta secuencia¹⁴⁸.

Otro desafío tiene que ver con los algoritmos para emparejamiento de cadenas o la comparación de cualquier nueva secuencia obtenida con todas las existentes en la base de datos, en orden a determinar la similitud de patrones. Esto significa que partiendo de secuencias a menudo extraordinariamente largas el sistema debe proporcionar una amplia variedad de información, incluyendo una delimitación precisa del gen/es contenido/s, la presencia de elementos reguladores y de secuencias que puedan estar relacionadas con funciones cromosómicas específicas (replicación, compactación y segregación). La clave para extraer toda esta información está en la potencia y eficacia de los algoritmos para comparar cada secuencia con todas las preexistentes y comprobar las similitudes y diferencias¹⁴⁹ (cf. más adelante, pp. 146 y ss.).

La complejidad y dificultad de los problemas inherentes al PGH requiere una estrecha cooperación entre biólogos y expertos en computación. Según L. Hood,

«los entornos interactivos como el *Science and Technology Center for Molecular Biotechnology*, en el que se pueden concentrar muchas disciplinas diferentes para el desarrollo del amplio abanico de técnicas requeridas, son la clave para el éxito del PGH. El PGH necesita atraer a científicos con talento procedentes de las ciencias de la computación, física aplicada, matemáticas aplicadas, ingeniería y química, y de otras muchas disciplinas diferentes dentro de la propia biología. Los expertos en esas disciplinas pueden estar interesados momentáneamente en problemas biológicos como el PGH, pero es difícil

¹⁴⁸ *Ibid.*, p. 146 [trad. mía].

¹⁴⁹ El equipo interdisciplinar que dirige L. Hood en el Centro de Ciencia y Tecnología para la Biología Molecular había desarrollado en 1993 un coprocesador especializado, el *Biological Information Signal Processor* (BISP), que transforma el algoritmo de programación dinámica de Waterman-Smith (la aproximación más general para el análisis de similitudes en las secuencias) en un chip de silicón. El BISP contiene 400.000 transistores en un cm². Se trata del chip más completo diseñado jamás por el *Jet Propulsion Laboratory at Caltech*. Su rendimiento, comparado con el de los ordenadores más caros, es sorprendentemente rápido: en la comparación de una secuencia de 500 bases con una base de datos de 40 millones de bases, una estación de trabajo *Sun (Sun Sparcstation 1)* tarda 5 horas, un ordenador *Cray 2* tarda 12 minutos, una *Connection Machine 3* tarda 1 minuto y el BISP 3,5 segundos. Cf. HOOD, o.c., pp. 147-149.

persuadirles para que se comprometan en él durante un tiempo prolongado. Una cuestión crítica es: ¿Cómo podemos implicar a más científicos de otras disciplinas en este empeño?»¹⁵⁰

El cambio de esquemas respecto a la formación tradicional de los biólogos plantea la conveniencia de nuevos enfoques en su formación. Una alternativa sería instituir programas de doctorado en biotecnología concebidos como puente hacia otras disciplinas. Serían cursados por estudiantes interesados en especializarse en un área de la biología (por ejemplo la biología molecular) y en otro campo de conocimientos como las ciencias de la computación. En cada área el estudiante tendría un tutor y exámenes de cualificación apropiados. Este plan de formación permitiría elegir un problema fundamental en biología molecular y desarrollar y aplicar después herramientas computacionales útiles para abordarlo, introduciendo así la computación en práctica normal de la biología. El programa formaría a científicos interdisciplinares, con experiencia en biología y en otras disciplinas, y con capacidad para fomentar y dirigir colaboraciones interdisciplinares. Se establecerían así cauces de colaboración activa entre biólogos y científicos de otras disciplinas para desarrollar las aplicaciones tecnológicas que se requieran en biología. Este tipo de centros de investigación y los científicos de formación interdisciplinar tendrán un marcado protagonismo en la biomedicina del siglo XXI¹⁵¹.

7. Conclusiones

1.^a. Está justificado, en mi opinión, hablar de «salto cualitativo» para referirnos al giro decisivo que suponen en la historia de la genética el desarrollo y aplicación generalizada de las técnicas del ADN recombinante. A partir de 1970 se pasa de un tipo de investigación cuyo rasgo fundamental (aunque no exclusivo) era la investigación descriptiva a una nueva etapa caracterizada por la difusión masiva de técnicas intervencionistas que permiten un tipo de investigación mucho más ligada a la experimentación manipuladora, sin que esto connote una valoración negativa del desarrollo científico-tecnológico en este campo. Esto significa que la reflexión sobre las posibilidades abiertas en este terreno y la interacción entre ciencia, tecnología y sociedad deben plantearse y adaptarse a un nuevo nivel, a la altura del desarrollo alcanzado y de las posibilidades que abre (cf. p. 58). Entre las nuevas posibilidades destaca con especial relieve la posibilidad de traspasar la barrera evolutiva existente hasta hace poco entre las distintas especies (cf. p. 63).

¹⁵⁰ *Ibid.*, p. 147.

¹⁵¹ *Ibid.*, pp. 147-148.

2.^a. El carácter ambivalente de toda tecnología se aprecia de una manera especial en relación con la biotecnología. Las técnicas de ingeniería genética abren todo un abanico de posibilidades beneficiosas para la humanidad, en áreas de enorme importancia como la farmacología, agricultura y ganadería, industria bioquímica y, sobre todo, en medicina (diagnóstico, prevención y terapia). El potencial de esta tecnología permite comprender también sus riesgos, sobre todo en regímenes no-democráticos donde no existen posibilidades de control social alguno sobre el desarrollo científico-tecnológico (cf. pp. 58-120).

3.^a. La tarea de secuenciar genomas completos constituye una empresa formidable, para la cual se necesita una poderosísima infraestructura de instrumentación biotecnológica de la que se pueden esperar aportaciones importantes a la investigación básica y aplicada. Esta distinción (básica-aplicada) resulta muy difícil de establecer en relación con el PGH. Muchos de los conocimientos adquiridos con la nueva tecnología están aportando ideas nuevas sobre el gen y sobre diferentes propiedades asociadas a la organización genómica, que obligarán probablemente a ampliar las concepciones habituales sobre la relación existente entre organización genómica y fenotipo (cf. pp. 71-90).

4.^a. En todo este capítulo resulta evidente la trascendencia que cualquier innovación tecnológica en los últimos años ha tenido en el conjunto de la investigación biomédica. Por tanto, es preciso prestar la máxima atención a la «justificación tecnológica» del PGH, pues las múltiples aplicaciones que previsiblemente se derivarán de su desarrollo tendrán un peso considerable en la superioridad tecnológica global de los países más directamente implicados en su realización. Y no existen razones para pensar que este ámbito tecnológico escapará al juego de fuerzas que regulan hoy las transferencias internacionales de tecnología¹⁵².

5.^a. El peso de la «justificación tecnológica» del PGH desplaza a cualquier otra (por ejemplo, la «médica-humanitaria»). En mi opinión, no se trata tanto de adquirir los conocimientos necesarios para liberar a la humanidad de la injusticia que provoca la «ruleta genética» sino, más bien, de iniciar un ambicioso proyecto de I+D a gran escala capaz de generar una tecnología de última generación muy versátil, aplicable en particular a las áreas de investigación biológica y médica pero susceptible de una rentabilización (quizás mucho más importante) en otras áreas muy ligadas a la industria (automatización y robótica de procesos bioquímicos, computación, matemáticas aplicadas, etc.) [cf. pp. 90-116].

¹⁵² Cf. Ch. CANTOR, «The Challenges to Technology and Informatics», en D.J. KEVLES y L. HOOD, o.c., 1993: 98-111 [pp. 98-99].



Capítulo III

Capítulo III

ORIGEN, OBJETIVOS Y DESARROLLO DEL PROYECTO GENOMA HUMANO

RESUMEN: En este capítulo aporto la información necesaria para explicar en qué consiste el PGH, comprender sus objetivos básicos y las diferentes etapas de desarrollo previstas. Intento precisar aspectos básicos como la pugna institucional que determinó la financiación de la iniciativa estadounidense y las necesidades de infraestructura que potenciaron su coordinación a escala internacional. Incluyo algunas referencias a su puesta en marcha en diversos países y las principales objeciones que obstaculizaron su lanzamiento. Finalmente, extraigo algunas conclusiones y valoraciones provisionales que servirán para centrar la reflexión sobre sus implicaciones.

1. ¿Qué es el Proyecto Genoma Humano?

El «Proyecto Genoma Humano» tiene como meta última la secuenciación de los tres mil millones de pares de bases (3 Gb) que constituyen el genoma de la especie humana y su localización precisa dentro de cada cromosoma. Su objetivo prioritario consiste en identificar los aproximadamente 100.000 genes contenidos en esos 3.000 millones de pares de nucleótidos que encierra cada una de nuestras células. Esta es la presentación estándar del proyecto, pero lo cierto es que ni los medios ni todos los fines estuvieron claros desde el principio. Si en un primer momento la secuenciación «pura y dura» de todos los pb del ADN humano fue el gran objetivo, a medida que se fueron concretando las etapas intermedias se multiplicaron y diversificaron los objetivos prioritarios, abarcando múltiples proyectos en instrumentación de laboratorio, tecnología informática, automatización de procesos y análisis del genoma de varios organismos modelo. Se habla, pues, de múltiples proyectos en diversas ramas de la ciencia (Biología Molecular, Genética, Bioquímica, Citología, Medicina, Informática, Ingeniería, Ciencias Sociales, etc.) agrupados bajo lo que se conoce como «Proyecto Genoma Humano»¹⁵³. En unos pocos años, el proyecto ha pasado por diversas etapas de desarrollo.

¹⁵³ Cf. Leroy HOOD, «Biology and Medicine in the Twenty-First Century», en D.J. KEVLES y L. HOOD, *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Cambridge-London, Harvard University Press, 1993: 136-137.

2. Origen e Historia del PGH

2.1. Los primeros intentos de balizar el genoma humano

Ya en los años 70, Ray White y otros investigadores norteamericanos propusieron un balizamiento sistemático de todo el genoma, con ayuda de puntos polimorfos. En los años siguientes, varios investigadores en distintos lugares habían comenzado a balizar diversos fragmentos del genoma, sin coordinación alguna en los métodos y material de referencia utilizados. El interés en la exploración detenida del genoma humano se consolida hacia mitad de los 80, pues en 1985 ya había una treintena de investigadores que intentaban colocar algunas «balizas» como puntos de referencia iniciales, cosa muy distinta de lo que hoy podemos entender por «cartografía genética». Tenían como objetivo colocar puntos de referencia a intervalos, útiles para la localización de genes asociados a enfermedades. Pero la aceleración en el estudio del genoma humano y las perspectivas de cartografía completa sólo fueron posibles cuando destacados investigadores) principalmente en Estados Unidos, pero no sólo allí) se convencieron de su utilidad médica potencial y pudieron contar con un material de referencia común, una infraestructura tecnológica nueva y una coordinación internacional de su trabajo¹⁵⁴.

2.2. El lanzamiento del PGH norteamericano

2.2.1. La iniciativa de Robert Sinsheimer: «Big Science» en biología

La idea de poner en marcha una empresa con la envergadura del PGH surgió a partir de un programa multimillonario destinado a la construcción de un gigantesco telescopio óptico. A finales de 1984, la Universidad de California recibió 36 millones de dólares para construir un telescopio de 10 m. en el observatorio Lick. El biólogo molecular Robert Sinsheimer, por entonces canciller del campus de Santa Cruz, fue el encargado de supervisar el proyecto. Diversas circunstancias obligaron a la Universidad de California a devolver los fondos, y fue entonces cuando «confluyeron varias ideas en torno a la posibilidad de emplear ese dinero para poner en marcha un Instituto para la Secuenciación del Genoma Humano en Santa Cruz»¹⁵⁵.

¹⁵⁴ Daniel COHEN, *Los genes de la esperanza. En busca del genoma humano*. Seix Barral, Barcelona, 1994: 60-61.

¹⁵⁵ Cf. Roger LEWIN, «In the beginning was the genome», *New Scientist*, 21 July 1990: 34-38; y Johannes REITER, «Der Bauplan des Menschen. Das menschliche Genom-Projekt», *Stimmen der Zeit*, 1993: 219-231 [pp. 220-222].

La familiaridad de Robert Sinsheimer con la «gran ciencia» propició esta confluencia de ideas. No sólo estaba implicado en la consecución de la financiación necesaria (80 millones de dólares) para construir el telescopio Lick; formaba parte también del equipo encargado de atraer el *Superconducting Supercollider* a California. Más aún, dos de los mayores laboratorios del Department of Energy [DOE], *Los Alamos* y *Livermore*, cada uno con un presupuesto anual de casi 1.000 millones de dólares, eran gestionados por la Universidad de California.

A Sinsheimer le resultaba evidente «que los físicos y los astrónomos no dudaban en pedir grandes cantidades de dinero en apoyo de programas que consideraban esenciales para el progreso de su ciencia. (...) La biología siempre ha sido *small science* y se me ocurrió preguntarme si habría oportunidades científicas en biología que estuvieran siendo desaprovechadas, simplemente porque no estábamos pensando a una escala adecuada»¹⁵⁶.

Como biólogo molecular estaba al corriente de los importantes desarrollos producidos en su disciplina, pero echaba en falta un conocimiento mucho mayor del genoma humano para lograr avances más rápidos en ese terreno. Otra de sus aspiraciones era situar el campus de Santa Cruz al mismo nivel académico que los de Berkeley y Los Angeles, por lo cual la idea de tener un Instituto para la Secuenciación del Genoma Humano dentro de su campus le resultaba muy atractiva.

En mayo de 1985, Sinsheimer reunió a doce destacados biólogos moleculares para discutir los objetivos y viabilidad de un proyecto así. Las intervenciones oscilaron desde un escepticismo inicial hasta cierta confianza más o menos firme en su viabilidad. Aunque no consiguió la construcción del Instituto en Santa Cruz, su iniciativa supuso el impulso decisivo para la puesta en marcha del PGH¹⁵⁷.

2.2.2. Las iniciativas de Charles DeLisi en el DOE: Sinsheimer desconocía que, por esas fechas, en la OHER [*Office of Health and Environmental Research*] del DOE se estaban discutiendo ideas parecidas. Hasta entonces, el DOE no había tenido mayor peso en la biología molecular convencional, si bien solía destinar una parte de su presupuesto a evaluar el daño genético en hijos de personas expuestas a niveles bajos de radiación o a otros agentes mutágenos. Por iniciativa del DOE, en 1984 se reunió en Ata (Utah) un pequeño grupo de biólogos moleculares. Pero ninguno de ellos tenía a su disposición las herramientas de investigación necesarias para llevar a cabo un análisis tan detenido y a gran escala del genoma humano. La detección de alteraciones a nivel genético requería herramientas capaces de detectar una base de

¹⁵⁶ LEWIN, *ibid* [trad. mía].

¹⁵⁷ Cf. Thomas F. LEE, *The Human Genome Project: Cracking the Genetic Code of Life*. Plenum Press, New York, 1991: 211.

nitrógeno alterada entre 10 millones, y esto era imposible sin descifrar la secuencia total de bases nitrogenadas.

El entonces director de la OHER, Charles DeLisi, leyó un informe de la OTA [*Office of Technology Assessment*], firmado por Michael Gough, a partir del cual propuso una mayor implicación del DOE en el futuro prometedor de la genética humana y la biología molecular. DeLisi consideró ese informe el «estímulo inicial» para el posterior encuentro de Santa Fe¹⁵⁸. Dada su experiencia en la gestión eficaz de grandes proyectos, los dirigentes del DOE se consideraban en buena posición para participar en un proyecto sin precedentes en biología, el PGH. En marzo de 1986, el DOE convocó una reunión en Santa Fe (Nuevo México), organizada por Mark Bitensky, investigador del Laboratorio *Lawrence Livermore*. Su propósito era paralelo al del primer seminario de Sinsheimer, aunque a escala mucho mayor, tal como el DOE acostumbraba a trabajar. Los asistentes al encuentro coincidieron en que el proyecto merecía la pena, era viable y sería un logro excepcional en la moderna biología¹⁵⁹.

2.2.3. El apoyo decisivo de R. Dulbecco y W. Gilbert

Renato Dulbecco (Salk Institute, La Jolla, California), Nobel en 1975 por sus trabajos en virología, fue otro científico de prestigio internacional que apoyó ante la comunidad científica la idea de secuenciar todo el genoma humano, presentándola como «un punto decisivo en la investigación sobre el cáncer» y la mejor vía para adelantar la identificación de genes causantes de enfermedades hereditarias graves. Aunque al principio algunos colegas le tomaron por loco y en 1986 no se habían secuenciado fragmentos de más de 500 bases, Dulbecco pensaba que podrían alinearse pacientemente miles y miles de fragmentos similares hasta completar los 3.000 millones. Sólo era cuestión de tiempo, dinero y medios adecuados. Dulbecco sintonizaba, además, con los planteamientos de Walter Gilbert (Harvard), pionero en el desarrollo de métodos de secuenciación que le valieron el Nobel. Su entusiasmo por la idea le llevó a decir que «la secuenciación del genoma humano es como emprender la búsqueda del Santo Grial»¹⁶⁰.

Fueron, pues, biólogos moleculares convencionales, por un lado, y algunos miembros del DOE, entre ellos su director, quienes dieron los primeros pasos para la

¹⁵⁸ *Ibid.*

¹⁵⁹ Los mismos participantes quedaron sorprendidos por la atmósfera de excitación originada. «Se parecía un poco (opinión DeLisi) a los momentos infrecuentes en las primeras fases de las grandes aventuras, tales como el proyecto Manhattan en Los Alamos o las exploraciones del espacio exterior, que capturan la imaginación colectiva de la comunidad científica» (LEWIN, *ibid.*; LEE, *ibid.* [trad. mía]).

¹⁶⁰ LEE, *o.c.*, p. 9.

puesta en marcha del proyecto en América. Anteriormente, el DOE había proyectado el diseño de una «Genoteca Nacional» en Los Alamos y los Laboratorios Lawrence Livermore. Consistía en la creación de una gigantesca base de datos cuyo contenido serían fragmentos de ADN humano de tamaño conocido, cromosoma por cromosoma, libremente accesibles a los científicos. La idea de secuenciar todo el genoma humano resultaba un perfecto complemento de la proyectada genoteca. Las únicas dudas se referían al modo de realizar la secuenciación, pero en absoluto a la conveniencia de su realización.

2.2.4. La pugna entre DOE y NIH por liderar el PGH

El liderazgo inicial correspondió al DOE, quizás por sus facilidades para conseguir financiación a gran escala. Mientras tanto, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) seguían representando la biología molecular convencional, sin una estrategia clara al respecto. El desarrollo del PGH en Estados Unidos estuvo acompañado de una pugna por el liderazgo entre estas dos agencias, si bien gracias al apoyo de Jim Watson, los NIH quedaron finalmente como máximos responsables de su desarrollo y organización¹⁶¹.

Otros muchos biólogos oyeron hablar por primera vez del PGH en un encuentro sobre «The Molecular Biology of *Homo sapiens*» en el laboratorio Cold Spring Harbor de Long Island (Nueva York), tres meses después de la iniciativa de Santa Fe. Por esa época, según Watson, era ya difícil evitar la puesta en marcha del proyecto. Pero Watson mostró ciertas reservas sobre la idoneidad del DOE (cuya investigación científica se centraba sobre todo en física) para liderar un proyecto esencialmente vinculado a las ciencias biológicas, y propuso su articulación preferente alrededor de los Institutos Nacionales de Salud, dedicados normalmente a financiar proyectos relacionados con la biomedicina¹⁶².

2.2.5. Los decisivos informes favorables del NRC

La reunión del *National Research Council* [NRC] en Woods Hole (Massachusetts), al final del verano de 1987, constituyó otro de los hitos importantes para la puesta en marcha del PGH. El cuerpo con más autoridad nacional en temas

¹⁶¹ Javier GAFO presenta una breve relación de los acontecimientos que hicieron posible la puesta en marcha del PGH en *Problemas éticos de la manipulación genética*. Ed. Paulinas, Madrid, 1992: 173-175. Una referencia muy autorizada al papel desempeñado por el DOE y los NIH en la puesta en marcha del PGH se halla al inicio del editorial de octubre de 1991 de la revista *Cell* (cf. LEDER, Philip, «Can the Human Genome Project Be Saved from Its Critics... and Itself?», *Cell*, 63, Oct. 1990: 1-3).

¹⁶² LEE, o.c., p. 10.

científicos tuvo la oportunidad de discutir su contribución al debate y aportar sugerencias sobre el modo de proceder en el problema. Bruce Alberts (biólogo de la Universidad de California, San Francisco) fue escogido como presidente, quizás por su reiterada desconfianza respecto a los grandes laboratorios y su amplia experiencia científica.

Aunque otros comités estaban ponderando el proyecto (nos hemos referido al de Charles de DeLisi, en la OHER; pero también los había en la OTA y en el *Howard Hugues Medical Institute*), el informe final decisivo para la génesis del proyecto fue el del NRC, según R. Lewin¹⁶³. Lo avalaban un influyente grupo de científicos de gran autoridad, entre ellos Norton Zinder, de la Rockefeller University, y James Watson.

En opinión de Baltimore, la intervención del NRC resultó crucial porque situó la aventura en la perspectiva correcta. Frente a la euforia inicial, el NRC reconoció que había problemas científicos y de organización por resolver. Diseñó un plan de ataque mucho más racional, y destacó la conveniencia de secuenciar también genomas de otras especies, además de la humana. Atribuía un gran valor a la secuenciación completa del genoma humano. Pero reconocía que su utilidad sería relativa a menos que fuesen conocidas las secuencias de otros genomas para establecer comparaciones. Watson respaldó completamente esta ampliación de objetivos en el PGH, a su juicio una de las contribuciones más importantes.

2.2.6. Necesidad de financiación específica y compartida

A lo largo de 1987, el NIH se mostró reacio a implicarse financiera y administrativamente en el proyecto. Estableció en 20 millones de dólares su contribución, cifra equivalente a la nueva partida que había liberado el DOE para poner en marcha el PGH. El influyente Ruth Kirschstein declaró que el NIH ya venía gastando 300 millones de dólares anuales en cartografía y secuenciación del genoma, dando a entender que no necesitaban un programa mejor orientado. El entonces director de los NIH, Jim Wyngaarden, respaldó en principio su opinión.

Fueron Norton Zinder y algunos colegas más quienes se encargaron de convencer a Wyngaarden de la necesidad de impulsar un programa nuevo, específico para el PGH. La indecisión de los NIH reflejaba, probablemente, un conflicto interno de tipo administrativo, surgido en el momento de establecer qué parte de la agencia debería cargar con el coste del PGH. Wyngaarden esperaba un cambio de opinión entre algunos científicos de gran prestigio pero muy críticos con el PGH, especialmente en David Baltimore.

¹⁶³ Cf. LEWIN, *ibíd.*; y D. Norton ZINDER, «El programa del genoma humano en Estados Unidos», FUNDACIÓN BBV (ed.), *Proyecto Genoma Humano: Ética*, Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 109-110.

2.2.7. El encuentro de Reston y el protagonismo inicial de James Watson

El cambio de opinión en Wyngaarden pronto se produjo y en febrero de 1988 organizó un encuentro en Reston (a las afueras de Washington DC) presidido por Baltimore. El orden del día incluía la propuesta de constituir una *Office for Human Genome Research*, cuya presidencia podría corresponder al nuevo director asociado de los NIH. Había prevalecido, finalmente, la sugerencia de Watson, insistiendo en una mayor implicación de los NIH.

El encuentro de Reston coincidió con la publicación del riguroso informe del NRC. En él se proponía como primera meta la cartografía del genoma, dejando la secuenciación a gran escala para cuando el desarrollo tecnológico permitiera reducir costes y tiempo hasta niveles aceptables. El informe de los NIH, que recogía sugerencias aparecidas en otros informes, transformó lo que venía siendo el «Proyecto de secuenciar el genoma humano» en la «Iniciativa para cartografiar y secuenciar el genoma humano». Recomendó otorgar el liderazgo a una única y sola agencia que, naturalmente, deberían ser los NIH. En ese año, DOE y NIH habían aportado la misma cantidad de dinero, unos 15 millones de dólares¹⁶⁴.

La elección del posible director o responsable del proyecto tuvo lugar al final del encuentro de Reston, cuando prácticamente se había marchado la mayoría de los participantes, incluido Watson. Cuando Wyngaarden pidió opinión sobre quién podría ser el director asociado en la Oficina para el Genoma, se presentaron dos listas: una con el nombre de Watson, y la otra con cuatro nombres más. Muchos (Lewin entre ellos) estaban convencidos de que Jim Watson sería la persona ideal, si lograban persuadirle. No hizo falta recurrir a una segunda lista. Para la elección habían tenido en cuenta la insistencia de Watson en que el director del proyecto fuese un científico en activo, recordando que los responsables de los grandes proyectos en Física (como en el caso del Supercolisionador) eran científicos importantes, no simplemente administradores.

2.3. De la *Office of Genome Research* a la *Human Genome Organization*

La *Office of Genome Research* fue progresivamente cobrando entidad. Pronto se convirtió en un centro autónomo y bien dotado de personal, capaz de administrar directamente los 130 millones de dólares que recibió en el año fiscal 1991. Aunque el

¹⁶⁴ Continúo refiriéndome a Roger LEWIN [«In the beginning was the genome», *New Scientist*, 21 July 1990: 34-38], pues fue uno de los participantes en el encuentro de Reston y conocía personalmente a muchos de los participantes en los diversos encuentros.

DOE aportaba una cifra considerable, sus 46 millones de dólares resultaban escasos para asegurarle un puesto de jugador de talla en el programa.

Investigadores europeos pronto tomaron parte en los congresos, reuniones y seminarios, y ayudaron a desarrollar y madurar ideas. Quizás los más destacados fueron los británicos Sydney Brenner y Walter Bodmer. Bodmer pasó a dirigir la *Human Genome Organization* [HUGO], constituida para coordinar la aventura en la arena internacional. Hasta hace unos meses su director era Thomas Caskey, del Baylor College of Medicine (Houston, Texas). Pero la clave para dar el paso de las propuestas al programa establecido estuvo en los recursos que rápidamente liberó el sistema norteamericano y en la energía y carisma de Watson para realizar la labor política.

2.4. Un objetivo decisivo: la difusión social del PGH y sus implicaciones

Durante los días 14-16 de septiembre de 1987 el Laboratorio Nacional de Brookhaven, con apoyo del DOE, acogió el *Science Writers Workshop on Biotechnology and the Human Genome: Innovations and Impacts*, donde periodistas, científicos y otros profesionales interesados profundizaron en los objetivos, orientaciones y tecnología necesaria para llevar adelante el proyecto. Los encuentros no han cesado desde entonces. La revista *Human Genome News*, patrocinada por los NIH y el DOE, viene informando puntualmente de las últimas novedades relacionadas con el PGH y de los encuentros, congresos o simposia previstos. Han sido tantos que harían falta decenas de páginas para enumerar simplemente los celebrados en los últimos tres años. El PGH está concentrando una intensa actividad científica y tecnológica.

En España han tenido lugar varios acontecimientos importantes en relación con el proyecto. Durante los días 24 al 26 de octubre de 1988 se celebró en Valencia el *Workshop on International Cooperation for the Human Genome Project*, centrado sobre todo en los aspectos científicos pero prestando mucha atención a sus implicaciones éticas. En 1990, de los días 12 al 14 de noviembre, tuvo lugar en la misma ciudad el *Workshop on International Cooperation for the Human Genome Project: Ethics*, al que acudieron destacados científicos y especialistas en ética de diversos países, sobre todo de EE.UU.¹⁶⁵. Del 24 al 26 de mayo de 1993, en Bilbao, la Fundación BBV organizó otra reunión internacional sobre *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano*¹⁶⁶.

¹⁶⁵ Las actas aparecen en FUNDACIÓN BBV (ed.), *Proyecto Genoma Humano: Ética*. Madrid, 1991.

¹⁶⁶ Sus actas se publicaron en *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano* (2 vols.). Fundación BBV, Bilbao, 1994.

El día primero de octubre de 1990 es la fecha internacionalmente admitida para el comienzo oficial del PGH, a partir de la cual se han establecido provisionalmente los plazos para la consecución de los objetivos y resultados esperados¹⁶⁷.

3. Objetivos iniciales (1991-1995)

El PGH se puso en marcha cuando se precisaron con detalle todos sus objetivos y prioridades iniciales. Por primera vez un ambicioso proyecto científico incluía expresamente un apartado para el estudio interdisciplinar de sus implicaciones sociales, con diversas líneas de investigación y financiación sustancial específica. El primer informe oficial sobre su planificación a cinco años vista establecía las siguientes prioridades:

1º. Obtención de un **mapa genético humano** completo con marcadores situados a una distancia media de 2-5 centimorgans, identificando cada marcador mediante un STS. En esta fase es importante establecer un lenguaje único mediante el que describir los fragmentos realizados en cualquier laboratorio y en cualquier momento¹⁶⁸. Esto permitirá almacenar electrónicamente todos los fragmentos, clasificándolos por secuencias, y evitará tener que realizar largos y costosos trabajos de acopio de clones biológicos de ADN. Además estaba previsto el desarrollo de técnicas para la producción de bibliotecas tanto de ADNc específicos de tejidos como de ADNc específicos de la etapa de desarrollo y convertir en secuencias STS los ADNc aislados en todos los laboratorios.

2º. Elaboración de un **mapa físico** ensamblando los mapas STS de todos los cromosomas humanos con el fin de establecer marcadores a intervalos de aproximadamente unos 100.000 pb¹⁶⁹. Se podrán entonces obtener series solapantes de ADN clonado o con intervalos mínimos, cuyos marcadores estén inequívocamente ordenados de modo continuo en fragmentos de unos 2 millones de pb que abarquen grandes partes del genoma humano. Se intentarán determinar todos los posibles genes codificadores contenidos en esos fragmentos.

¹⁶⁷ Así figura en la última página del libro coordinado por Santiago GRISOLÍA, *El Proyecto del Genoma Humano* (Consell Valencià de Cultura, Valencia, 1990): «Se acabó de imprimir (...) el día primero de octubre de mil novecientos noventa, fecha internacionalmente admitida para el origen del Proyecto Genoma».

¹⁶⁸ El procedimiento propuesto inicialmente recomendaba secuenciar 300 bases desde un extremo en cada fragmento de ADN, para obtener 20 nucleótidos oligonucleótidos por cada extremo de las 300 bases que serían verificados por PCR.

¹⁶⁹ Algunos objetivos nos parecen ahora algo ridículos, como la elaboración, antes de 1994, de un mapa índice con unos 300 marcadores a intervalos de unos 10 Mb, en todos los cromosomas del genoma humano.

3°. **Mejorar los métodos de secuenciación** existentes y/o desarrollar métodos nuevos que permitan una secuenciación a gran escala del ADN a un coste igual o inferior a 0,5 dólares por pb. Se pretende determinar la secuencia de un total de 10 millones de pb de ADN humano en grandes extensiones continuas durante el tiempo necesario para el desarrollo y calibrado de la tecnología adecuada.

4°. Diversos proyectos se orientarán hacia la **secuenciación** de unos 20 millones de pb de ADN procedente de una amplia variedad **de organismos modelo**, centrándose en fragmentos con una extensión aproximada de 1 millón de pb. En concreto, se prevé obtener un **mapa genético del genoma de ratón** basado en marcadores de ADN, comenzando por la cartografía física de uno o dos cromosomas. Este trabajo de secuenciación será) está siendo) paralelo a las investigaciones en el desarrollo de nuevas tecnologías de secuenciación.

5°. Desarrollo acelerado de las **tecnologías para almacenamiento y análisis masivo de información**. Las mayores inversiones van destinadas al desarrollo de software y hardware eficaz para la gestión de las enormes bases de datos que requieren los proyectos de secuenciación y cartografía a gran escala. Estas bases de datos necesitarán aplicaciones que permitan un acceso rápido a la información actualizada sobre mapas físicos, mapas genéticos, mapas cromosómicos y secuenciación, además de facilitar la comparación entre datos de distinta procedencia. En consecuencia, urge el desarrollo de nuevos algoritmos y herramientas de análisis estadístico que permitan interpretar la información genética.

6°. Incrementar la **transferencia de tecnologías** y facilitar en lo posible la colaboración estrecha entre investigación e industria. Explícitamente se pretende fomentar y facilitar el intercambio de información médica importante para los profesionales del sector sanitario.

7°. El PGH incluye un completo **programa de formación pre- y posdoctoral** dirigido a cualquier investigación útil relacionada con sus múltiples proyectos. Desde 1990 se ha ido incrementando el número de becarios y participantes, con una previsions de 600 investigadores por año hacia 1995. Pero el número se ha visto incrementado a raíz de la colaboración internacional y nuevas necesidades de personal capacitado para proyectos muy específicos en los próximos años.

8°. El PGH está financiando también **desarrollos tecnológicos innovadores y de alto riesgo**, orientados a la mejora de las tecnologías actuales para su adaptación a todas las necesidades futuras del proyecto en su conjunto.

9°. Un porcentaje considerable del presupuesto global del PGH norteamericano se está destinando al **estudio de las implicaciones éticas, sociales y legales** de sus resultados. Se trata de identificar y definir los principales problemas que el uso de la

información genética puede originar en el futuro inmediato y anticipar las medidas políticas, educativas y sociales para afrontarlos¹⁷⁰.

4. Etapas recorridas y previstas en el desarrollo del Proyecto

Las diferentes fases por las que ha pasado la gestación del PGH hasta su puesta en marcha y las previstas para su finalización pueden resumirse como sigue:

- **Período 1984-1986:** Las discusiones previas a su puesta en marcha comenzaron en 1984, como un magniproyecto auspiciado por científicos estadounidenses con experiencia en la *Big Science*. Pronto se sumaron a la iniciativa las dos grandes agencias que dirigen la política científica y la investigación en EE.UU., el DOE y (posteriormente) los NIH. Fueron decisivos para su lanzamiento definitivo los apoyos de algunos premios Nobel como R. Dulbecco, W. Gilbert y J. Watson, este último con peso específico en el Congreso para convencer a los políticos de los incalculables beneficios científicos, económicos y tecnológicos que la empresa reportaría. El objetivo propuesto era la secuenciación pura y dura de los 3.000 millones de pb que constituyen el genoma humano.

- **Período 1986-1988:** El proyecto se redefine, racionaliza y amplía sus objetivos: conviene primero obtener mapas genéticos¹⁷¹, a partir de ellos mapas físicos¹⁷², para proceder después a la secuenciación¹⁷³ sólo de aquellos fragmentos de ADN eventualmente útiles. En este período se hizo evidente la conveniencia de secuenciar genomas completos de otras especies para establecer comparaciones que arrojaran luz sobre las funciones de las secuencias humanas descubiertas.

- **Período 1988-1990:** Corresponde a la fase de internacionalización del proyecto. Inicialmente colaboran Estados Unidos, Japón, Gran Bretaña y Francia, sobre todo en aspectos de financiación y desarrollo tecnológico. Posteriormente se constituye

¹⁷⁰ Estos objetivos aparecían enumerados con claridad en el informe *Understanding Our Genetic Inheritance. The U.S. Human Genome Project: The First Five Years, FY 1991-1995*. NIH Publication, nº 90-1590, April 1990. También los recoge Norton ZINDER (o.c., 1993²: 111-112).

¹⁷¹ Supone la obtención de marcadores genéticos, su ordenación por grupos de ligamiento (cromosomas), la saturación de cada cromosoma con marcadores genéticos a una distancia de 5 cM (10⁶ pb) y la localización de genes intervinientes en enfermedades.

¹⁷² Es decir, la obtención de genotecas mediante clonación de ADN humano en fagos, cósmidos y YACs o megaYACs; solapamiento de los clones contiguos (contigs) y construcción del mapa físico.

¹⁷³ Supone identificar fragmentos específicos de interés médico, la obtención de ADNc correspondiente a secuencias expresadas (genes funcionales) y la creación de *lugares etiquetados por su secuencia* (STS).

la Human Genome Organization (HUGO) para coordinar todos los esfuerzos a escala internacional, incluyendo a la Comunidad Europea. El coste total se calcula en unos 3.000 millones de dólares, a un ritmo de 300 millones por año hasta el 2005.

● **Desde 1991 hasta 1995:** El proyecto se ha ido racionalizando y diversificando, orientado más bien hacia la búsqueda de genes eventualmente útiles, aunque sea identificando sólo parcialmente sus secuencias¹⁷⁴, e incluyendo el estudio exhaustivo del genoma de otros organismos completos (el gusano *Caenorhabditis elegans*, la mosca *Drosophila*, plantas como *Arabidopsis thaliana*, mamíferos como el ratón y el cerdo). Así podrán establecerse comparaciones y facilitar la comprensión de las secuencias obtenidas. Las mayores inversiones se están dedicando a desarrollar tecnologías automatizadas de cartografía y secuenciación y al perfeccionamiento de sistemas informáticos capaces de manejar el caudal de información obtenida. La coordinación internacional está siendo objeto de profundas reestructuraciones para aprovechar al máximo los recursos, evitar la duplicación de proyectos y facilitar el intercambio de técnicos, investigadores e información entre laboratorios de todo el mundo.

● **Entre 1995-2000:** Se intentarán obtener mapas genéticos y físicos más refinados (1-2 cM) y se emprenderá la secuenciación del genoma humano a gran escala, al tiempo que concluirá la secuenciación del genoma de varias especies animales/vegetales piloto.

● **Del 2000 al 2005:** Se espera completar la secuenciación del genoma humano, exceptuando las regiones de ADN repetitivo. El objetivo final incluye una gran acumulación de datos sobre enfermedades de base genética y de los polimorfismos de las regiones importantes del ADN¹⁷⁵.

¹⁷⁴ La necesidad de estrategias «inteligentes» apunta hacia la búsqueda de «atajos», de manera que pueda localizarse el mayor número posible de genes entre el vasto conjunto de ADN humano no codificante, pues estas secuencias intergénicas o «ADN chatarra» suponen más del 90% del ADN genómico total. [La expresión «ADN chatarra» parece más ajustada que «ADN basura», pues evoca mejor su posible utilidad en el pasado evolutivo.] La tecnología disponible a comienzos de los 90 desaconsejaba invertir esfuerzos considerables en dichas regiones. Cf. BERNARDI, Giorgio, «El Proyecto Genoma Humano: En defensa de la ciencia básica», FUNDACIÓN BBV (ed.), *Proyecto Genoma Humano: Ética*. Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 251-267 (p. 254).

¹⁷⁵ Cf. J.R. LACADENA, «El Proyecto Genoma Humano y sus derivaciones», en J. Gafo (ed.), *Ética y biotecnología*. Publicaciones de la Universidad Pontificia de Comillas, Madrid, 1993: 95-121; Ch. CANTOR, «The Challenges to Technology and Informatics», en D.J. KEVLES - L. HOOD, (eds.), *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Cambridge-London, Harvard University Press, 1993: 98-101.

5. Las primeras objeciones

5.1. Viabilidad técnica y financiación

Los obstáculos previos a la puesta en marcha del PGH tuvieron que ver con la división de opiniones respecto a su viabilidad, la obtención de fondos para su financiación y el montaje de la infraestructura técnica y organizativa necesaria para su desarrollo. A medida que nuevas ideas avalaban la factibilidad del proyecto, iban decantándose las opiniones a favor o en contra de su realización. Entusiasmo de científicos establecidos y propuestas de precaución procedentes de otros más jóvenes figuraban en el amplio abanico de impresiones al respecto.

Quienes solicitaban precaución (entre ellos el premio Nobel David Baltimore) señalaban las dificultades tecnológicas y de infraestructura que debían ser resueltas para procesar la abrumadora cantidad de datos que una máquina secuenciadora eficaz podría arrojar. Hasta entonces, biólogos moleculares y bioquímicos identificaban por separado la función específica de cada gen en el contexto de otros elementos de la actividad celular. De ahí que muchos profesionales consideraran más oportuna una aproximación que incluyera cartografía, genética y bioquímica (entre ellos Maxine Singer, del National Cancer Institute, Bethesda).

Entre los científicos más jóvenes, sin embargo, la mayor preocupación era de índole económica¹⁷⁶. Semejante proyecto requería tal cantidad de dólares que, con toda probabilidad, reduciría sensiblemente los fondos para la investigación en biología molecular tradicional. Según los primeros cálculos de Walter Gilbert (premio Nobel en 1980 por inventar la tecnología de secuenciación del ADN), a un coste aproximado de 1 dólar/pb, el coste global del proyecto al cabo de 15 años rondaría los 3 mil millones de dólares. Era obvio que iba a necesitar financiación completamente independiente y específica, pues de lo contrario menguaría drásticamente los fondos disponibles para otras investigaciones de utilidad. En este último supuesto, profesionales como David Botstein (por entonces en el MIT) opinaban que *todos* los investigadores no incluidos en el proyecto, jóvenes o no, se verían perjudicados.

Con el ánimo de ahuyentar temores, Daniel Koshland (editor de *Science*) sugirió que sólo el DOE se hiciera cargo de todo el PGH, preservando así los fondos del NIH. Pero la idea no agradaba del todo a científicos de gran relieve, entre ellos a Watson. Su mayor preocupación no era el peligro de sustraer fondos para otras investigaciones, sino la competencia del DOE para poner en marcha un programa de tan vasto alcance.

¹⁷⁶ Conviene señalar que los temores sobre posible disminución del número de becas destinadas a jóvenes científicos, como consecuencia directa de los fondos que el PGH requería, fueron en muchas ocasiones expresados por quienes no veían con simpatía su puesta en marcha. Se aseguraban así un apoyo incondicional entre los biólogos jóvenes, antes incluso de saber con certeza si los fondos efectivamente se iban a recortar. Cf. Philip LEDER, o.c. (nota 161), p. 1.

Por esa razón el objetivo inmediato de Watson fue conseguir la implicación total de los NIH en el asunto.

5.2. La polémica en torno a la adjudicación de becas para grandes proyectos

En octubre de 1990, el *National Center for Human Genome Research* (de los NIH) anunció sus controvertidas y altamente codiciadas becas propias de investigación. Son para 5 años, y con una financiación de 2-3 millones de dólares por año. En principio, iban destinadas a grupos de la universidad de Michigan, al Instituto de Tecnología de Massachusetts, a la universidad de California en San Francisco y a la universidad de Washington. La creación de estos centros fue acompañada de aullidos de protesta¹⁷⁷. Pero las solicitudes tuvieron gran aceptación, tanta que los NIH buscaron financiación alternativa al menos para dos propuestas más. Tres de los cuatro centros se ocuparían de grandes proyectos de cartografía genética, construyendo mapas genéticos y físicos de cromosomas enteros humanos o de ratón.

La justificación de estos grandes centros de investigación sobre el genoma humano no estuvo clara en un principio, pero pronto se fue clarificando su finalidad. Eric Lander, por entonces futuro director del centro del MIT, precisó que los centros para el genoma son solamente un programa de becas para proyectos no especialmente grandes, dado el número de investigadores implicados, con la característica de comprometerse a que el trabajo sea realizado en el plazo previsto. También Watson veía en estos centros altamente especializados la única vía para cumplir razonablemente los objetivos ambiciosos del proyecto genoma¹⁷⁸.

5.3. El discutido papel de los «Centros de investigación sobre el genoma humano»

El número de centros para investigación sobre el genoma humano ha venido incrementándose progresivamente debido a la necesidad de adoptar diversas aproximaciones multidisciplinares para alcanzar los objetivos prioritarios del PGH en el tiempo previsto. En noviembre de 1994 su número se elevaba a 21 en los Estados

¹⁷⁷ Cf. *Science*, 13 Oct. 1989: 204.

¹⁷⁸ L. ROBERTS, «Genome Center Grants Chosen». *Science* 249, Sept. 1990: 1497.

Unidos¹⁷⁹. Hoy no parece cuestionada en absoluto su utilidad. Sus mayores esfuerzos se están centrando en la cartografía genética y física del genoma, en la secuenciación de ADN, en el desarrollo de tecnología informática y de laboratorio y en el impacto social tanto de las nuevas herramientas genéticas como de la información obtenida. En estos centros se han desarrollado nuevas tecnologías y recursos de intervención genética, ampliamente compartidos por y disponibles para colaboradores de otros laboratorios y para el resto de la comunidad científica. Algunos de estos centros ofrecen posibilidad de formación y especialización técnica, así como programas de mayor alcance. Estos centros intervienen activamente en el desarrollo y la comercialización de nuevos productos resultantes de la investigación sobre el genoma, con pautas muy precisas para el intercambio de información y la transferencia tecnológica.

Su financiación corre a cargo de las dos instituciones que comenzaron a liderar la iniciativa. La OHER del DOE levantó tres centros para el genoma en tres laboratorios nacionales, con financiación anual específica y sometidos a estrictas revisiones *in situ* cada dos o tres años. La OHER les dedicó en el año fiscal de 1994 un 47% de su presupuesto global para el «programa genoma», 29,4 millones de dólares. El Centro Nacional para la Investigación sobre el Genoma Humano [NCHGR] de los NIH se hizo cargo de 18 proyectos multidisciplinarios en sus Centros de Ciencia y Tecnología sobre el Genoma, además de un programa regular de becas (R01) y otros mecanismos de financiación. El NCHGR dedicó 56,5 millones de dólares, un 53% del presupuesto total (107 millones de dólares) asignado a los *Genome Science and Technology Center* [GESTECs] para el año fiscal 1994¹⁸⁰.

5.4. Discusiones sobre el reparto de fondos en biomedicina

Para el año fiscal de 1987 se destinaron inicialmente 5,5 millones de dólares. Pero a finales de 1990 ya se habían gastado más de 166 millones de dólares. El presupuesto presidencial del año fiscal 1991 destinaba a la investigación sobre el genoma humano 47,8 millones de dólares procedentes del DOE y 108 millones

¹⁷⁹ 1. Albert Einstein College of Medicine; 2. Baylor College of Medicine; 3. Children's Hospital of Philadelphia; 4. Columbia University College of Physicians and Surgeons; 5. Genome Therapeutics Corporation (Collaborative Research Division) Genome Sequencing Center; 6. Lawrence Berkeley Laboratory; 7. Lawrence Livermore National Laboratory; 8. Los Alamos National Laboratory; 9. Stanford Human Genome Center; 10. Stanford University DNA Sequence and Technology Center; 11. University of California, Berkeley, *Drosophila* Genome Center; 12. University of California, Irvine; 13. University of Iowa Cooperative Human Linkage Center; 14. University of Michigan Medical Center; 15. University of Texas Health Science Center at San Antonio; 16. University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas; 17. University of Utah; 18. University of Wisconsin, Madison, *E. coli* Genome Center; 19. Washington University School of Medicine; 20. Washington University School of Medicine Genome Sequencing Center; 21. Whitehead Institute for Biomedical Research and Massachusetts Institute of Technology. Cf. *Human Genome News* vol. 6, nº 4, nov. 1994: 1.

¹⁸⁰ *Ibid.*

procedentes de los NIH. Pero estas cantidades seguramente se vieron incrementadas por la creación dentro de los NIH del *National Center for Human Genome Research*, con estatuto de instituto dentro de los NIH¹⁸¹.

Sobre los problemas adicionales que plantea la financiación necesaria para el PGH y los posibles destinos que se den a esa ingente cantidad de dinero, Leder reconocía que, ciertamente, el PGH estaba siendo *financiado con dinero nuevo* que, de otro modo, no habría sido destinado a investigación en biomedicina. Creyó a los representantes de las dos grandes instituciones implicadas, DOE y NIH, cuando afirmaron que el PGH se nutría de fondos nuevos; pero no veía las cosas claras del todo porque también era cierto que esos nuevos fondos iban amontonados junto con el resto del presupuesto para investigación en biomedicina sin relación con el PGH. En definitiva, al comienzo del PGH pocos dejaban de reconocer que el apoyo para la investigación biomédica se vio drásticamente incrementado, pero con matices: los institutos categóricos, los centros tradicionalmente dedicados a investigación en biomedicina, ofrecían grandes oportunidades de investigación pero disponían de una financiación peor que regular para apoyarla. La avalancha de esfuerzos y proyectos coordinados que el PGH requería les ponía en una situación tal que si el PGH desapareciera mañana, buena parte de su presupuesto ordinario seguramente desaparecería con él¹⁸².

5.5. Otras objeciones:

1ª. Calidad, y envergadura científica del PGH

5.5.1. ¿Qué tipo de investigación promoverá el PGH?

Las primeras formulaciones del PGH hicieron pensar a muchos investigadores que el tipo de actividad investigadora fomentada por el PGH no es precisamente la que más entusiasma a los genéticos moleculares. Se pensaba en la abrumadora cantidad de datos a manejar y en las exigencias de precisión, rigor y meticulosidad requeridas para su obtención e introducción en bases de datos. Con las herramientas disponibles a finales de los 80, la tarea resultaba más bien ardua, aburrida y poco imaginativa, por más que se automaticen y roboticen los procedimientos.

Pero la verdadera objeción no estaba relacionada con los procedimientos, sino con el resultado final. El PGH generaría grandes cantidades de información redundante

¹⁸¹ Cf. LEDER, o.c., 1990: 1.

¹⁸² *Ibid.*

y sin interés, aunque eventualmente, a base de tiempo y dinero, pudiera estar disponible para un uso general. Los directores de grandes laboratorios y los responsables de proyectos de investigación suelen desconfiar de todo proyecto que no esté articulado sobre la respuesta a una cuestión biológica específica, y en este sentido el PGH se alejaba considerablemente de iniciativas tradicionalmente mucho más valoradas. La actitud del investigador particular que busca una respuesta imaginativa a *un problema concreto*, implicando en ello a los expertos necesarios, era el prototipo de estrategia exitosa hasta entonces en biomedicina¹⁸³. La desconfianza hacia los «magniproyectos» parecía justificada por el éxito innegable del modelo tradicional de trabajo en biomedicina, pero algunos hablaron también de *envidia* en «tiempos de vacas flacas» para la investigación biológica.

5.5.2. ¿Tiene sentido la «big science» en biología?

Además de suscitar envidia en tiempos de escasez, el PGH fue visto como un claro intento de introducir la «gran ciencia» en un campo que siempre ha florecido haciendo «pequeña ciencia» (de hecho, un campo en el que a gigantes con pies de barro se les vio caer con indecorosa regularidad). No podía ser de otra manera, estando implicados unos laboratorios, los del DOE, que tanto en biología como en física han sido el hábitat natural de la gran ciencia. Era de esperar que en Biología Molecular lo hicieran bastante bien, pues sólo se trataba de introducir en ese terreno un modelo de organización investigadora al que estaban muy acostumbrados. El DOE aportaba las ventajas especiales derivadas de su orientación hacia grandes instrumentos o colonias de diferentes organismos, mientras que los NIH ofrecían su ventaja razonable en recursos especiales.

No obstante, ingenieros e investigadores temían que los criterios de evaluación científica y tecnológica normalmente aplicados a la *Big Science* tradicional fallasen a la hora de evaluar la *Big Science* biológica, cuyos resultados finales son más difíciles de asegurar que la construcción de un telescopio o de un misil¹⁸⁴. ¿Qué criterios admitir para garantizar el compromiso de secuenciar el genoma humano a un precio de 3.000 millones de dólares en 15 años? Estas reflexiones sólo se entendían si el único objetivo válido para legitimar al PGH fuese la identificación exacta y completa de la secuencia de nucleótidos.

¹⁸³ *Ibid.*, pp. 1-2.

¹⁸⁴ *Ibid.*, p. 2.

2ª. La eficacia en su gestión y administración

5.5.3. ¿Están implicadas las unidades más eficientes de los NIH?:

Algunos críticos del PGH se preguntaron si no se había enfocado desde el inicio como una especie de «Arca de Noé» en la que todo/todos podían caber. Otros iban más lejos y señalaban que los grandes laboratorios incluidos en los programas de contratos y financiación de los NIH no necesariamente representaban sus unidades más eficientes. Seguramente esa no era la «gran ciencia» que el *Centro del Genoma Humano* aspiraba a establecer. Lo que realmente estaba en juego era un programa para integrar lo que de otro modo serían unidades independientes de investigación alrededor de centros académicos específicos y centrados en analizar el genoma de un organismo dado.

Quienes estuvieran de acuerdo con la perspectiva «arca de Noé» respecto a la cartografía-secuenciación, verían el Centro del Genoma Humano como un vehículo razonable para fomentar e impulsar colaboraciones entre investigadores individuales que podrían resultar muy productivas. A diferencia de los laboratorios nacionales o de los mayores laboratorios dentro de los NIH (o incluso los «megalaboratorios académicos», con 20 ó más facultades, juniors, «posdocts», investigadores agrupados en torno a un investigador principal, etc.), los *Centros del Genoma Humano* serían empresas colegiales, ocupados independientemente y trabajando interactivamente hacia una meta común. No estaba mal, si la cartografía y la secuenciación eran lo suficientemente interesantes e importantes¹⁸⁵.

5.5.4. ¿Exceso de burocracia administrativa?

Eran inevitables las críticas relacionadas con «el modelo de organización» adecuado para administrar tan enorme presupuesto, cuyo incremento previsto sería entre un 50%-90% en pocos años. El temor de cualquier investigador es que una excesiva burocracia administrativa pueda entorpecer los pasos necesarios para emplear diligentemente los fondos destinados a I+D. Leder, desde su editorial en *Cell*, planteó irónicamente la cuestión:

«Una forma de evaluar la megalomanía de un administrador del programa es preguntar lo que él o ella harían si los fondos disponibles para su programa fueran duplicados. A diferencia de los directores de los institutos categóricos, ésta sería una cuestión difícil de responder para los administradores del PGH. Su mayor preocupación, incluso pesadilla, debería ser cómo librarse

¹⁸⁵ *Ibid.*

inteligentemente de su presupuesto del año fiscal 1990, porque probablemente casi vaya a doblarse en el 91.

No dudamos de que los administradores del PGH en los NIH son suficientemente prudentes y conscientes para reconocer, con la ayuda de sus comités asesores, la ciencia de primera clase. Pero ellos parecen confrontados con una barrera artificial, que les previene contra el apoyo a propuestas de investigadores iniciados que apuntan hacia una comprensión de las enfermedades concretas, genes específicos o incluso problemas de regulación genética.»¹⁸⁶

El tono irónico de estas afirmaciones muestra inequívocamente las discrepancias de Leder con el modo habitual de proceder que tienen los administradores de los NIH en éste y en otros proyectos. Duda seriamente de su capacidad para reconocer el trabajo científico de calidad, aunque no de su «olfato» para identificar el foco de investigaciones prometedoras. Ciertamente es verdad que la genética molecular está siendo el gran motor que conduce a nuevos conocimientos en biología y en biomedicina hoy. Pero recuerda que la información sobre genes específicos, sobre sus productos y su regulación también enriquece nuestro conocimiento del genoma. Por eso no acepta que toda la investigación genómica deba estar orientada hacia unidades tan grandes como cromosomas o fragmentos clonados en YACs. Su propuesta es clara y contundente:

«Las burocracias tienen sus problemas, pero apoyar un manojito de becas precisamente bajo límites penosos de presupuesto en un instituto casi de pleno derecho constituiría, en el clima actual, una cartera verdaderamente de alta calidad. Además, reforzaría la idea de que el PGH tiene un lugar para la pequeña ciencia de alta calidad. Proporcionaría apoyo para el investigador joven que quiere comprender las bases genéticas, por ejemplo, de la hipertensión o el desarrollo del riñón. Aliviaría al proyecto de la presión de tener que financiar proyectos mastodónticos y fronterizos, justo para sacar el dinero fuera de la puerta. Mostraría que el proyecto tiene la misma visión acertada de su misión que la que persuadió, hace 40 años, a la Fundación Nacional para Parálisis Infantil y al Consejo Británico de Investigación Médica para firmar las diversiones

¹⁸⁶ *Ibid.*, p. 2 (trad. mía). Leder no estaba solo en sus declaraciones. Personajes del prestigio de Charles Cantor reconocían que el PGH, en su primera fase, estaba siendo «más bien caótico, marcado por una significativa redundancia y desorganización. Unos pocos grupos están haciendo las cosas muy bien, pero otros muy torpemente». Y apuntaba la necesidad inminente de concentrar recursos en unos pocos centros. Cf. Ch. CANTOR, *o.c.*, (nota 175) p. 101.

de dos jóvenes cuyo monumental descubrimiento puso en marcha todo lo que en biología hacemos hoy.»¹⁸⁷

Tras estas observaciones de Leder subyacen algunas de las intuiciones que intento desarrollar en el cap. 6, relacionadas con aspectos muy necesitados de investigación (los mecanismos complejos de regulación genética, por ejemplo) que el paradigma dominante de investigación en biomedicina ha marginado de forma ostensible. En este sentido, algunos científicos eran conscientes del sesgo reduccionista otorgado al PGH desde sus inicios, cuando la investigación básica en genética molecular ya apuntaba la necesidad de investigar con detalle aspectos novedosos de los procesos de regulación genética, considerados fundamentales para la comprensión de enfermedades genéticas importantes (cf. pp. 393-425).

6. Un giro decisivo en el PGH: La importancia de secuenciar el genoma completo de otros organismos

Desde el comienzo era evidente que para realizar efectivamente los objetivos del PGH resultaba imprescindible introducir mejoras en los métodos de secuenciación disponibles (demasiado lentos y costosos) y perfeccionar el tratamiento informatizado de los datos, algo indispensable para su interpretación. Pero todas las opiniones coincidían en señalar que de poco servirían los esfuerzos invertidos en la secuenciación si desconocemos el modo de averiguar la función correspondiente a las proteínas codificadas por los genes y carecemos de modelos más sencillos a partir de los cuales descubrir las leyes de la genética que aún ignoramos.

El análisis molecular de los genes está proporcionando una extraordinaria comprensión de los procesos que tienen lugar en los seres vivos, sobre todo de fenómenos moleculares complejos como la organización de la célula, el desarrollo de los organismos y el funcionamiento del cerebro. El análisis detallado del genoma completo de organismos más simples (levaduras, bacterias) fue visto desde la génesis del PGH como una clave fundamental para indagar el funcionamiento, desarrollo e interacción de los genes y toda la maquinaria celular en los organismos multicelulares, incluyendo humanos. Por consiguiente, del recurso a la biología comparativa se esperan aportaciones teóricas y técnicas indispensables para abordar con éxito la secuenciación del inmenso genoma humano¹⁸⁸.

¹⁸⁷ Cf. LEDER, *o.c.*, 1990: 2.

¹⁸⁸ Cf. Antoine DANCHIN, «La secuenciación de pequeños genomas: hacia la descripción completa de un organismo vivo», *Mundo Científico*, nº 134, vol. 13, 1993: 376-386; Giorgio BERNARDI, *o.c.* (nota 174), p. 254.

Aunque desde hace unos años es posible localizar, clonar y secuenciar genes individuales, el proyecto de localizar, clonar y secuenciar todos los genes de un organismo constituye una tarea formidable. La tarea resulta impresionante incluso con genomas tan pequeños como los de *E. coli* (cf. tabla, más abajo). La enorme cantidad de datos obliga a dedicar similar esfuerzo tanto a los aspectos computacionales del proyecto como a los de instrumentación para laboratorio.

6.1. La información que puede aportar la secuenciación de genomas completos

El desciframiento de las bases contenidas en el ADN de un genoma completo debería permitir, en teoría, elaborar un catálogo exhaustivo de todas las proteínas codificadas por ese ADN y, si se averigua la función de cada proteína, obtener un inventario del conjunto de funciones necesarias para la vida (construcción, funcionamiento y reproducción) del organismo estudiado. Por el momento, se ignoran aspectos fundamentales del proceso:

1º. La coherencia o procesamiento integrado de esta información, clave para el funcionamiento armonioso de todo el organismo.

2º. La naturaleza de las señales que dictan la elaboración en el tiempo y en el espacio de las macromoléculas que conservan y expresan el programa genético.

3º. Algunas leyes fundamentales de la genética, necesarias para explicar procesos y fenómenos moleculares incomprensibles con las que, durante mucho tiempo, se consideraron las únicas grandes leyes de la genética¹⁸⁹.

Semejantes lagunas en la investigación se ven acompañadas por otras muchas dificultades técnicas y teóricas que, definitivamente, avalan la necesidad de secuenciar los genomas completos de organismos modelo sencillos como una condición previa para la secuenciación eficaz del genoma humano.

6.2. Situación de la que se parte

Los biólogos vienen secuenciando fragmentos de ADN desde finales de los 70. En algunas bases de datos pueden encontrarse fragmentos secuenciados de genomas correspondientes a diversos organismos con una longitud de más de 50 millones de nucleótidos. Pero con frecuencia se trata de datos fragmentarios y heteróclitos. Aparte

¹⁸⁹ Cf. DANCHIN, o.c., p. 378.

de algunos genomas virales, en 1993 raramente podía encontrarse información sobre las secuencias correspondientes a una zona continua de más de 50.000 bases (ó 50 kb), cifra que como mucho puede suponer el 1% de la longitud de un genoma bacteriano (cf. Tabla I).

La secuencia de un genoma completo constituye una información de mucho más valor, sobre todo si existen, como se cree, ciertas regularidades a gran escala en el ADN y se quieren afrontar con éxito algunas dificultades:

1^a. Se sabe que el ADN tiene una estructura modular: zonas que codifican para un fragmento de proteína (exones) alternan con zonas no codificantes (intrones). Este hecho dificulta enormemente la identificación de un gen partiendo exclusivamente de la secuencia de ADN. Un ARNm (copia del ADN que especifica la síntesis de una proteína) de apenas un millar de bases de longitud puede ser codificado a veces por un fragmento de ADN decenas, centenares e incluso millares de kb mayor.

2^a. Sucede también con frecuencia que un exón muy corto (algunas bases) se halla en medio de un elevado número de intrones. Por tanto, la determinación de la secuencia de un fragmento de ADN, por largo que sea, puede no ser de gran ayuda para definir la proteína que especifica.

3^a. No resulta fácil caracterizar qué es, a nivel molecular, un genoma humano. La diversidad genética de las poblaciones se debe a una variabilidad (polimorfismo) muy importante en las secuencias genómicas; incluso en un mismo individuo la misma región de un cromosoma materno y de su contrapartida paterna puede presentar diferencias considerables. Durante el proceso de secuenciación habrá que contar con la dificultad de distinguir entre las variaciones debidas a errores experimentales y las naturales.

TABLA I: TAMAÑO EN KB DEL GENOMA DE ALGUNOS ORGANISMOS		
ORGANISMOS SUPERIORES		
<i>Homo sapiens</i>	3.300.000	
Ratón de laboratorio	3.000.000	
<i>Drosophila melanogaster</i>	170.000	
<i>Caenorhabditis elegans</i>	110.000	
<i>Arabidopsis thaliana</i>	100.000	
<i>Aspergillus nidulans</i>	25.000	
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	15.000	
BACTERIAS		
<i>Escherichia coli</i>	4.720	
<i>Bacillus subtilis</i>	4.000	
Arqueobacterias	1.900-3.000	
<i>Haemophilus influenzae</i>	1.830	Completamente secuenciado en 1995
<i>Mycoplasma genitalium</i>	580	Completamente secuenciado en 1995
ALGUNOS GENOMAS VIRALES CONOCIDOS		
Virus vaccinia	192	en 1990
Citomegalovirus	229	en 1990
Virus de Epstein-Barr	172	en 1984
HSV-1	152	en 1988
Varicela	124	en 1986
Lambda	49	en 1982
Hepatitis B	3	en 1979
SV40	5	en 1978
MX174	6	en 1977

4ª. Una secuenciación exhaustiva de todo el ADN puede resultar poco realista y fructífera en un principio. Tendría mucho más interés y viabilidad inmediata una *cartografía física* de los cromosomas, para lo cual un primer paso podría ser el inventariado de los ARNm de los aproximadamente 250 tipos de células presentes en un mamífero como el hombre. Esto permitiría un acceso directo al producto de los genes y, dado que en un mismo tipo celular no suelen expresarse más de 10.000 genes, se obtendrían datos suficientes sobre los ARNm como para volver luego a cada uno de los cromosomas y situar en ellos los genes identificados por este procedimiento¹⁹⁰.

Junto a estas consideraciones de tipo procedimental es preciso, como decíamos, elegir bien los organismos modelo que pueden contribuir tanto al desarrollo de técnicas de secuenciación rápidas y eficaces como al reconocimiento de las secciones relevantes de una secuencia nucleotídica.

6.3. Posibles organismos modelo y criterios de elección

1º. Es preciso tener en cuenta la variabilidad genética mencionada. En el caso de los mamíferos, los ratones de laboratorio cruzados entre ellos forman linajes consanguíneos, de modo que el patrimonio genético apenas difiere de unos animales a otros. Otra de sus ventajas es que el ratón posee un genoma muy parecido al humano, y el análisis funcional de sus genes puede hacerse por *genética inversa*¹⁹¹. La obtención de ratones transgénicos facilita enormemente un estudio de por sí experimentalmente laborioso. Quizás sea el genoma individual no humano cuya cartografía esté más avanzada; pero debido a su tamaño, el modelo ratón no parece de inmediato el más aconsejable con las técnicas de secuenciación disponibles.

2º. El análisis del genoma completo es posible hoy en otros linajes de organismos diferenciados más sencillos, como por ejemplo en la mosca *Drosophila*, cuya genética se conoce bien desde los trabajos de T.H. Morgan a comienzos de siglo.

3º. Puesto que las estrategias de diferenciación son muy diferentes en animales y en vegetales, no basta una exploración de los caracteres específicos de los animales. Es preciso un estudio detallado de las plantas, en concreto de todo lo referido a la fotosíntesis y a las interacciones entre el genoma de los cloroplastos¹⁹² y el núcleo. Uno de los modelos clásicos en la genética vegetal, la crucífera *Arabidopsis thaliana*, tiene

¹⁹⁰ Cf. DANCHIN, *ibid.*; también «Los mapas del genoma humano», *Mundo Científico*, 99, feb. 1990. Abundante información sobre los primeros resultados en esta línea puede hallarse en «El genoma al alcance de la mano», *Mundo Científico*, 132, feb. 1993. Y G. BERNARDI, *o.c.*, 1993²: 254.

¹⁹¹ En estos casos se trata de introducir en el organismo una versión defectuosa o alterada del gen a estudiar, para indagar mejor su función. El procedimiento, lógicamente, es inaplicable al hombre.

¹⁹² Orgánulos intracelulares responsables de la fijación del gas carbónico y que dan su color verde a las plantas.

un genoma de apenas cien mil kpb y es objeto actualmente de un proyecto internacional de secuenciación¹⁹³.

4º. Dado que en cualquier organismo de cierta complejidad se conserva el plan general de desarrollo y su organización detallada, pero el número exacto de las células de cada tejido varía de un individuo a otro, (Sydney Brenner) del MRC, Cambridge) propuso investigar un modelo de diferenciación cuyo patrón completo de diferenciación estuviese rígidamente fijado. Según este criterio, uno de los mejores candidatos es el nematodo *Caenorhabditis elegans*. Entre las condiciones para desarrollar sobre él un análisis genético detallado destacan su simplicidad estructural, el hecho de que durante su estadio adulto el número y la disposición de sus células son fijos y la circunstancia de obedecer a un esquema temporal de diferenciación estrictamente determinado por sus genes. Con apenas 1 mm de longitud y tan sólo 959 células en el adulto macho (de todas las cuales se conoce perfectamente su filiación a partir del huevo fecundado), sus 6 cromosomas contienen 100 millones de nucleótidos (100 Mb) y su genoma, en agosto de 1990, era 400 veces más largo que todos los secuenciados hasta ese momento. La secuenciación completa de su estructura genética comenzó en 1990, en uno de los primeros proyectos de alcance verdaderamente internacional coordinados por el *Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology* (Cambridge) y la *Washington University of St. Louis* (Missouri). La financiación inicialmente prevista era de 6 millones de dólares, aportada a partes iguales por Estados Unidos y el Reino Unido. También los NIH han contribuido con fondos al proyecto¹⁹⁴.

En 1992 ya se había podido elaborar una genoteca con fragmentos de ADN que abarcan casi todo el genoma. La secuenciación proporcionó en ese año la secuencia de tres fragmentos con una longitud algo superior a los 100 kb. Para mediados de 1993 se esperaba que el consorcio de laboratorios participantes publicase la secuencia de un fragmento de 1 Mb. Otro resultado interesante del proyecto es la elevada densidad de genes: uno cada 4.000 bases, pese a la importancia de los intrones¹⁹⁵.

5º. A instancias de André Goffeau) profesor de la Universidad Católica de Lovaina y funcionario de la Comisión de las Comunidades Europeas), diversos especialistas y colegas suyos en unos cuarenta laboratorios europeos se asociaron en 1986 para emprender la secuenciación de la levadura del pan *Saccharomyces cerevisiae*. El cromosoma III había sido completamente secuenciado en 1992 y se hallaron en él 182 genes y un total de 315.357 bases¹⁹⁶. El proyecto centrado en los cromosomas II y XI se esperaba terminar para finales de 1993. Hacia finales de 1995

¹⁹³ Cf. R. SCHMIDT *et al.*, «Physical Map and Organization of *Arabidopsis thaliana* Chromosome 4», *Nature*, 270, 20 Oct. 1995: 480-483.

¹⁹⁴ ROGER LEWIN, «A worm at the heart of the genome project», *New Scientist*, 25 August 1990: 38-42.

¹⁹⁵ *Ibid.*

¹⁹⁶ Cf. S.G. OLIVER *et al.*, *Nature*, 35, 1992: 38.

podría conocerse la mitad de las secuencias de todo su genoma, y los resultados podrían obtenerse con mayor antelación si Canadá, Australia y Japón confirman su participación en la secuenciación de cromosomas individuales (sobre lo cual carezco de información).

El acierto de escoger este organismo como modelo de estudio lo confirman una serie de resultados interesantes. Por un lado, su genoma es muy compacto, es decir, contiene muy poco ADN no redundante o, aparentemente, no significativo. Por otro, más de la mitad de sus genes corresponden a proteínas que poco se parecen a nada conocido. A estos genes que especifican proteínas enigmáticas les llamó P. Slonimski¹⁹⁷ «genes EEC» (acrónimo de *Elusive, Expressed, Conspicuous genes*, o genes esquivos, expresados y manifiestos o indiscutibles). En la literatura anglosajona se les llamó también genes *huérfanos*, pues no se sabe qué significan ni cómo tener acceso a su función¹⁹⁸. No resulta fácil responder a estas cuestiones, pues en la mayoría de los casos la inactivación mediante manipulación genética de estos genes no va seguida de modificación alguna aparente en el comportamiento de la levadura. Esto ha llevado a prestar atención a las *condiciones del medio* en el que opera la levadura. En el laboratorio de Slonimski se comprobó que la inactivación de un gen correspondiente a una proteína muy larga sólo tiene efectos apreciables en unas condiciones muy particulares: cuando el medio de crecimiento contiene ácido acético, a un pH inferior a 4,5. Por tanto, la identificación de posibles nuevas funciones obligará a combinar estudios y observaciones muy diferentes¹⁹⁹.

Otra estrategia sería recurrir a todas las técnicas disponibles que permitan una clasificación de los genes, según su estructura y modo de expresión, en familias de comportamiento homogéneo. A partir de esas primeras familias de genes conocidos se podría orientar la exploración posterior.

6°. Las bacterias superan incluso a las levaduras en lo que a condiciones óptimas para la secuenciación del genoma se refiere. Su genoma es extraordinariamente compacto, todas las secuencias parecen significativas y se dispone de abundante información genética sobre ellas. Revisten un interés adicional por su utilidad en relación con el medio ambiente, la industria y la medicina. Por último, pueden ser manipuladas con facilidad. El modelo bacteriano sobre el que más se está trabajando es el colibacilo *Escherichia coli*. En su único cromosoma, con una longitud de unas 4.720 kb, ya se han identificado y localizado más de 1.200 genes. De ellos, en 1992 habían sido secuenciados algo más de la mitad.

¹⁹⁷ En un congreso internacional celebrado en Elounda (Creta), en mayo de 1991.

¹⁹⁸ K. ISONO y A. YOSHIKAWA (Universidad de Kobe, Japón) demostraron que estos genes se expresan en las células. Cf. *Yeast* 6, 1990: 383.

¹⁹⁹ Cf. DANCHIN, o.c. (nota 188), p. 382.

Desaparecidas las rivalidades iniciales entre laboratorios, durante un congreso internacional dedicado al genoma de *E. coli* en Madison (septiembre de 1992) se acordó concertar los esfuerzos emprendidos para conseguir una rápida secuenciación completa de este genoma. Resultará decisiva la participación de un conjunto de laboratorios japoneses, con el objetivo de secuenciar 600 kb en tres años alrededor del que fue elegido punto de origen del mapa genético, el locus *thr* (contiene los genes que especifican la síntesis del aminoácido treonina). A finales de junio de 1992 fueron enviadas a un banco de datos japonés las primeras 100 kb, con un elevado número de errores²⁰⁰. Un equipo del laboratorio de Fred Blattner, en Madison, publicó en agosto de 1992 una zona contigua de 90 kb, en una región de casi 1 Mb ya secuenciada en su laboratorio²⁰¹.

7º. Partiendo de la experiencia adquirida con *E. coli*, Antoine Danchin propuso la secuenciación de otra bacteria casi tan bien conocida como la primera, *Bacillus subtilis*. Es una bacteria que forma esporas y en la que la genética inversa se practica sin dificultad. Aunque ya se han localizado unos 700 genes en los 4.200 kb de su genoma y en los bancos de datos pueden hallarse más de 600 kb de su ADN ya secuenciados, queda mucho por conocer de este organismo. A instancias de Jim Hoch (Scripps Clinic, La Jolla, California) y gracias a los esfuerzos de Raymond Dedonder, especialista en *B. subtilis* y por entonces director del Instituto Pasteur, en 1987 se inició un proyecto financiado por el programa *Science* de la Comisión de las Comunidades Europeas y en el que de forma coordinada participaban cinco centros europeos: dos franceses (el Instituto Pasteur y el INRA de Jouy-en-Josas), uno en Irlanda, otro en Inglaterra y otro en Italia. Posteriormente se asociaron seis laboratorios japoneses y en la actualidad colaboran 10 laboratorios europeos bajo la dirección (creo) de F. Kunst, del Instituto Pasteur.

Entre los primeros resultados destaca la creación de tres bancos de genes y la puesta en marcha de una eficaz estrategia (diseñada por P. Glaser, del Instituto Pasteur) de «marcha sobre el cromosoma» que permite determinar la secuencia de largos fragmentos contiguos. La secuenciación ha sido organizada en más de 100 kb y el esfuerzo de secuenciación se ha centrado en fragmentos de 8 a 20 kb repartidos a investigadores e ingenieros. Los trabajos no sólo incluyen el aislamiento de los fragmentos considerados, sino también el estudio por genética inversa de los genes más interesantes. Se han encontrado, como era de suponer, genes ya conocidos, pero han aparecido un centenar de secuencias codificantes de las cuales solamente la mitad se parecen a genes identificados en otros organismos. Han sido localizados genes implicados en la síntesis de antibióticos, en la degradación de azúcares y de

²⁰⁰ Cf. T. YURA *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 20, 1992: 3305.

²⁰¹ Cf. D.L. DANIES *et al.*, *Science*, 257, 1992: 771.

aminoácidos, y genes que intervienen en la construcción de sistemas respiratorios. Los conocimientos obtenidos abarcan un total de 160 kb en forma de grandes fragmentos.

6.4. La justificación de estos proyectos

Uno de los primeros resultados, que por sí solo daría un gran interés al proyecto, es el hallazgo de un gran número de genes que no se parecen a nada conocido. Y se tiene la certeza de que muchos nuevos genes de función desconocida serán descubiertos. La elucidación de sus funciones y de cómo interactúan en la célula será uno de los grandes desafíos intelectuales y experimentales durante muchos años²⁰². Esto evidencia una laguna importante en el estudio de los organismos según los enfoques genéticos clásicos, seguramente con repercusiones importantes en múltiples proyectos de la biomedicina actual. Según A. Danchin, algunos resultados preliminares cuestionan aspectos cruciales de los conocimientos en genética. En toda especie existen individuos portadores de mutaciones que, por un carácter u otro, difieren del tipo «normal». Pero cuando se caracteriza el gen mutado se comprueba que en más de nueve por cada diez casos se parece a algo conocido. Averiguar el significado de estos genes desconocidos obliga a desarrollar nuevos métodos para analizar la función de las proteínas que codifican, pues «es evidente que en los organismos superiores existen genes parecidos, y sin duda mucho más numerosos»²⁰³. Puesto que no disponemos de ningún medio de acceso rápido a su función, los organismos sencillos serán indispensables como modelo. Por consiguiente, los modelos microbianos deberían preceder (no simplemente acompañar) al programa del genoma humano para que éste adquiera todo su sentido.

6.5. Importancia del soporte informático para esta investigación

El esfuerzo para desarrollar nuevas tecnologías informáticas tiene que ser paralelo al de secuenciación. En 1993 apenas se disponía de una tabla de traducción basada en el código genético y de bancos de datos que permitían comparar las secuencias entre sí. Para lo fundamental se tenían pocas innovaciones. No basta, como pudiera parecer, con obtener la secuencia de un gen y de sus «alrededores inmediatos» para adquirir la mayor parte de información relevante sobre él. Ni basta descubrir que una proteína se parece a un enzima conocido para determinar su

²⁰² Cf. J.D. WATSON, M. GILMAN, J. WITKOWSKI and M. ZOLLER, *Recombinant DNA*, W.H. Freeman and Co., New York, 1992²: cap. 29, p. 583.

²⁰³ DANCHIN, *o.c.*, p. 384.

función²⁰⁴. Al dar con una secuencia que no se parece a nada conocido, deben crearse los medios necesarios para facilitar su traducción por partes. En estos proyectos, la informática interviene a tres niveles: durante la obtención de los datos, durante su explotación y para su gestión. Cada nivel tiene desafíos específicos. La abundancia de datos y la complejidad/variedad de conocimientos necesarios convierte a todos los proyectos de secuenciación necesariamente en interdisciplinarios²⁰⁵.

Los últimos proyectos de secuenciación incluyen estudios para comprender el funcionamiento del genoma analizado. La vuelta a la experimentación se hace construyendo objetos biológicos artificiales mediante programas de simulación y diseño estructural de genes y proteínas, una estrategia especialmente adecuada para validar tanto las creaciones biológicas como las informáticas. A la experimentación *in vivo* e *in vitro*, se añade ahora la experimentación *in silico*²⁰⁶.

La investigación en inteligencia artificial para resolver problemas de reconocimiento de las formas moleculares y en el aprendizaje/interpretación que siguen al análisis de los «textos» obtenidos tras la secuenciación es otro campo prometedor. Esta empresa, además, induce desarrollos significativos en combinatoria, algorítmica, tratamiento de la señal, bases de datos, estudio de relaciones entre objetos, teoría de grafos, etc., y en campos tan de moda como la utilización de redes neuromiméticas.

En conjunto, desde el comienzo mismo de los procesos de secuenciación se está potenciando considerablemente la integración de los conocimientos aportados por los análisis matemático y físico de las secuencias, pues la mera obtención presupone ya notables conocimientos biológicos para no terminar en una mera acumulación de datos inconexos e ininterpretables.

Los investigadores directamente implicados en proyectos de secuenciación reconocen cómo se puede aprender de las dificultades en la clonación del ADN, los errores de secuenciación, el polimorfismo, las anomalías de migración en los geles de electroforesis, etc. Estos procesos pueden proporcionar valiosas informaciones sobre la naturaleza del fragmento estudiado. Después los datos deben ser analizados, comparados con los ya conocidos, integrados en los diferentes proyectos y luego eficazmente gestionados. Finalmente, se comunican a la comunidad de investigadores de la forma más rica posible, para que todos se beneficien del trabajo y las conclusiones²⁰⁷.

²⁰⁴ Se sabe, por ejemplo, que una lactasa deshidrogenasa puede ser una proteína del cristalino del ojo, cuya función principal es la de asegurar la transparencia. Esto sugiere que sólo se llega a encontrar lo que de algún modo ya se conoce.

²⁰⁵ DANCHIN, *ibíd*; L. HOOD, o.c. (nota 153), pp. 149-150.

²⁰⁶ Cf. HOOD, *ibid*.

²⁰⁷ *ibid.*, p. 149.

Los datos almacenados sobre *E. coli*, por ejemplo, han servido para establecer un protocolo de diseño y construcción de bases de datos especializadas, no sólo para mera recogida de datos sino capaz de permitir la evolución de esos datos con el tiempo y en función de los nuevos conocimientos. La potencia y el «salto» cualitativo de estos sistemas de almacenamiento masivo de información respecto a los anteriores se ilustran mejor con un ejemplo. Los datos sobre *E. coli* se analizan mediante técnicas de taxonomía estadística. Esto permite agrupar a los genes conocidos de *E. coli* en familias, como Danchin y otros han podido mostrar. Desde hace algunos años ya eran conocidas dos familias, pero se ha descubierto una tercera que reviste especial interés: por efecto de una presión selectiva ejercida sobre el propio ADN (no sobre los genes específicos), esta tercera familia parecía agrupar a genes implicados en la transferencia de fragmentos de ADN entre células diferentes. Entre esos genes se encontraban los de la «sexualidad» bacteriana, emparentados con los de unos virus moderados, plásmidos e incluso transposones que se desplazan sobre los cromosomas. En esta familia o próximos a ella se encuentran los genes conocidos como «antimutadores», capaces de realizar la corrección de los errores que inevitablemente se producen durante la replicación del ADN. La observación apunta a la hipótesis de que en la naturaleza muchas bacterias no constituyen especies, propiamente hablando, sino que son individuos con una descendencia altamente variable, que se fijarían en especie sólo cuando el medio se preste a ello, por transferencia horizontal de genes antimutadores. Si esto resulta exacto, la transferencia horizontal de genes sería un fenómeno que interviene universal y constantemente en la naturaleza. Este dato debe tenerse en cuenta cuando se modifica químicamente la flora de los suelos²⁰⁸.

«En conclusión, se puede decir que la secuenciación de genomas enteros ya ha comenzado seriamente, y ha llevado a revisar nuestra concepción de los genes cuando ha sacado a la luz una clase muy numerosa de genes sin funciones inmediatamente determinables. Permite, además, determinar toda la panoplia de genes del metabolismo intermedio, lo que podría permitir la producción de estos metabolitos en cantidades industriales. Revela nuevos parentescos entre los genes y renueva así las preguntas planteadas sobre el origen de la vida. [...] Se trata de un inmenso desciframiento, en cierto sentido análogo al establecimiento de mapas del firmamento por los astrónomos y, como lo han sido los mapas para la astronomía, tendría que convertirse en la base de los estudios genéticos del futuro.»²⁰⁹

²⁰⁸ Cf. DANCHIN, o.c., p. 386.

²⁰⁹ *Ibid.*, p. 368. También BERNARDI (o.c. [nota 174] pp. 255-266, esp. 265-266) ofrece algunas indicaciones de interés sobre la racionalización de las estrategias de secuenciación del ADN de organismos completos, por ejemplo: i) dar prioridad a la cartografía y a la secuenciación de las *isocoras*

7. Resultados científicos de relevancia obtenidos hasta la fecha

7.1. Identificación de las mutaciones responsables de alteraciones genéticas importantes: El esfuerzo investigador colectivo, iniciado con anterioridad al PGH pero acelerado y optimizado tras él, condujo a resultados tan importantes como la localización e identificación precisa del gen causante de la fibrosis quística (mucoviscidosis)²¹⁰, aunque todavía se desconocen muchas de las mutaciones que contribuyen a la aparición de la enfermedad. También se han conseguido aislar los genes y e identificar las mutaciones genéticas responsables de otras alteraciones importantes, como la enfermedad de Tay-Sachs²¹¹, la distrofia muscular de Duchenne²¹², el síndrome de Lesch-Nyhan²¹³, la deficiencia de ornitina transcarbamilasa²¹⁴ y la corea de Huntington²¹⁵, entre otras.

[grandes fragmentos de ADN que, tras su preparación, reflejan una composición asombrosamente homogénea] más ricas en GC (donde la concentración de genes es 15 veces más alta), situadas en las bandas T de los cromosomas en metafase; y ii) optar por la *cartografía compositiva* en lugar de la identificación citogenética, dado que el ADN sigue un modelo compositivo a lo largo del cromosoma y permite rastrear mejor las regiones caracterizadas por su alta concentración de genes.

²¹⁰ La fibrosis quística es una de las enfermedades hereditarias más comunes (1/2.500 recién nacidos). Se produce por la formación de una capa mucosa en los pulmones y en el sistema digestivo. La mitad de los nacidos con la enfermedad mueren hacia los 20 años, y los que sobreviven llegan hasta los 30. Entre los blancos, un individuo por cada 20 es portador sano del gen. La atención de estos enfermos supone grandes costos para el sistema sanitario. En agosto de 1989, Lap-Chee Tsui (Hospital for Sick Children, Toronto) y Francis Collins (Universidad de Michigan) informaron del aislamiento del gen asociado a la fibrosis quística, la más frecuente de todas las enfermedades hereditarias. Cf. J.E. BISHOP y M. WALDHOLZ, *Genoma*. Plaza & Janés, Barcelona, 1992: 216; B.S. KEREM, *et al.*, «Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Genetic Analysis», *Science* 245, 1989: 1073-1080. Desde hace varios meses está disponible un tratamiento de cierta eficacia mediante terapia génica, simplemente a través de un spray, que reduce en un 15% los efectos de la enfermedad.

²¹¹ E. ARPAIA *et al.*, «Identification of an Altered Splice Site in Ashkenazi Tay-Sachs Disease». *Nature* 333, 1988: 85-86.

²¹² J.S. CHAMBERLAIN *et al.*, «Multiplex PCR for the Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy», M. INNIS *et al.* (ed.), *PCR protocols: A Guide to Methods and Applications*. Orlando, Academic Press, 1990: 272-281.

²¹³ R.A. GIBBS *et al.*, «Multiplex DNA Deletion Detection and Exon Sequencing of the Hypoxanthine Phosphoribosyltransferase Gene in Lesch-Nyan Families». *Genomics* 7, 1990: 235-244.

²¹⁴ M. GROMPE, D.M. MUZNY y C.T. CASKEY, «Scanning Detection of Mutations in Human Ornithine Transcarbamilase by Chemical Mismatch Cleavage», *Proceedings of the National Academy of Sciences* 86, 1989: 5888-5892.

²¹⁵ Cf. HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP, *Cell*. 72, 1993: 971-983. La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa, autosómica dominante, muy ligada a una repetición expansiva de poliglutamina en el gen IT15, codificador de la huntingtina. La identificación del gen ha permitido estudios posteriores de extraordinaria importancia, que explican la interacción de la huntingtina con otras proteínas y, probablemente, las diferencias individuales en cuanto a la edad de aparición de la enfermedad y el carácter selectivo de la patología cerebral. Aunque el gen responsable está ampliamente expresado en todos los individuos (en niveles similares, tanto en individuos enfermos como en la población de control) y es necesario para un desarrollo normal, la patología se limita sólo al cerebro, por razones que todavía se desconocen. Afecta sólo a individuos cuyo gen presenta una expansión repetitiva de poliglutamina, determinante probablemente de un incremento tóxico de su función mediante la interacción con otras proteínas. Se conocen ya algunas proteínas (la HAP-1, p.ej.) cuya unión con la huntingtina parece favorecida por la repetición de poliglutamina y que guarda cierta relación con la edad de aparición de los síntomas. Cf. Li, Xiao-Jiang *et al.*, «A huntingtin-associated protein

7.2. Biocomputación: Los progresos en este terreno son enormes. Destacan, sobre todo, la creación y perfeccionamiento de nuevas bases de datos especializadas, con información genética sobre organismos individuales (*Caenorhabditis elegans*, *E. coli*, *Arabidopsis thaliana*, levadura, *Drosophila*, ratón, etc.); cromosomas humanos o moléculas útiles (enzimas de restricción, proteínas, etc.), accesibles por red desde cualquier punto del planeta, con información permanentemente actualizada. Se han desarrollado nuevos sistemas informáticos para tratamiento, comparación e intercambio de datos sobre secuencias²¹⁶. En especial, se han desarrollado técnicas para estudiar simultáneamente miles de genes y sus interacciones, aprovechando los nuevos conocimientos sobre modelos dinámicos en bioquímica descubiertos en el estudio de los circuitos/redes genéticas de organismos simples como el fago lambda²¹⁷. Los rastreos recientes por bases de datos sugieren la necesidad de revisar los datos conocidos hasta ahora sobre el número probable de genes en humanos, tal y como James Watson apuntó en una intervención el 8 de septiembre de 1991. En concreto, señaló que el PGH ha obligado a corregir las estimaciones que cifraban en 100.000 el número de genes humanos, pues probablemente existan unos 250.000 en total.

7.3. Progresos en cartografía genética humana. Ha sido en este terreno donde se han producido los acontecimientos más importantes relacionados con los objetivos prioritarios del PGH en su primera fase:

7.3.1. Elaboración de un mapa de 1.500 marcadores para el 90% del genoma, con una resolución de 5 cM: Weissenbach y grupos del CEPH/NIH en coordinación han desarrollado 800 nuevos marcadores polimórficos (segmentos de ADN que presentan cierta variabilidad) ya analizados, similares a los existentes en las

enriched in brain with implications for pathology», *Nature*, 378, 23 Nov. 1995: 398-402; TROTTIER, Yvon *et al.*, «Polyglutamine expansion as a pathological epitope in Huntington's disease and four dominant cerebellar ataxias», *Nature*, 378, 23 Nov. 1995: 403-406.

²¹⁶ Tom Marr informó en un número de *Human Genome News* (último trimestre de 1992, creo) de algunos logros importantes obtenidos por su equipo de biocomputación en el laboratorio Cold Spring Harbor de Long Island, Nueva York. [Información recogida en entrevista personal, sept. de 1992.]

²¹⁷ Cf. Harley H. MCADAMS and Lucy SHAPIRO, «Circuit Simulation of Genetic Networks», *Science*, 269, 1995: 650-656. Según los autores, «Because of the many parallels in the function of these biochemically based genetic circuits and electrical circuits, a hybrid modeling approach is proposed that integrates conventional biochemical kinetic modeling within the framework of a circuit simulation. The circuit diagram on the bacteriophage lambda lysis-lysogeny decision circuit represents connectivity in signal paths of the biochemical components. A key feature of the lambda genetic circuit is that operons function as active integrated logic components and introduce signal time delays essential for the in vivo behavior of phage lambda.» (p. 650).

familias de referencia. El mapa contiene unos 1.500 marcadores en total y abarca un 90% del genoma humano, con una resolución de 5 cM²¹⁸.

7.3.2. Construcción de un mapa continuo de YACs del cromosoma

Y: Una pauta similar ha seguido el grupo de David Page para la elaboración de un mapa continuo de YAC del cromosoma Y. La disponibilidad de un mapa así beneficiará con toda seguridad a la investigación en genes y secuencias implicadas en la determinación de las características sexuales (no dispongo de la referencia exacta).

7.3.3. Construcción de un mapa continuo de YACs del cromosoma

21: El recurso a la PCR para multiplicar y ampliar secuencias cortas de ADN y el empleo de YACs para aislar grandes fragmentos de material genético permite, como hemos visto en cap. 2, detectar puntos determinados de un cromosoma o de diferentes YACs que llamamos STS. Los YACs con STS comunes permiten a los técnicos establecer un orden en la secuencia cromosómica de múltiples fragmentos, y ubicar cualquier nuevo YAC o STS en un mapa continuo de superposición. En este sentido, puede considerarse un paso decisivo hacia el análisis completo del genoma humano la construcción en 1993 de un mapa continuo de YAC del cromosoma 21, empleando STS como puntos de referencia²¹⁹. Daniel Cohen (Francia) coordinó el trabajo de investigadores en diferentes centros, orientado a la identificación de 810 YACs entre un total de 70.000 que abarcaban todo el genoma humano. Los YACs fueron analizados en grupos de 92, mediante PCR, para un total de 198 STS. El resultado final fue la obtención de una secuencia continua de fragmentos de ADN que, en solapamiento, cubre la totalidad del brazo largo del cromosoma 21 (21q). Eso significa tener aislados y ubicados sus fragmentos de ADN, entre 40 y 50 megabases, que corresponden prácticamente a la longitud estimada del cromosoma.

Este trabajo permite ahora iniciar el clonaje posicional, es decir, la identificación de un gen en función de su alojamiento en el genoma y, posteriormente, el aislamiento de genes implicados en cualquier enfermedad asociada al cromosoma 21²²⁰. Es posible, además, analizar mediante procedimientos automatizados la secuencia de cada YAC o estudiar la estructura de cada región del cromosoma mediante el examen de los diferentes YACs.

²¹⁸ Cf. J. WEISSENBACH *et al.*, «A Second Generation Linkage Map of the Human Genome». *Nature* 359, 1992: 794-801.

²¹⁹ Cf. XAVIER ESTIVILL y ASSUMPCIÓ BOSCH, «Genoma humano: cromosoma 21», *Investigación y Ciencia*, abril 1993: 40-41.

²²⁰ El cromosoma 21 es el de menor tamaño entre los 23 que contienen las células humanas. Este cromosoma reviste un interés especial porque sus alteraciones suelen ir asociadas a numerosas enfermedades genéticas: síndrome de Down, algunas manifestaciones del Alzheimer, epilepsia mioclónica progresiva y esclerosis lateral amiotrófica.

7.3.4. Obtención de un mapa genético físico completo de baja resolución (2-5 cM) por los laboratorios franceses Génethon: Los autores analizaron exhaustivamente la genoteca de YAC del CEPH, con 33.000 clones, cuyo tamaño de inserción fue determinado individualmente. La longitud media de estos clones es de 0.9 Mb, y cubren el equivalente de 10 genomas haploides. Para obtener las diversas fuentes de información estructural se combinaron varias técnicas de cartografiado genético. Finalmente, la «genoteca» fue analizada con más de 2.000 marcadores genéticos, distribuidos de forma prácticamente uniforme sobre el 90% del genoma. Para la construcción de mapas genéticos físicos se han utilizado diferentes métodos. Todos ellos establecen los clones solapantes que permiten la reconstitución del orden genómico original, pero cada uno tiene sus limitaciones. Su estrategia fue combinar los cuatro métodos más importantes (modelo de fragmentos de restricción de clones individuales, la búsqueda de balizas de copia única (*single-copy landmark*) para establecer solapamientos, utilización de YACs como sondas de hibridación para un análisis rápido y extensivo de las balizas de copia única y posicionamiento sobre cromosomas en metafase, utilizando FISH, de unos 500 YACs que contenían STSs polimórficos, cartografiados genéticamente) en orden a obtener datos estructurales y posicionales de un amplio número de clones de YAC²²¹ (cf. ilustración 35, «Mapa del Génethon de 1993).

7.3.5. Obtención del primer gran «directorio» del genoma humano, con información parcial sobre aproximadamente unos 80.000 genes humanos y mapas de gran resolución de los cromosomas 3, 12, 16 y 22²²². En realidad, contiene la descripción de unas 80.000 ESTs (*expressed sequence tags*), de las cuales casi 30.000 pueden ser combinadas en `contigs' denominados «secuencias de consenso humano provisional» (*tentative human consensus*, THC); y un mapa que cubre tres cuartas partes del genoma humano con *contigs* de YACs.

Las tablas y mapas incluidos contienen elementos importantes de inconsistencia que se espera erradicar en versiones posteriores, debido en buena parte a que los mapas son de tres tipos diferentes:

1º. El de Daniel Cohen y cols. asigna YACs a *contigs* usando STSs, hibridación y huellas genéticas, para obtener un mapa que cubre la mayor parte del genoma

²²¹ Cf. D. COHEN, I. CHUMAKOV, J. WEISSENBAACH, «A First-Generation Physical Map of the Human Genome». *Nature* 366, 1993: 698-701.

²²² Cf. *Nature*, vol. 377, suplemento de 28 de septiembre de 1995: 1.

humano. Las ilustraciones con la cobertura de cada cromosoma van acompañadas de mapas detallados de cada *contig*²²³.

2º. Incluye mapas de los cromosomas 3, 12 y 22, con una representación linear de la disposición de los marcadores porque no se conoce la distancia exacta entre todos ellos. Su escala física y genética no está, por consiguiente, determinada con precisión. La longitud de los YAC ha sido establecida atendiendo únicamente al número de marcadores que contienen²²⁴.

3º. El mapa del cromosoma 16 representa explícitamente las distancias físicas, a una escala de 3 cm por Mb (teniendo en cuenta ciertas variaciones de formato). Integra los mapas físico, genético y citogenético del cromosoma 16, partiendo tanto de más de megaYAC de baja resolución como de mapas de *contig*/miniYAC de alta resolución (cf. ilustración 36, "Cartografía del cromosoma 16", en una representación muy esquemática). Incorpora datos de los transcritos genéticos del cromosoma 16 utilizando STS e hibridaciones de clones. De momento, ha revelado una serie de variaciones intrigantes en la proporción de distancias físicas y genéticas²²⁵.

²²³ Cf. CHUMAKOV, Ilya *et al.*, «A YAC *contig* map of the human genome», *Nature*, vol. 377, suppl. Sept. 1995: 175-298. El mapa contiene 33.000 clones con un tamaño medio de inserción de 1 Mb de ADN genómico humano, analizado con detalle por distintos procedimientos y tests confirmadores para detectar solapamientos e información posicional. Su cobertura más fiable está alrededor del 75% del genoma humano, en 225 *contigs* de 10 Mb.

²²⁴ GEMMILL, R.M. *et al.*, «A second-generation YAC *contig* map of human chromosome 3», *Nature*, 377, suppl. Sept. 1995: 299-320; KRAUTER, K. *et al.*, «A second-generation YAC *contig* map of human chromosome 12», *Nature*, 377, suppl. Sept. 1995: 321-334; COLLINS, J.E. *et al.*, «A high-density YAC *contig* map of human chromosome 22», *Nature*, 377, suppl. Sept. 1995: 367 y ss.

²²⁵ cf. N.A. DOGGETT *et al.*, «An integrated physical map of human chromosome 16», *Nature*, 377, suppl. Sept. 1995: 335-366.

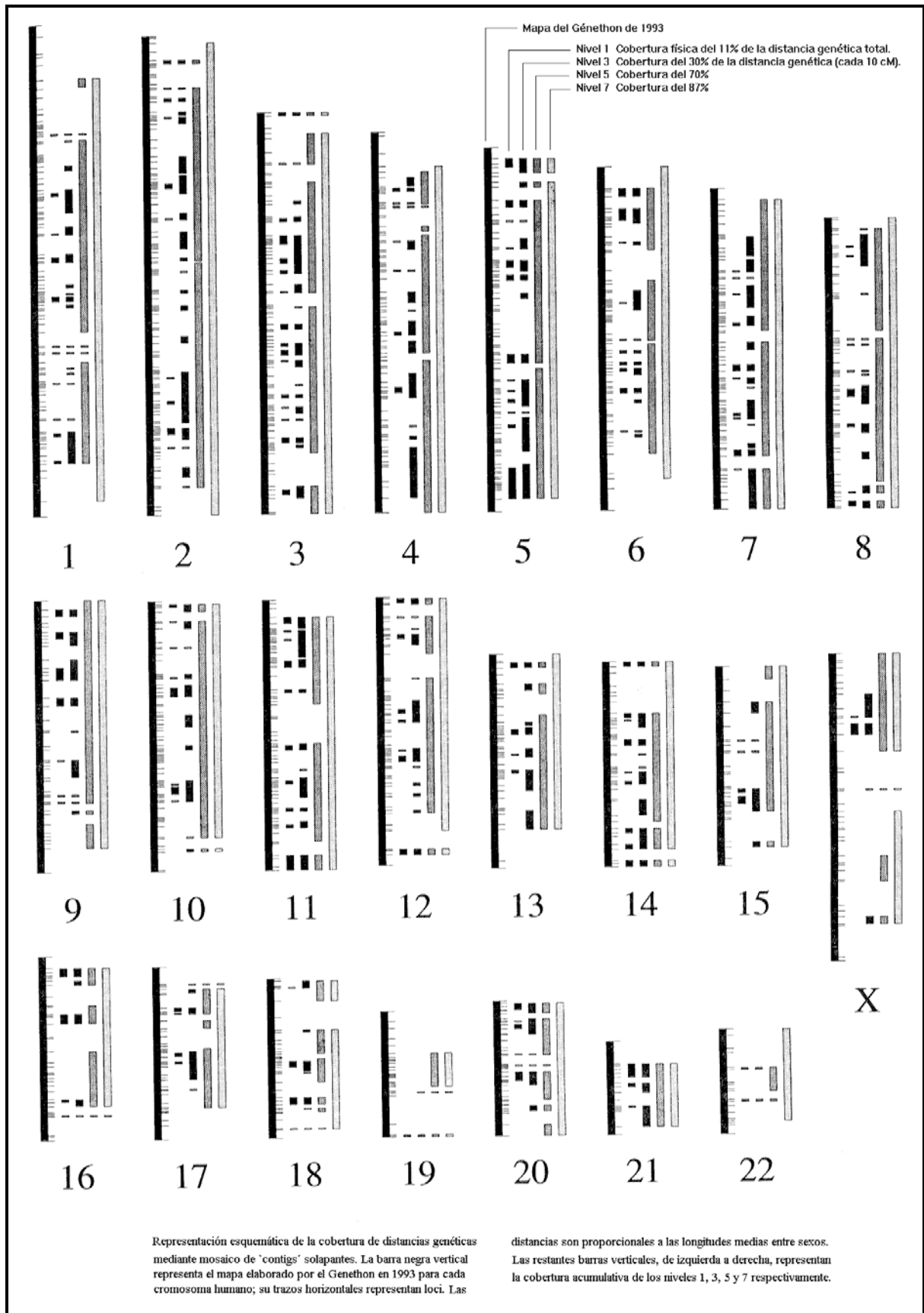


Ilustración 35: Mapa del Génethon de 1993

Cartografía del cromosoma 16

Mapas de ligamiento genético

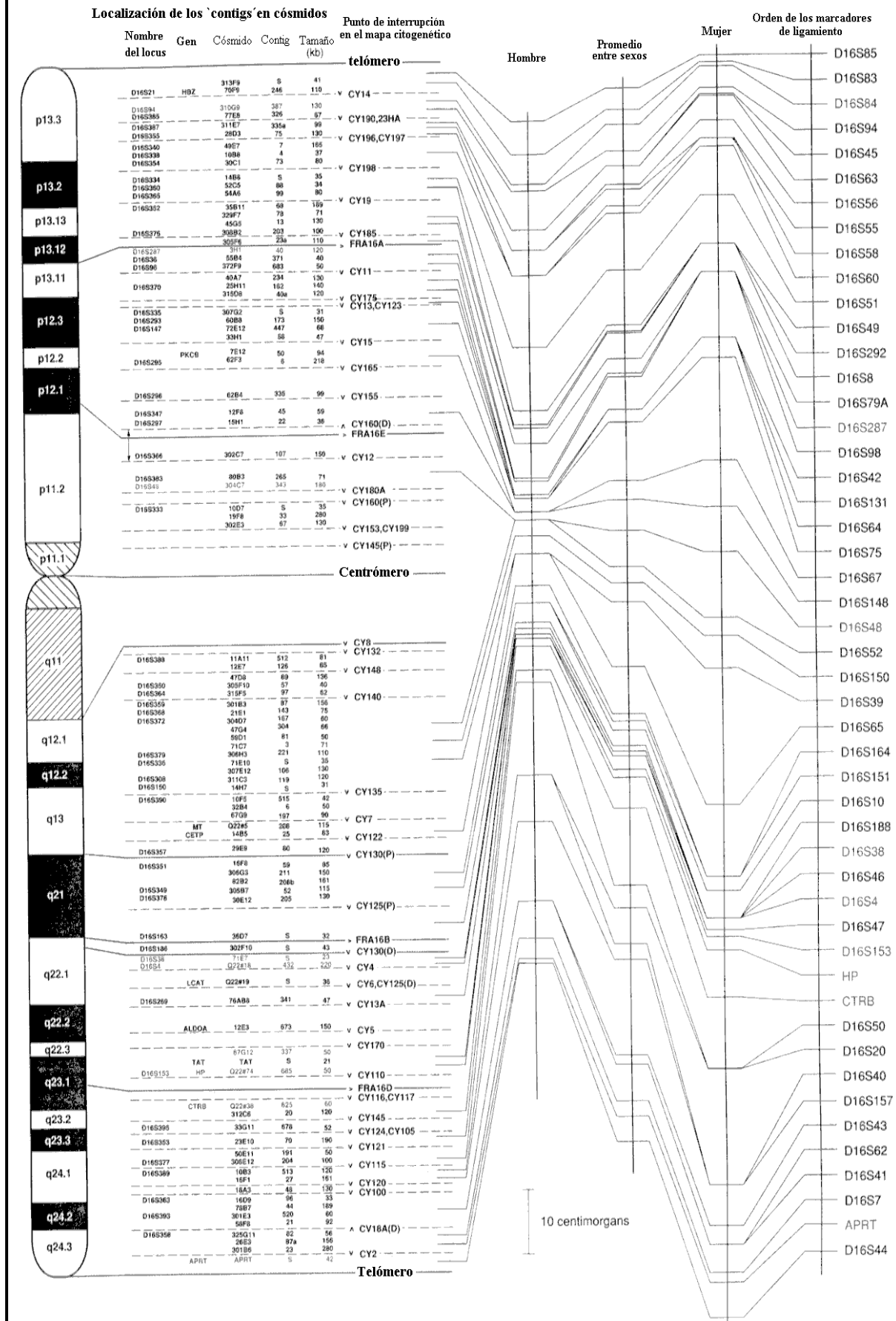


Ilustración 36

No obstante, el propio editor del volumen en *Nature* lo considera sólo el principio. Se requiere todavía mucho trabajo para rellenar los huecos, incluso en los mapas de cromosomas singulares, y quedan muchos cromosomas por conocer con el mismo detalle que el 16. Se espera, además, un importante aumento del número de ESTs. Por consiguiente, se ha dado un paso importante; pero será necesario combinar las ventajas de los diferentes procedimientos empleados para adquirir un conocimiento uniforme de todo el genoma con la máxima resolución alcanzada en el tercer tipo de mapas.

7.4. Estado actual de la cartografía genética de *Caenorhabditis elegans*: La construcción sistemática del mapa físico de este nematodo comenzó en 1984. La cartografía física actual puede entenderse a dos niveles: *En términos de YACs*, todo el genoma ha sido cubierto de manera bastante satisfactoria, hasta el punto de que sólo persisten (en octubre de 1995) siete huecos en el mapa, considerados poco importantes. El mapa del cromosoma X está completo, a excepción de las regiones teloméricas, y consiste en un único *contig* de YAC de 18.000 kb. Se ha conseguido también la cobertura completa de uno de los cinco autosomas, pero el mapa autosómico presenta lagunas de difícil explicación todavía. *La cobertura con contigs de cósmidos* dista mucho de ser continua. Contiene alrededor de 520 huecos y el fragmento más largo cubierto por cósmidos solapantes no llega a los 2.000 pb. Tantos saltos en la cobertura sugieren que ciertas regiones genómicas (no muy ricas en número de genes) difícilmente podrán ser clonadas en vectores procarióticos, o que requieren tamaños de inserción más pequeños²²⁶.

En cuanto a la *secuenciación*, ha sido descifrada completamente una quinta parte de la secuencia total del organismo, de manera que todavía quedan 80 millones de pares de bases por secuenciar. El organismo se ha convertido en uno de los principales sistemas modelo para el estudio de problemas fundamentales de la biología y la medicina, gracias a la simplicidad de su organización anatómica y genómica. De momento, se considera un banco de pruebas para el desarrollo y aplicación de nuevas tecnologías de secuenciación, así como para la interpretación y uso de la información conocida sobre secuencias. Sobre todo, se están estudiando las homologías con genes de vertebrados y comprobando los dominios de proteínas conservados. El estudio funcional de los genes mediante mutaciones inducidas y noqueo está contribuyendo al rápido establecimiento de correlaciones entre estructura y función y al descubrimiento de interacciones y trayectos de información genética²²⁷.

²²⁶ HODGKIN, J. *et al.*, «The Nematode *Caenorhabditis elegans* and Its Genome», *Science*, 270, 20 oct. 1995: 410-414.

²²⁷ *Ibid.*, pp. 413-414.

7.5. Cartografía física de *Arabidopsis thaliana*: Esta planta se consideró un organismo modelo para analizar los procesos complejos en vegetales mediante técnicas de genética molecular. Recientemente se dio a conocer un mapa físico del cromosoma 4, construido en clones de YAC. La cartografía de la región nuclear organizadora y del centrómero integra los mapas físico y citogenético. Una comparación detallada entre las distancias físicas y las distancias genéticas muestra una variación importante en la frecuencia de recombinación, a lo largo de todo el cromosoma. Otro detalle importante tiene que ver con el descubrimiento de ocho familias de secuencias repetidas, apiñadas alrededor del centrómero, probablemente relacionadas con la ausencia de recombinación en torno a esta región²²⁸.

7.6. Determinación de la secuencia completa de la bacteria *Haemophilus influenzae* Rd: Un extenso equipo de colaboradores, con presencia mayoritaria del *Institute for Genomic Research (TIGR)*, ha conseguido lo que se considera uno de los resultados más importantes de los últimos años en biología molecular, tanto por la estrategia seguida como por los recursos técnicos empleados. El desciframiento de la secuencia completa de la bacteria *H. influenzae* Rd (1.830.137 pb) es fruto de un enfoque del análisis genómico basado en la secuenciación y ensamblaje al azar de fragmentos de ADN procedentes de todos los cromosomas, obviando así la necesidad de construir otros tipos de mapas previos. El procedimiento parece aplicable a una amplia serie de especies microbianas para las cuales no disponemos de mapas genéticos²²⁹. Incluso antes de haberse completado la secuencia, los datos disponibles han permitido estudios comparativos de enorme interés para la biología molecular básica y aplicada²³⁰.

7.7. Determinación de la secuencia nucleotídica completa de *Mycoplasma genitalium*: Otro extenso equipo, en coordinación también con J. Craig Venter y su mujer, en el *Institute for Genomic Research*, descifró recientemente la secuencia completa del genoma de *Mycoplasma*, el más pequeño de los organismos independientes conocidos (580.070 pb). La estrategia adoptada fue similar a la seguida con *H. influenzae*. Se identificaron un total de 470 regiones codificadoras, que contenían los genes necesarios para la replicación del ADN, la transcripción y traducción, reparación del ADN, transporte celular y metabolismo de la energía. Las primeras comparaciones con el genoma de *influenzae* indican que pequeñas diferencias

²²⁸ Cf. R. SCHMIDT *et al.*, «Physical Map and Organization of *Arabidopsis thaliana* Chromosome 4», *Nature*, 270, 20 Oct. 1995: 480-483.

²²⁹ Cf. Robert D. FLEISCHMANN *et al.*, «Whole-Genome Random Sequencing and Assembly of *Haemophilus influenzae* Rd», *Science*, 269, 28 Jul. 1995: 496-512.

²³⁰ *Ibid.*, p. 511; cf. también H.O. SMITH *et al.*, «Frequency and Distribution of DNA Uptake Signal Sequences in the *Haemophilus influenzae* Rd Genome», *Science*, 269, 28 Jul. 1995: 538-540.

en el contenido genómico están relacionadas con profundas diferencias en la fisiología y capacidad metabólica entre ambos organismos²³¹.

7.8. Secuenciación avanzada del genoma de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Su finalización está prevista para mucho antes de lo esperado, probablemente en el primer o segundo trimestre de 1996. El trabajo ha sido repartido entre docenas de laboratorios, en un ambicioso proyecto de carácter internacional cuyo objetivo último era la secuenciación de los 14 millones de pb del organismo, distribuidos en 16 cromosomas. De momento, ya está disponible el 70% de la secuencia en la base de datos pública del *Martinsried Institute for Protein Sequences* (Alemania)²³². La ilustración 37 muestra “Un ‘contig’ típico del genoma de levadura”, relativo al cromosoma 5, y la ilustración 38 un “Mapa de restricción de alta resolución del cromosoma I de levadura”).

No dispongo de información reciente sobre la desarrollo de los demás proyectos de cartografía (*E. coli*, *Drosophila melanogaster*, ratón, etc.), pero es evidente que van notablemente retrasados con respecto a los aquí reseñados. No obstante, algunos investigadores son partidarios de iniciar la secuenciación a gran escala de todos los genomas complejos²³³.

²³¹ Cf. Claire M. FRASER *et al.*, «The Minimal Gene Complement of *Mycoplasma genitalium*», *Science*, 270, 20 Oct. 1995: 397-403.

²³² Cf. WILLIAMS, Nigel, «Closing In on the Complete Yeast Genome Sequence», *Science*, 268, 16 June 1995: 1560-1561.

²³³ Cf. Maynard V. OLSON, «A Time to Sequence», *Science*, 270, Oct. 1995: 394-396.

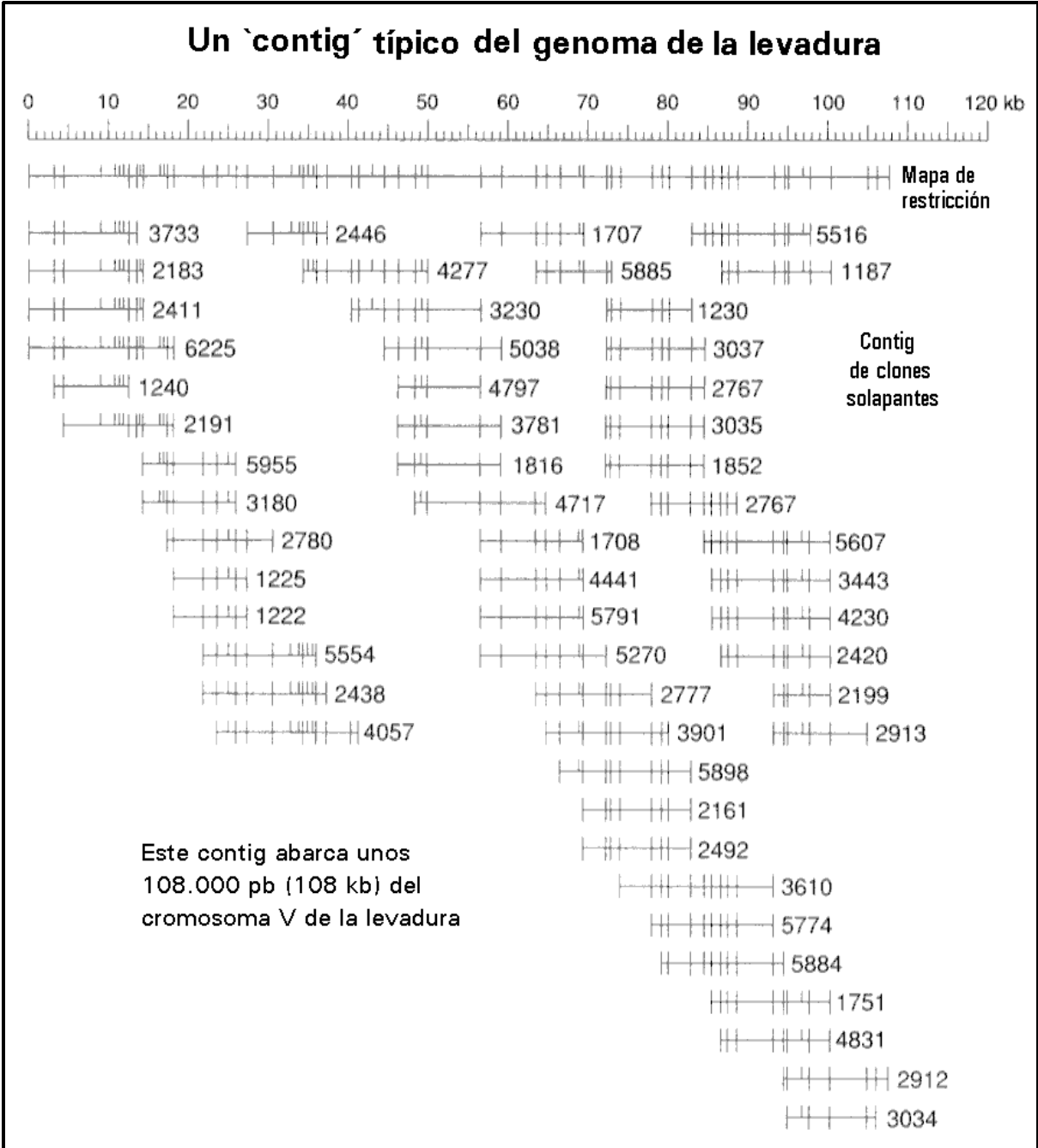


Ilustración 37

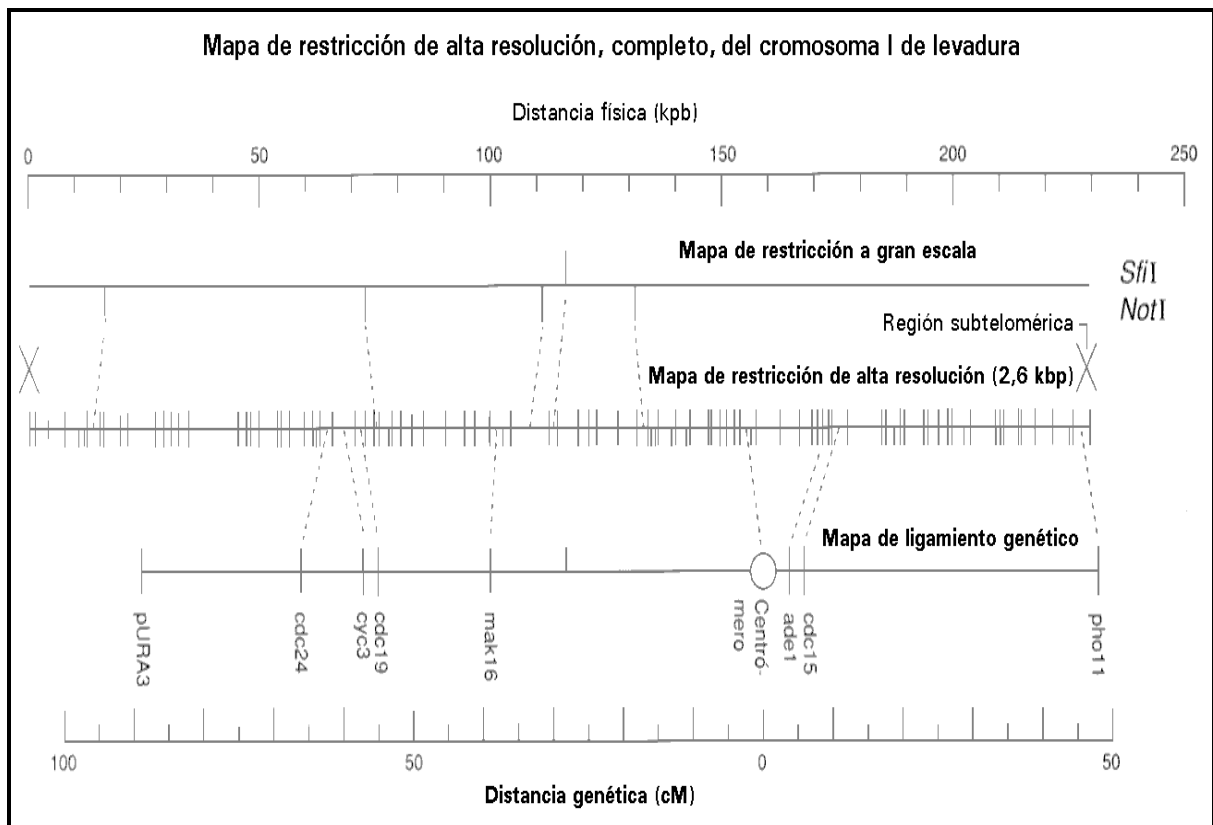


Ilustración 38

8. El desarrollo del programa sobre el genoma humano en Francia

El gobierno francés ha emprendido un programa nacional sobre el genoma humano que incluye aspectos como secuenciación y cartografiado del ADN, compatibilidad entre sistemas de proceso de datos, transferencia de información, formación/educación de personas y coordinación de actividades. La iniciativa francesa ha prestado una atención especial a las implicaciones éticas que suscita la investigación genética, reconociendo oficialmente la importancia de establecer debates internos con representación de todos los sectores sociales. Entre los criterios iniciales que orientarán la investigación figuraba expresamente el rechazo de proyectos que supongan experimentos de modificación genética en la línea germinal y un enfoque bajo el principio de la no discriminación genética. La estrategia propuesta para abordar los problemas en este terreno va en la línea de una discusión ética diferencial relacionada con cada caso particular²³⁴.

8.1. Financiación: Desde los años 80, diversos equipos habían estado trabajando durante años en aspectos del genoma humano. Pero fue en octubre de 1990

²³⁴ J.F. GIRARD, «El Proyecto Genoma Humano. Perspectiva francesa», FUNDACIÓN BBV (ed.), *El Proyecto Genoma Humano: Ética*, Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 65-70 [67].

cuando el gobierno francés decidió llevar a cabo un programa nacional sobre el genoma humano, dirigido principalmente a coordinar la actividad a nivel nacional primero e internacional después. Las inversiones en el programa de coordinación alcanzaron los 10 millones dólares en 1991, los 20 millones en 1992 y han continuado incrementándose progresivamente.

8.2. Secuenciación y cartografiado del ADN: El Centro del Polimorfismo Humano (CEPH) ha sido una de las instituciones más directamente implicadas en este esfuerzo, bajo la dirección del nobel Jean Dausset y en colaboración con la Fundación Imperial para la Investigación, del Reino Unido. Algunos de los avances más significativos se han producido en el desarrollo de sistemas de proceso de datos, pero también en el análisis genómico de los genomas pequeños de algunos organismos modelo.

8.3. Discusión pública de las implicaciones del Proyecto: Desde su puesta en marcha, el gobierno francés consideró prioritario el estudio de las implicaciones éticas y sociales del proyecto. Esto se debe, en parte, a la iniciativa política de un gobierno que ya en 1983 fundó una comisión de ética de carácter consultivo, integrada por 15 científicos, 15 personas de otros sectores de la sociedad y 5 representantes de las religiones con mayor número de fieles en Francia. Algunas de sus recomendaciones (entre otras que levantaron cierta polémica) han sido bien acogidas por el parlamento y han fomentado un debate interno de gran altura y repercusión social. Aparte de algunas declaraciones generales sobre problemas derivados del progreso científico reciente (diagnóstico prenatal, injertos, trasplantes gratuitos de tejidos y células, etc.), dedicó otras a la investigación embriológica que han servido de guía para las relaciones entre genoma humano y ética.

La Comisión Nacional de Ética ha facilitado un terreno de encuentro más o menos frecuente entre ciencia, política y democracia. Asimismo, ha servido para replantear la difícil relación entre ciencia y sociedad, especialmente necesaria en el contexto del PGH.

8.4. Formación y educación para el uso de información genética: El programa incluye apartados destinados a fomentar la formación y la educación del público en cuestiones relacionadas con la transferencia de información genética personal. Las discusiones en torno a las implicaciones del programa sobre el genoma humano han puesto de relieve la necesidad de un debate interdisciplinar entre científicos y filósofos, entre jueces y profesionales de la política social. Contribuyen, en definitiva, a precisar el papel de la ética y su significado más allá del reducido grupo de los expertos. Y, sin duda, son la condición previa para promover todo lo que el conocimiento científico derivado del genoma humano podrá aportar a la sociedad

humana²³⁵. Algunos criterios orientadores adoptados por el gobierno francés y sobre los que existe un amplio consenso a nivel europeo son los siguientes:

1º. Injusticia genética no implica discriminación genética.

2º. No existe justificación en este momento para admitir modificaciones en la línea germinal.

3º. De momento, algunos tipos de modificación genética son admisibles.

Las cuestiones que posteriormente fueron objeto de estudio: la diagnosis prenatal para las enfermedades que se manifiestan desde los inicios de la vida, o incluso en el útero materno; la diagnosis de las enfermedades que sobrevienen en una fase avanzada de la vida, a los 40-50 años; el grupo de diagnóstico que investiga la probabilidad de la enfermedad.

El representante del gobierno francés manifestó en Valencia su voluntad de recurrir al «imperativo de la ética» para discernir hasta dónde se debe ir y hasta dónde no. Otros aspectos del debate sobre las implicaciones éticas del programa sobre el genoma humano tienen que ver con las aplicaciones en la medicina forense de las técnicas de análisis/diagnóstico genético y la confidencialidad de la información genética personal, para garantizar la misma protección por el secreto médico que a cualquier otra información médica. Las derivaciones comerciales han sido también objeto de estudio por sus repercusiones presupuestarias, en probable asociación con otros objetivos como la promoción de la ecografía a gran escala para el diagnóstico de anomalías morfológicas.

9. Perspectiva alemana

Por razones históricas recientes y bajo una fuerte presión de los grupos «alternativos», la opinión pública alemana se ha mostrado especialmente sensible y recelosa ante las implicaciones éticas y jurídicas de la tecnología genética aplicada a humanos. Los responsables de la política científica alemana recabaron primero información de distintas comisiones nacionales, en virtud de la cual se reconocen las ventajas que presenta el análisis del genoma; pero se establecen directrices generales contrarias a una medicina predictiva con fines eugenésicos y se recomienda la vigilancia específica en áreas concretas donde los riesgos de abuso son mayores: diagnóstico prenatal, prueba diagnóstica ligada al empleo o en contexto forense,

²³⁵ *Ibid.*, 67-68.

protección de datos e intimidad. La comunidad científica se manifestó en la línea de promover todas las formas de ética diferencial²³⁶.

Martin Sass reconoce que las implicaciones del PGH han sido estudiadas en su país desde la peor hipótesis imaginable. El debate se ha centrado en la aceptabilidad social de la tecnología genética en general y en los aspectos eugenésicos en particular. La falta de serenidad ha tenido su reflejo en la anatematización por parte de algunos sectores sociales y medios de comunicación de todo lo relacionado con las últimas tecnologías de manipulación genética y reproducción asistida (la divisa esgrimida: «*Gegen gen und repro*»). Por otra parte, el eco de las discusiones transfronterizas sobre eventuales discriminaciones laborales, en la cobertura social o sanitaria y el temor a un incremento del número de abortos selectivos como consecuencia de un diagnóstico genético prenatal, han generalizado un clima de fobia hacia este área científico-tecnológica.

9.1. Criterios orientadores de la política científica alemana en relación con el PGH: Tanto los poderes públicos como las instituciones implicadas en la financiación de la política científica han tenido en cuenta el mal enfoque político y moral que rodeó las investigaciones sobre el desarrollo de la energía nuclear, y han intentado fomentar el debate ético público antes de introducir las nuevas biotecnologías. La experiencia pasada puso de manifiesto la importancia de un debate ético y social preparatorio y la necesidad de buscar un acuerdo público respecto al desarrollo e introducción masiva de nuevas tecnologías. Todo ello ha tenido su reflejo en diversas iniciativas destinadas a implicar a expertos y agentes sociales en la discusión de los aspectos jurídicos y éticos que suscita la aplicación de la tecnología genética a humanos: Invitación del titular del Ministerio Federal de Investigación y Desarrollo, doctor Riesenhuber, a todos los expertos interesados en participar en la discusión (1983); Comisión investigadora fundada por el Bundestag, cuyas deliberaciones se plasmaron en su informe titulado «Posibilidades y riesgos de la tecnología genética» (publicado en 1987²³⁷); Programas para la evaluación moral y social de la investigación presentados por La Fundación Ale-

²³⁶ Cf. Hans Martin SASS, «Un punto de vista alemán», FUNDACIÓN BBV (ed.), *El Proyecto Genoma Humano: Ética*, Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 71-83.

²³⁷ *Bundestagdrucksache* 10/6775. El informe discutía posibles contextos de aceptación social y moral de la manipulación genética, incluyendo las pruebas diagnósticas del genoma humano. En el informe se reconocen las ventajas diagnósticas que presenta el análisis del genoma y recomienda el estudio por separado de aspectos relativos a la prueba diagnóstica prenatal y al puesto de trabajo. Introduce al final algunas recomendaciones no vinculantes: el uso no eugenésico de la nueva tecnología; la cooperación con los médicos para elaborar un catálogo de aquellas enfermedades tratables y que se puedan diagnosticar mediante la prueba diagnóstica; y la autorregulación, para revelar sólo información referida a afecciones graves sin tratamiento antes de la duodécima semana de gestación; el desarrollo de parámetros legales obligatorios y la cooperación entre empresario y empleado para la exploración genética vinculada a la ocupación de un puesto de trabajo.

mana para la Investigación y la Sociedad Max Planck, así como conferencias y publicaciones a su cargo²³⁸.

Entre las propuestas más recientes figura otra de una comisión mixta Gobierno Federal-Länder, integrada por políticos veteranos, que en mayo de 1990 presentó unas directrices generales contrarias a la prohibición general de la prueba diagnóstica de exploración genética y que sugerían una vigilancia específica en áreas de aplicación propensas al abuso: la prueba diagnóstica prenatal; pruebas diagnósticas en medicina laboral y en causas civiles o penales de los tribunales; protección de los datos y de la intimidad.

En relación con la prueba diagnóstica prenatal, se propusieron medidas como el acceso legal y voluntario; la tríada asesoramiento, exploración, asesoramiento; la no exploración de células totipotentes y la exploración de células trofoblásticas no totipotentes, solamente una vez que hayan sido desarrolladas normas clínicas de seguridad; recomendación no vinculante sin presión ni persuasión; exigencia de una autorización especial para los médicos que lleven a cabo diagnóstico genético; y un cribado limitado de anomalías y enfermedades graves e intratables (se deberá facilitar una lista no oficial de tales enfermedades). Asimismo, recomendaban que las aseguradoras privadas u oficiales paguen los costes; que se proporcione información restringida a los padres antes de la duodécima semana de gestación, especialmente en lo que respecta al sexo del feto; y una prueba diagnóstica no oficial a gran escala para las enfermedades incurables. La prueba diagnóstica para la obtención de un puesto de trabajo no debe incluir un diagnóstico general del ADN (la diagnosis química, de cromosomas y proteínas, sólo se permitiría en casos de enfermedades o riesgos relativos a un puesto de trabajo específico); se requiere el consentimiento, previa información, del empleado (por tanto, los programas de prueba diagnóstica ilegal son ilegítimos, aunque medie consentimiento expreso); no se trata de una exploración preventiva del ADN, sino de una prueba específica, proteica y cromosómica para el discernimiento precoz de los riesgos para la salud asociados a ciertas profesiones. No se permite una prueba diagnóstica general para aquellos que soliciten seguros de asistencia sanitaria o de vida, pero se puede realizar una prueba específica para diagnosticar los riesgos visibles o diagnosticados de otra forma. Por último, las instituciones jurídicas no pueden hacer pruebas para investigar la dotación genética de una persona, aunque son admisibles pruebas específicas para investigación o en medicina forense (técnica de huellas del ADN).

Estas directrices establecen un acuerdo importante en la política alemana y están llamadas a determinar el curso futuro de la reglamentación, autorregulación,

²³⁸ Cf. SASS, *ibid.*, pp. 73-74.

legislación y cooperación entre empresarios y empleados²³⁹, pues cuenta con el apoyo de importantes grupos sociales y de casi todos los partidos políticos, menos los Verdes.

9.2. Movimientos de oposición a la introducción de las nuevas tecnologías asociadas con el PGH: El grupo más organizado que ha manifestado su oposición tajante a la introducción de las nuevas tecnologías genéticas ha sido el de los Verdes. Su política

«se dirige contra las concepciones de la biología y de la medicina aplicadas a la ingeniería genética y que tratan meramente de resolver los problemas sociales y de medio ambiente. Las técnicas de ingeniería genética son el producto de una relación con la naturaleza basada en la explotación y en el dominio más que en el propósito de conservarla. Esto rige no sólo para la investigación aplicada, sino también para la investigación básica. Con la aparición de la ingeniería genética, ambas se guían cada vez más por los objetivos de acelerar la utilización industrial de la naturaleza... *solicitamos que cesen inmediatamente todas las investigaciones de ingeniería genética y todas las aplicaciones derivadas de sus formas de producción.*» (Los Verdes, 1986: 2 [cit. por SASS, *ibid.*])

Aparte de Los Verdes, existe en Alemania una plataforma alternativa formada por diversos grupos de ideología anticapitalista. Esta plataforma se ha mostrado especialmente contraria a las posibles aplicaciones eugenésicas de las tecnologías genéticas, y en ella han tomado parte diversos movimientos «subculturales» que abarcan desde la extrema izquierda hasta la extrema derecha, responsables en último término de la campaña «*Gegen Gen und Repro*», en contra de la irrupción de las nuevas tecnologías genéticas y reproductivas. Las actividades de estos y otros grupos han ido dirigidas al boicoteo de actos, conferencias y encuentros destinados a debatir problemas de bioética en general y a evaluar el impacto social y sanitario de la irrupción de las nuevas tecnologías²⁴⁰. Los representantes de una de estas asociaciones acusaron a los organizadores de un seminario internacional sobre «el Proyecto Genoma Humano y la terapia génica de células somáticas humanas» (Centro de Ética Médica de Bochum, 1989) de que su primera y única meta era desarrollar una estrategia de aceptación (*Akzeptanzstrategie*) de la manipulación indiscriminada del genoma humano, con el fin de establecer una discriminación en la obtención de puestos de trabajo y de marginar a ciudadanos minusválidos o disminuidos. Argumentaban que

²³⁹ SASS, *ibid.* p. 75; BUELOW, E., «Grupo de trabajo 'Genomanalyse'», en H.M. SASS (ed.), *Genomanalyse und Genterapie*, Springer, Heidelberg, 1990: 125-151.

²⁴⁰ Cf. SASS, *o.c.*, pp. 76-79.

toda discusión sobre genética era necesariamente una discusión sobre eugenesia, es decir, para justificarla o fomentarla²⁴¹.

A raíz del cuarto encuentro anual (1990) en el *Bochum Zenter für Medizinische Ethik* sobre «Formación de un acuerdo sobre medicina y atención sanitaria» (un tema de índole mas bien metodológica y aparentemente poco proclive a controversias), la «plataforma alternativa», que incluía a periodistas del ala izquierda, decidió poner fin a tales actividades y proyectos del Centro de Bochum, relativos a la ética diferencial. Con ese fin inició una campaña de difamación «contra la bioética» en general y abogó por impedir la celebración de encuentros sobre ese tema.

«Es necesario evitar que se puedan discutir estrategias de aniquilación, al amparo de la tolerancia, la democracia y el liberalismo. Por esta razón nos oponemos a que se celebre el congreso de Bochum» (SASS, *ibid.*, p. 77).

Y en esta línea se manifestaron otras organizaciones y grupos alternativos: Forum antieutanasia del Ruhr, la pretendida Organización Nacional a cargo del Archivo Genético de Essen (*Genarchiv*); y los editores de *Konkret*, publicación editada en Hamburgo y de difusión nacional. Esta revista, en su número de junio de 1990 incluía todo un calendario de actividades de los grupos alternativos, entre ellas el Congreso de las izquierdas radicales (*Kongress der radikalen Linken*), a celebrar en Colonia del 1 al 3 de junio para tratar temas como «Nunca otra nueva Alemania», «Ecología anticapitalista y perspectivas de resistencia», «Eugenesia», y propuestas para impedir la celebración de algunas reuniones de otros comités de expertos en bioética. Entre los ponentes y participantes figuraban feministas, izquierdistas radicales, comunistas, verdes y ex verdes. Como es lógico, los grupos e instituciones perjudicados por su actividad de resistencia y oposición protestaron ante la imposibilidad de hacer uso de derechos democráticos tan básicos como la libertad de reunión y expresión²⁴².

9.3. Algunos supuestos ideológicos de estos movimientos alternativos: La estrategia «alternativa» de rechazo del diálogo y de boicot a los foros de discusión se basa, sobre todo, en la desconfianza hacia «el orden establecido» en bloque. También en la sospecha contra un presunto «consorcio de intereses organizados», de manera que las posiciones asumidas por los ponentes invitados a las conferencias eran vistas como producto de sus intereses de clase, sin excepción.

²⁴¹ SASS, *o.c.*, pp. 76-77.

²⁴² En la carta de la Sociedad Europea de Filosofía de la Medicina y de la Asistencia Sanitaria (ESPMH) enviada a la comisión de expertos en bioética de la CEE (CAHBI) el 18.6.90, sus dirigentes protestaban por esta «violación de los principios democráticos fundamentales» y se lamentaban «del hecho vergonzoso... de que los principios democráticos básicos de libertad de reunión y de expresión no se puedan exigir en una ciudad universitaria de la República Federal de Alemania». Cf. SASS, *ibid.*, pp. 77-78.

En una publicación estudiantil de Bochum se criticaba el método de valorar y contrapesar bienes morales (*Güterabwägung*) pues sólo suena bien sobre el papel y no funciona en el contexto de la vida real, donde prevalecen intereses personales y de grupo que legitiman, por ejemplo, la oposición a asumir las cargas y costes de la atención a ciudadanos disminuidos y minusválidos. Esto era interpretado como la preparación de una vía hacia la eutanasia. En consecuencia, lo oportuno era suprimir las conferencias de esos «filósofos que se autodenominan biomoralistas, que debaten sobre la eutanasia, los métodos de reproducción y los criterios de muerte»²⁴³.

Para estos grupos, la bioética queda caracterizada como una «ética de tecnócratas», una nueva forma de «ética de servicio», que sirve para «promover la aceptación de tecnologías de gran riesgo, y tiende a introducir fácilmente una política sanitaria presta a aceptar la muerte de las personas y a la realización de los cálculos basados en costes y beneficios de las utopías mortíferas»²⁴⁴. Desde esa perspectiva, las reuniones de estos expertos son vistas como «una contribución a la ulterior introducción de la bioética en Europa y especialmente en la República Federal», con la intención de «suprimir después cualquier reflexión crítica sobre las tecnologías genética y reproductiva o de fomentar una política sanitaria inspirada exclusivamente en criterios económicos»²⁴⁵.

9.4. Contexto de surgimiento: Aunque estos grupos constituyan una fuerza claramente minoritaria en la sociedad alemana, han conseguido el apoyo de diversos grupos y colectivos heterogéneos, que han visto en su causa una oportunidad para dar publicidad a sus objetivos anti-*establishment*, anarquistas o de oposición violenta a sus adversarios. El apoyo encontrado en otros colectivos ideológicamente muy distantes se ha visto favorecido por la ausencia en los medios de comunicación de un debate esclarecedor sobre los asuntos más conflictivos, sobre las nuevas tecnologías en general y sobre la biomedicina en particular.

En los «argumentos» de estos grupos se manifiesta la actitud política y cultural de un número potencialmente creciente de individuos que se adhieren a la llamada «alternativa», pero también la de grupos que han perdido su confianza básica en la sociedad y han llegado a sospechar incluso de los profesionales que se esfuerzan por analizar los derroteros de la biomedicina moderna para alejarla del tecnocratismo, del economicismo y del burocratismo. En todo caso, al rechazar el debate y amenazar con impedir activamente las discusiones encaminadas a lograr un acuerdo, han escogido una vía de actuación poco apta para forjar una nueva sociedad basada en la cooperación, el diálogo razonado, la confianza mutua y la solidaridad.

²⁴³ Cf. SASS, o.c., p. 78.

²⁴⁴ Citado por SASS, *ibid.*

²⁴⁵ *Ibid.*

Estos episodios muestran que tanto el PGH como otras iniciativas asociadas a riesgos y peligros eventuales pueden servir de pretexto para actuaciones sociales no precisamente interesadas en discernir la viabilidad y legitimidad de sus aplicaciones, sino en promover visiones particulares del mundo y de la sociedad recurriendo, si es preciso, a la agitación y al boicot²⁴⁶.

9.5. El debate académico y profesional sobre bioética: A pesar de la crítica irracional e ideológica que algunos de estos sectores «alternativos» manifiestan, la discusión académica y profesional debería tener en cuenta sus razones. El diálogo y la comunicación deben mantenerse incluso con quienes desconfían de todos los cauces establecidos para hacerlos efectivos. El conflicto debería ser una invitación a promover todas las formas de ética diferencial en el discurso público, en la educación y en el terreno político.

Sass afirma que sólo un aumento de la competencia de la ética diferencial capacitará a los individuos, a los grupos profesionales y a las sociedades para aplicar y desarrollar la tecnología de una forma prudente, ética y socialmente responsable. Por eso una repulsa obstinada y dogmática de estas formas de tecnología y de la reflexión moral al respecto sólo producirían, en último término, un deterioro de la construcción social, moral y política, en sociedades pluralistas que dependen radicalmente de la tecnología.

En consecuencia, científicos y expertos en moral deben desempeñar un papel de apoyo a la proliferación de debates públicos esclarecedores y generadores de decisiones. Deberían superar su tendencia a quedarse en reflexiones generales, porque es importante discernir caso por caso las ventajas y los perjuicios antes de ofrecer una evaluación moral²⁴⁷.

9.6. Una propuesta de aproximación reflexiva al PGH: Seguramente, ninguna tecnología que hoy consideramos de uso cotidiano hubiese sido introducida a gran escala de ser evaluada en un principio bajo la hipótesis del peor uso posible o la aplicación más perversa. Sass recuerda que hoy no discutimos los beneficios o los daños morales de la electricidad, aunque entre sus posibles aplicaciones incluye el alumbrado y los motores eléctricos pero también la electrocución y la tortura eléctrica. Del mismo modo que no hacemos juicios morales a favor o en contra de la electricidad, a tenor de una visión producida por las peores hipótesis, tampoco deberíamos discutir

²⁴⁶ Sass utiliza una terminología más dura (y a mi juicio exagerada), vinculando a estos movimientos de agitación todo un sector social integrado por individuos frustrados e insatisfechos. Denuncia, además, la estrategia ambigua de grupos como Los Verdes, que por un lado se comprometen con las instancias sociales de decisión y asignación mientras, por otro, critican y atacan violentamente al «sistema» *desde fuera* (*ibid.*, p. 79).

²⁴⁷ *ibid.*, p. 80.

los proyectos sobre el genoma humano en general partiendo únicamente de aspectos como el abuso eugenésico o la discriminación social y laboral²⁴⁸.

En todo caso, la posición a mi juicio más razonable se decanta por la participación de profesionales y sectores sociales implicados en la discusión pública de sus aplicaciones, las medidas para detectar y prevenir riesgos específicos en los ámbitos potencialmente más conflictivos (contexto laboral, detección de huellas de ADN en contexto forense y, en el sanitario, diagnóstico prenatal de anomalías genéticas o cromosómicas graves).

Puesto que muy pocas áreas del conocimiento y la actividad humana están libres de riesgos y aplicaciones destructivas, una total descalificación en bloque de cualquier tecnología parece, en principio, exagerada e irresponsable. Cualquier evaluación «racional» de tecnologías como el PGH debería exigir un análisis previo de sus beneficios sociales, médicos y económicos previsibles. Si los hubiere, calcular el nivel de riesgo y daños previsibles, para estudiar a continuación posibles medidas que lo excluyan o reduzcan al mínimo.

Si estas medidas se revelan viables y eficaces, habrá que prestar entonces especial atención a los campos de mayor riesgo en sus aplicaciones. Algunas, como la exploración genética general y rutinaria de poblaciones enteras, la identificación de individuos con riesgos y predisposiciones a ciertas enfermedades o la selección prenatal del sexo, deberían ser explícitamente descartadas mediante una legislación oportuna, dados los perjuicios y riesgos sociales que conllevan o lo inapreciable de sus ventajas. Parece un logro incuestionable de las sociedades abiertas y pluralistas que en lugar de rechazar irracionalmente una tecnología en bloque se opte por el discernimiento de sus aplicaciones potencialmente buenas/útiles y se descarten otras indeseables. Precisamente por ser pluralistas será difícil encontrar un acuerdo total sobre todos los campos intermedios y aplicaciones «fronterizas». Pero es en esta diferenciación de campos de uso y aplicaciones susceptibles de abuso donde se juega la utilidad del debate público y las medidas de educación y divulgación necesarias, tanto para los investigadores, sectores industriales y profesionales implicados como, fundamentalmente, para los ciudadanos individuales. Información y educación parecen las únicas vías eficaces para incrementar la participación en el discernimiento de los beneficios y límites de cualquier tecnología nueva, incluida la que permite identificar, diagnosticar y, en su caso, modificar y curar la herencia del genoma humano²⁴⁹.

Todo esto obligaría a elaborar un esquema de actuación y procedimiento específico para cada país, teniendo en cuenta los intereses de los sectores implicados

²⁴⁸ No obstante, el PGH no debería ser evaluado poniendo como ejemplo la introducción de nuevas tecnologías hoy muy arraigadas, puesto que en muchos casos sus condiciones de aceptación social fueron nulas o muy deficientes, y carecían de exigencias democráticas y participativas que hoy consideramos fundamentales.

²⁴⁹ *Ibid.*

y la trayectoria histórica, científica y social de cada contexto. En lo posible, los procedimientos de evaluación de nuevas tecnologías y el análisis de riesgos deberían evitar elementos ideológicos que obliguen a confrontar cosmovisiones metafísicas o visiones sociales contrapuestas. Lógicamente, debería estar orientado al acuerdo, primero sobre los hechos que delimitan un campo de acción y después sobre los factores de riesgo técnico pertinentes para establecer la balanza de beneficios y perjuicios. Por último, es importante diferenciar ámbitos de discusión: opciones políticas, impacto cultural, modelos profesionales de evaluación, análisis prospectivo de los riesgos y evaluación caso por caso, entre otros²⁵⁰, cuando se trata de tecnologías de tanta envergadura e impacto potencial como el PGH.

10. El Proyecto británico de Cartografiado del Genoma Humano

Hacia 1990, el PGH en el Reino Unido era algo más bien modesto, centrado sobre todo en la coordinación, allanamiento de obstáculos para la investigación, mejora de los recursos existentes e implicación de la industria británica en su desarrollo. Pero tenía y tiene su inevitable sello personal.

10.1. Un enfoque bastante pragmático: La orientación inicial del PGH dada por su entonces director, Tony Vickers, era bastante pragmática. El criterio escogido para evaluar la eficacia y aceptación del Proyecto de Cartografiado del Genoma Humano en el Reino Unido fue el equilibrio entre ventajas y desventajas resultante de la aplicación de los conocimientos derivados. En consecuencia, para el máximo responsable del proyecto

«el único objetivo del debate es definir qué desventajas podrían derivarse de la aplicación o del uso indebido del conocimiento y, si es factible, prepararse para establecer garantías que eliminen las desventajas innecesarias y limiten aquellas que sean inevitables) si es que existen) a un nivel aceptable»²⁵¹.

Vickers opina que el PGH en sí mismo no implica desventajas inevitables, por lo que no debería repetirse en esta ocasión el debate de hace 15 años sobre la peligrosidad intrínseca de la manipulación genética como práctica de laboratorio. Es obvio que del PGH penden grandes beneficios potenciales, y esta razón debería bastar para mostrar que lo importante es la planificación y el control necesarios para limitar los

²⁵⁰ Sass incluye una propuesta de «Procedimiento para elaborar un campo de acción» (o.c, p. 82).

²⁵¹ Cf. Tony VICKERS, «Un enfoque británico», FUNDACIÓN BBV (ed.), *Proyecto Genoma Humano: Ética*, Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 85-92 [pp. 87-88]. Vickers era en 1990 el Director del Proyecto Genoma Humano en el Reino Unido.

resultados cuestionables, no el plantear si la investigación debe seguir adelante o no. Y propone tres niveles de control posible:

1º. La genética médica progresa con rapidez y genera problemas de ética profesional no resueltos todavía, como la relación entre médico y paciente. Pero en estos problemas pendientes no se vislumbra nada cualitativamente nuevo e insoluble.

2º. La producción de microorganismos fabricados mediante ingeniería genética constituye un dominio donde existen fuertes incentivos financieros para al desarrollo de líneas de acción no deseables socialmente. Aquí, la única solución posible es el control legislativo.

3º. Un tercer nivel podría ser el de los convenios internacionales, del mismo tipo que los establecidos para controlar, por ejemplo, la posibilidad de guerra bacteriológica, química o nuclear, cuando se tienen motivos fundados para pensar que los Estados pueden hacer un uso indebido de sus conocimientos en este terreno.

10.2. Planificación del PGH en Inglaterra: Se ha hecho desde un modesto planteamiento de apoyo, teniendo en cuenta que ya existe un gran programa estadounidense. En términos de política científica interna, el objetivo prioritario parece ser la obtención de una posición significativa del Reino Unido en un período inicial de tres años, destinando a tal fin unos 11 millones de libras. La clave del programa está en una expansión selectiva de las capacidades existentes junto a un esfuerzo para coordinar y facilitar todo este tipo de investigaciones. De entrada, los responsables del proyecto fueron conscientes de una reconocida ineficacia en los procedimientos de genética molecular y clínica utilizados hasta 1991, pues el número de equipos dedicados a localizar genes era relativamente pequeño. No obstante, se intentó aprovechar su experiencia y coordinar esfuerzos para dar a otros investigadores más oportunidades de penetrar directamente en análisis clínicos y biológicos.

10.3. Preocupaciones éticas importantes: En primer lugar, los máximos dirigentes del PGH inglés dan a entender que desde un principio consideraron erróneo no hacer públicos los datos obtenidos de los proyectos de cartografiado del genoma. Invocaban, para ello, creencias sólidamente arraigadas en su comunidad científica. En consecuencia, su base «nacional» de datos sobre el genoma incluiría fundamentalmente información proporcionada por los investigadores de su país y equipos colaboradores, pero sería de acceso público para todos los investigadores interesados en disponer de esos fragmentos de genes parcial o totalmente caracterizados como ayuda importante en la cartografía del genoma o como apoyo a la hora de confeccionar la imagen completa de un gen determinado. El único requisito impuesto era el registro de los datos obtenidos en alguna base de datos pública.

10.4. Importancia de la conexión entre investigación y sector industrial: Por encargo específico del gobierno, el director del PGH debe fomentar los intereses de la industria del Reino Unido. En un principio, los principales beneficios comerciales previsibles estarían relacionados con los métodos de diagnóstico y, más a la larga, con el diseño racional de fármacos muy específicos. Pero no se veían inconvenientes en que la industria utilizase la información o herramientas incorporadas a las bases de datos públicas. De nuevo, la única condición sería que el PGH del Reino Unido mantenga la propiedad de los hallazgos originales y que, para su posterior explotación comercial, conserve su derecho a opinar y a obtener una aportación, además del retorno de la información.

10.5. Desinterés del público en el Proyecto de Cartografiado del Genoma Humano en Inglaterra: Un obstáculo importante es convencer a los dirigentes de las instituciones que financiarán el proyecto de que el dinero invertido en él será más rentable en el plazo de unos tres años que la misma cantidad invertida en *más de lo mismo*²⁵². Pero estos beneficios potenciales (comprensión de los mecanismos de las enfermedades monogénicas y poligénicas, diagnósticos fiables y eventual terapia, así como una medicina predictiva con metas más precisas) generan cierta ambivalencia, que explica la reticencia de algunas instituciones a implicarse y la poca atención que le prestan los ciudadanos.

La gran complejidad de algunas cuestiones puede contribuir a disminuir el interés. Vickers no ve, por ejemplo, un punto de coincidencia con el grupo de presión antiaborto puesto que en su opinión un mejor diagnóstico de los defectos genéticos podría reducir la demanda de abortos pero también aumentarla. Y otras dos posibles razones para explicar el bajo interés del público en el PGH británico tienen que ver, seguramente, con la modesta escala de la empresa en ese país y el estilo adoptado en la toma de decisiones. Las pocas inquietudes que han aflorado a la superficie lo hacen en el contexto de reacciones al programa estadounidense o existen ya en términos de preocupación acerca de la investigación genética y de la práctica clínica en curso. Lo único que ha trascendido es la idea de que se está montando un plan capaz de hacer más de lo que ya se está haciendo, de un modo más eficiente, económico y efectivo. Pero nada de que con el PGH se planteen nuevos problemas²⁵³.

²⁵² Vickers habla de «intentar persuadir a sus superiores», ejemplo evidente del papel que la retórica, *el arte de la persuasión*, por excelencia, desempeña en el desarrollo científico. Lo hace en un contexto donde reconoce, además, que las ventajas más inmediatas del proyecto son meramente probables (o.c., p. 89).

²⁵³ Esto sólo puede interpretarse de dos maneras: o la opinión pública británica desconoce por completo las implicaciones del PGH, tanto en su versión norteamericana como en otras europeas (cosa que me parece poco probable) o han fallado de manera incomprensible los mecanismos de divulgación científica y la sensibilidad para captar el foco de nuevos conflictos sociales derivados de la implantación de nuevas tecnologías. Si no es así, la única alternativa restante es que Vickers no haya reflejado bien el debate sobre el PGH en Inglaterra y pretenda dar a entender que la opinión pública de su país se halla suficientemente informada pero no es partidaria de otorgarle más importancia al asunto.

10.6. El papel concedido a la reflexión ética: Vickers consideraría lamentable que las posibles inhibiciones investigadoras de un país, como consecuencia de sensibilidades éticas particulares o derivadas de una alarma ante lo propuesto, recaigan sobre los demás. Por eso insiste en evitar la impresión engañosa de que sólo existe un único Proyecto de Cartografiado del Genoma Humano, puesto que en realidad se trata de una actividad a escala mundial que aglutina una amplia serie de programas individuales e independientes y que confirman la viabilidad de un PGH a gran escala. Propone, además, no mezclar las cuestiones éticas con los asuntos de política social para darles el tratamiento adecuado:

«Algunos de los asuntos que figuran en el orden del día de esta reunión) por ejemplo, las implicaciones del análisis genético en relación con los seguros de vida o como medio preliminar al empleo) parecen ser más bien temas de política social que éticos, y sería mejor tratarlos de una forma evolutiva y pragmática. Quizá lo que estoy admitiendo mediante esta declaración es que, en la práctica, las consideraciones éticas constituyen únicamente el material para examinar aquellas actividades que son innecesarias o para ver dónde existen medios alternativos claros para un determinado fin: por ejemplo, se puede producir una inhibición de la investigación si se la encuadra en una «no ética». Pero los Gobiernos tienen un amplio margen de libertad aceptable para emprender acciones que perjudican a los individuos.»²⁵⁴

Estas declaraciones bastan para ilustrar el talante pragmatista desde el que se han afrontado las consecuencias del PGH en el Reino Unido. Si la principal aportación de la reflexión ética fuese la que Vickers presenta, habría que plantearse si la ética sirve realmente para algo. Por otra parte, está por demostrar que los únicos asuntos cuyas implicaciones éticas merecen ser discutidas sean la balanza entre beneficios y riesgos o la búsqueda de medios alternativos claros para un determinado fin. Esto refleja una visión simplista, más que simple, del problema.

10.7. Todo contexto de recursos limitados exige pragmatismo: Vickers reconoce abiertamente que cuando se pone en práctica cualquier avance considerable relacionado con la investigación médica, en un contexto de recursos inevitablemente limitados, se adoptan decisiones)quizás sobre la vida y la muerte) que favorecen a ciertas personas a costa de otras. Y en estos casos la ética individual o de grupo es sustituida entonces por un pragmatismo corporativo inflexible; de no ser así, el Servicio Sanitario Nacional dejaría de funcionar. El pragmatismo, en este contexto, parece ser un estilo de ética procedimental no simplemente aconsejable, sino el único posible.

²⁵⁴ VICKERS, o.c., p. 90.

Algunas preocupaciones éticas en torno a posibles aplicaciones de los conocimientos derivados del PGH pueden carecer de justificación, si tenemos en cuenta que ya han sido objeto de algún tipo de control legal. En Inglaterra, por ejemplo, tanto la Ley de Protección de Datos como la legislación que regula las investigaciones sobre embriología y excluye la terapia génica en la línea germinal implican cierto control ético por parte de organismos como la British Medical Association o el Medical Research Council. A muchos parecerá ingenuo decir que tales limitaciones son eficaces, pero Vickers considera que las recientes propuestas de ley en EE.UU. para exigir el consentimiento escrito de un empleado antes de desvelar su historial clínico a un empresario son ya una práctica habitual en el Reino Unido, donde además esta información sólo puede revelarse a los profesionales médicos. En este contexto, «ética» no significa más que un elemento de conducta profesional (por ejemplo, el modo de manejar los datos médicos relacionados con un individuo por parte de su médico).

Desde esta mentalidad, los dirigentes del PGH británico no ocultan su sospecha de que las cuestiones éticas más frecuentes en estos debates sobre biomedicina pueden ser objeto de un tratamiento demasiado sutil y obsesivo, agravado por la naturaleza y la envergadura del programa estadounidense²⁵⁵. Cualquier interpretación de estas declaraciones ahondaría el pragmatismo inicialmente expresado.

10.8. Prioridades en la investigación británica sobre el Genoma Humano:

El gasto total de las instituciones benéficas de investigación médica en el Reino Unido es superior al presupuesto del MRC. Esto da idea de los intereses fundamentales que determinan el calendario de la investigación. Afecciones de origen monogénico (fibrosis quística y distrofia muscular) y otras más complejas (cardiopatías, diabetes, artritis y reumatismo, cáncer y algunos tipos de enfermedades psiquiátricas) acaparan de momento el mayor interés a la hora de investigar sus bases genéticas. Pero, según Vickers, ninguna de estas instituciones benéficas ve grandes obstáculos en apoyar los objetivos del PCGH en Gran Bretaña. Esto significa que tampoco los ve el público que generosamente apoya sus investigaciones y, mucho menos, la personas más directamente afectadas y sus familiares, lo más interesados en que se descubra la causa de esas enfermedades²⁵⁶.

10.9. La diferencia entre criterios deontológicos y criterios válidos para decisiones colectivas: Vickers considera que «la respuesta de un paciente al que se le pregunta si da su consentimiento para que se utilicen sus células a efectos de investigación está mediatizada por la sorpresa que le produce tanta delicadeza ética dentro de la dureza y confusión de la rutina médica». No ve mucha diferencia en que

²⁵⁵ *Ibid.*, pp. 90-91.

²⁵⁶ *Ibid.*

un paciente sea llevado por los pasillos de un hospital en cama de ruedas y en que sus células, su ADN o lo que sea entre en el laboratorio. Esto le lleva a preguntarse qué significa en este contexto la *esfera privada*, la *confidencialidad* y el *consentimiento informado*.

En principio, considera que existe una gran diferencia entre orientar a la profesión médica para tratar a los individuos con cierta sensibilidad, con conocimiento de la complejidad de las cuestiones y, por otra parte, tomar decisiones en nombre de todos los individuos. Ante el problema, afirma que no tiene ánimo de imponer sus propias preferencias a los demás pero tampoco de que los demás le dicten lo que es «correcto» para él. El objetivo ideal de cualquier encuentro sobre bioética sería decantarse por la formulación de los problemas pero, sobre todo, de las soluciones, de forma que se busquen realmente procedimientos adecuados para ponerlas en práctica. Le preocupaba seriamente el fracaso del debate en una etapa en la que no se han planteado más que objeciones, y que esto suceda cada vez que se trate el tema. Estas situaciones facilitan

«que los gobiernos elijan la opción fácil, que es frenar la investigación, no porque los problemas finales sean insolubles, sino simplemente porque el ruido generado por el debate ético parezca más importante) en términos electorales) que los beneficios que pueden obtenerse a la larga en el futuro.»²⁵⁷

11. Aspectos científicos y éticos del PGH en Italia

Italia ha optado por potenciar centros y equipos ya existentes, incrementar la colaboración internacional y concentrando su trabajo en una región genómica específica: la porción terminal del brazo largo del cromosoma X, Xq24-qter. Al hilo del proyecto se está potenciando la técnica de microscopía de efecto túnel. En relación con aspectos éticos del PGH, el comité de expertos más importante a escala nacional no ve inconvenientes serios para la terapia génica en células somáticas, pero desaprueba la de células germinales. Asimismo, espera de una regulación legal eficaz el control de eventuales riesgos de discriminación contra portadores de rasgos anormales.

11.1. Origen y financiación: El proyecto italiano se inició en 1987, financiado por el Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), la institución científica más importante de Italia. Su principal coordinador y consejero científico fue el nobel Renato Dulbecco)presidente del Instituto Salk), propuesto de alguna manera para garantizar su participación y colaboración a escala internacional.

²⁵⁷ *Ibid.*, p. 92.

Durante sus tres primeros años recibió 1,7 millones de dólares por año, cantidad que sería sometida a revisión en cada ejercicio. Actualmente, el PGH italiano está incluido en un proyecto más amplio sobre biología molecular. En su primera etapa (1991-1995) ha recibido una asignación anual cercana a los 2 millones de dólares. Aunque estas cifras no incluyen los sueldos de los investigadores, su magnitud es similar a la de otras iniciativas europeas, si bien queda muy lejos del programa estadounidense.

11.2. Orientación científica y desarrollo inicial: Se optó por concentrar esfuerzos en una sola región específica, la porción terminal del brazo largo del cromosoma X. En lugar de construir un nuevo centro de estudios sobre el genoma se optó por potenciar centros ya existentes que estudiaban la genética de ese cromosoma o proyectaban desarrollar técnicas avanzadas de cartografía y secuenciación, imprescindibles para llevar adelante el proyecto.

En la fase inicial (1987-1991) las investigaciones y colaboraciones internacionales se han centrado en cartografía y manipulación tanto de vectores tradicionales como vectores YAC, en técnicas de hibridación *in situ*, mapas STS del Xq24-qter, microscopía electrónica de efecto túnel, análisis de secuencias por ordenador y algunos aspectos éticos. La mayoría de estos resultados han sido publicados en revistas de prestigio internacional, puesto que aglutinan el trabajo de científicos italianos en colaboración con expertos de diversos países.

Investigadores italianos en colaboración con la Washington University en St. Louis construyeron una biblioteca de YAC sobre la región cromosómica Xq24-qter. También se han construido bibliotecas convencionales de fagos y cósmidos, muy útiles para producir los clones necesarios para el análisis de enlaces y la realización de mapas físicos. El cartografiado de bandas cromosómicas de algunos clones permite investigar su relación con ciertas enfermedades genéticas. La técnica más utilizada para el cartografiado de los YAC y otros clones ha sido la hibridación *in situ* con sondas no radiactivas.

11.3. Objetivos a corto y medio plazo: A medio plazo, se pretende construir un mapa genético de STS del Xq24-qter, secuenciando primero pequeños fragmentos del mapa genético de ADN de esta región para establecer después su ordenamiento a lo largo del cromosoma. Se ha prestado una atención especial a los fragmentos próximos a las llamadas «islas CpG». Así, se obtuvieron clones que contienen lugares Eag 1, secuenciados después de forma automatizada para conseguir un mapa STS que, por haber sido derivado del mapa genético basado en las islas CpG, tiene la ventaja de estar muy vinculado a los genes²⁵⁸.

²⁵⁸ Cf. Paolo VEZZONI, «Aspectos científicos y éticos del PGH en Italia», FUNDACIÓN BBV (ed.), *Proyecto Genoma Humano: Ética*, Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 95-97.

Mediante técnicas de microscopía de efecto túnel, el proyecto italiano incluye investigaciones para hallar nuevas soluciones al análisis y secuenciación del genoma. El objetivo es obtener una representación visual directa de la doble hélice de ADN, con vistas a determinar en un futuro, con este procedimiento, las secuencias. De cumplirse las expectativas aumentaría considerablemente la velocidad de secuenciación de fragmentos amplios del genoma humano.

11.4. El debate sobre sus implicaciones éticas: La justificación del proyecto se basa, como es habitual, en las mejoras que supondría para los métodos de diagnóstico la identificación de todos los genes que componen el genoma humano y, eventualmente, la aproximación a una serie de tratamientos eficaces para muchas enfermedades genéticas. Dos aspectos han sido objeto de especial atención:

1º. La terapia génica: Un amplio panel de expertos en ciencia, política y en ética, así como teólogos católicos, han coincidido en reconocer la licitud de la genoterapia en células somáticas, que no parece diferir gran cosa de otras intervenciones terapéuticas como los trasplantes de médula ósea. Pero no consideraban aceptable la genoterapia en líneas germinales, porque los beneficios potenciales se contrarrestan con la posibilidad de dañar al embrión (especialmente por mutagénesis insertivas, observadas con cierta frecuencia en los modelos transgénicos de ratón). Y, por otra parte, existe el temor de que estas técnicas puedan ser utilizadas para alterar el genoma humano.

2º. La divulgación de la información en contexto laboral y en relación con la contratación de seguros: En Italia, a diferencia de lo que sucede en EE.UU., la sanidad está financiada por el Gobierno y nadie puede ser excluido de la atención sanitaria a causa de un diagnóstico genético. No obstante, se tiene en cuenta la posibilidad de que datos o resultados obtenidos con las nuevas técnicas genéticas puedan ser utilizados con fines discriminatorios, tanto en el empleo como por parte de las aseguradoras, perjudicando a personas portadoras de rasgos anormales de manifestación tardía (enfermedad de Huntington, por ejemplo). Pero Vezzoni cree que dicha información no diferirá mucho de la que puede obtenerse por métodos convencionales (por ejemplo, los ensayos que pronostican la predisposición a la diabetes). Por consiguiente, el PGH no daría lugar a situaciones cualitativamente nuevas al respecto, que podrían ser perfectamente regulables mediante leyes. El secreto profesional debería ser una exigencia tajante. Pero Vezzoni cree que los riesgos observados en contexto estadounidense irán desapareciendo progresivamente,

porque opina que la obtención de cobertura social será cada vez menos un asunto individual, dado que será el Estado el que financie tales servicios²⁵⁹.

En definitiva, el PGH parece estar bien consolidado en Italia, a una escala modesta si lo comparamos con el PGH en EE.UU., pero con una envergadura similar a la de otros países europeos. Frente a la construcción de grandes centros para el estudio del genoma se ha optado por potenciar los pequeños grupos ya existentes, concentrando los esfuerzos en regiones muy precisas del genoma humano. Se considera el interés del PGH en relación con la investigación genética básica y la aplicada. Pero sólo en parte la financiación aportada está siendo dinero nuevo, dirigido específicamente al proyecto²⁶⁰.

12. El enfoque ruso del Programa Genoma Humano

12.1. ¿Evolución en los criterios éticos de la sociedad rusa? Hasta finales de los 80, la reflexión ética desarrollada en la URSS estuvo impregnada de marxismo ortodoxo y tenía un fuerte componente político, abiertamente utilitarista. Su excesiva dependencia de consignas política se manifestaba en la vinculación de toda norma y código moral a factores socio-históricos que necesariamente le conferían un carácter de clase y políticamente interesado. En este contexto, las valoraciones no se hacían después de analizar situaciones y confrontarlas con las diversas concepciones sobre el bien y el mal, beneficio y daño. Los políticos impusieron como único criterio válido *la obtención del mayor beneficio para la revolución y la dictadura del proletariado*, en la versión oficial.

La actitud dictatorial de los líderes políticos originó una complicada situación en el mundo de la ciencia, especialmente en el campo de la genética, bajo el dominio de Lysenko y sus ideas agrobiológicas. Desde comienzos de los 90, Bayev²⁶¹ cree que la situación ha cambiado radicalmente: la oligarquía residual tiene poco éxito en sus intentos de divulgar las ventajas de sus normas éticas y la sociedad se rige cada vez más por un código moral preconizado por intelectuales rusos en el pasado y en el presente, más acorde con la tradición histórica rusa. Los contenidos del nuevo código moral están mucho menos determinados por la ideología política y parecen más

²⁵⁹ En 1991 Vezzoni no parecía tener muy en cuenta el hecho de que los grandes sistemas de sanidad pública iban entrando en una crisis progresiva que hacía insostenible su nivel de prestaciones en un contexto como el europeo, caracterizado por el aumento generalizado del desempleo y la rápida disminución del número de cotizantes a la Seguridad Social. Esta situación se ha agravado en los últimos meses, hasta el punto de haber tenido que escuchar propuestas ministeriales invitando, inequívocamente, a contratar planes de pensiones y otras coberturas sociales con entidades privadas.

²⁶⁰ VEZZONI, o.c., p. 98.

²⁶¹ Cf. Alexander BAYEV, «Política en relación con el Programa del Genoma Humano. Visión desde la URSS», FUNDACIÓN BBV (ed.), *Proyecto Genoma Humano: Ética*, Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 99-104.

centrados en principios éticos y normas morales de carácter universal. Desde este nuevo contexto, donde las reformas políticas y económicas (*perestroika*) han modificado profundamente la forma habitual de pensar y razonar éticamente, se estudian ahora los problemas relacionados con el genoma humano.

12.2. Prioridades en la investigación del genoma humano: Hasta 1989 la URSS no tuvo ningún programa completo de investigación del genoma humano. Los programas iniciados en la CEI se orientan primordialmente hacia su cartografiado y secuenciación. Se da por supuesto que el análisis del genoma humano debe tener objetivos más amplios y que su realización arrojará mucha luz sobre la arquitectura del genoma y otros muchos secretos de la naturaleza.

En 1991 los esfuerzos se centran en la decodificación funcional, uno de los objetivos más importantes (y complicados) en los programas de estudio sobre el genoma humano. Se trata de aprender a «leer» los textos estructurales del genoma humano en términos de funciones, pasando así de la sintaxis del genoma a su semántica. Pero esta tarea se ve simplificada a medida que se dispone de mayor información estructural. Conocimiento estructural y funcional son imprescindibles para hacer realidad los beneficios científicos y sociales del PGH, en tres órdenes diferenciables:

- *Caracterización del hombre como especie (secuenciación):* En una primera etapa, el objetivo es disponer de un simple modelo estándar del genoma humano basado en el conocimiento de la secuencia de símbolos químicos (estén o no descodificados). El modelo no representará las características de ningún individuo particular, puesto que el material utilizado procede de fuentes muy diversas y el análisis lo realizan muchos científicos en un esfuerzo de colaboración internacional. A pesar de que habrá numerosos errores analíticos, la secuencia obtenida al cabo de los 10 ó 15 años previstos podrá servir como patrón del genoma humano en el futuro válido para caracterizar al hombre como especie (*homo sapiens*).

- *Caracterización del hombre como individuo:* Las diferencias individuales entre los genomas humanos son relativamente pequeñas en su composición: un 0,1%, o sea, 3×10^6 pb, en el caso de dos individuos no emparentados. Pero estas diferencias se intensifican a causa de otras diferencias secuenciales más importantes, debidas a reajustes, inserciones, deleciones, etc. La caracterización como individuo (*homo individualis*) requiere uno o varios métodos especiales, algo parecido a las huellas dactilares, para describir los rasgos más importantes de un genoma individual.

- *Caracterización de individuos reales:* Finalmente, una comprensión del genoma humano enriquecida con los conceptos funcionales hará posible la caracterización de

seres humanos reales, con todas sus propiedades biológicas individuales, y sometidos a la influencia de su entorno social (*homo civilis*)²⁶².

12.3. Implicaciones sociales: Es en esta última etapa cuando las ideas científicas acerca del genoma humano pueden influir en el destino personal de un ser humano y exigen de los responsables de política social una especial atención. Aquí es donde surge toda una diversidad de situaciones posibles.

1º. *Efectos sobre la sociedad como tal:* Para estudiarlos, Bayev considera poco útiles los planteamientos en profundidad sobre los conceptos de bien y mal; cree más fácil adoptar una perspectiva utilitarista y emplear los criterios de bienestar y de beneficio públicos. Formula con claridad los riesgos:

«Una de las posibles consecuencias de la descodificación del genoma humano podría estar en relación con una nueva explosión de las ideas eugenésicas, presumiblemente semejantes a las que ya se propusieron en el pasado. No hay duda de que los abogados de la eugenesia tratarán de tomar las secuencias de nucleótidos como criterios objetivos para proclamar la superioridad o la inferioridad de algunos individuos, grupos o razas. El llamamiento de la Alemania nazi a la higiene racial, basado en la presunta superioridad de la raza nórdica, tenía un fondo fundamentalmente místico. Los partidarios de la eugenesia mantenían que los factores genéticos ejercen una influencia absoluta sobre el desarrollo mental, sobre el estatuto moral, la criminalidad y la toxicomanía.»²⁶³

Cuando se disponga de un modelo o patrón del genoma humano y sea factible la posibilidad de caracterizar genomas individuales e interpretarlos en términos funcionales, será difícil evitar que alguien utilice esa información para extraer conclusiones de carácter eugenésico. Bayev teme una nueva explosión de ideas eugenésicas y que se repitan hoy los mismos errores del pasado. Considera este resurgir tanto más probable cuanto que la supervivencia de la humanidad es hoy un problema real, y por tanto la eugenesia puede ser más útil en la lucha por la existencia que para fines ideológicos.

2º. *Importancia y coste social de las enfermedades hereditarias:* El cartografiado y la secuenciación del genoma pueden producir cambios radicales en el campo de la patología humana. Bayev recuerda que algunas enfermedades hereditarias privan a

²⁶² *Ibid.*

²⁶³ *Ibid.*, p. 104.

muchos seres humanos de capacidades tan importantes para nuestra especie como el intelecto, la capacidad de trabajar y de gozar de la vida. Y afirma que

«soportar la existencia de estos seres por motivos piadosos supone una enorme carga financiera para la sociedad. Para las familias, el nacimiento de uno de estos niños es una auténtica e irremediable tragedia. Pero incluso las manifestaciones más leves de las patologías hereditarias son a menudo difíciles de curar, hacen del paciente un ser físicamente disminuido y, en las etapas finales de la patología, crean una sensación de condena. Podemos tener la esperanza de que el programa de estudios del genoma humano nos permitirá comprender la patogénesis de las enfermedades hereditarias, perfeccionar su diagnóstico, prevenirlas y curarlas, contribuyendo así al mayor beneficio de la sociedad»²⁶⁴.

La importancia del PGH en relación con las enfermedades hereditarias se comprende mejor si tenemos en cuenta que los problemas genéticos se agudizan cada vez más, a medida que crece el deterioro y la contaminación del medio ambiente y aumenta la densidad industrial y de población.

3º. *PGH y «destino» personal*: Bayev sitúa en la lógica investigadora del PGH, a medio o largo plazo, el paso del modelo genómico estándar a estudios de genomas individuales que permitan elaborar un «retrato genético» individual. Con el nivel de conocimientos alcanzado apenas podemos conjeturar en qué consistirá y con qué exactitud describirá el original. Pero a medida que pueda proporcionar información sobre un número significativo de características genéticas

«este retrato podrá alertarnos contra posibles enfermedades, indicar la presencia de genes mutantes que amenacen con producir enfermedades hereditarias en los descendientes, o de otros que sean portadores de predisposición a enfermedades físicas o psicopatológicas. Además, se podrán apreciar en el retrato datos que definan, no ya características patológicas, sino peculiaridades tales como la conducta del individuo, sus emociones, inclinaciones, potencia intelectual, etc»²⁶⁵.

Nótese el sesgo determinista en la interpretación que Bayev propone como más coherente con la lógica interna del programa ruso de estudios sobre el genoma humano. Está firmemente convencido de que antes o después tendremos datos que

²⁶⁴ *Ibid.*, pp. 104-105.

²⁶⁵ *Ibid.*, p. 105.

definan peculiaridades conductuales, emocionales e intelectuales del mismo tipo que los eugenistas y otros investigadores en genética de la conducta humana intentaron asociar con el genotipo individual.

4º. *Ámbitos de posible conflicto social*: El conocimiento de los datos relacionados con características íntimas de un individuo puede ser utilizado abusivamente en contra de sus intereses en terrenos como el de los seguros sociales, el trabajo, el matrimonio y las relaciones familiares, las transmisiones de patrimonio (herencias) y en otras circunstancias e instituciones sociales en las que tengan importancia las condiciones físicas, intelectuales y espirituales del individuo. Bayev matiza que si bien los pronósticos genéticos tienen sólo un carácter probabilístico, no obstante podrían ser utilizados con fines delictivos, para suprimir o explotar a ciertas personas. En cualquier caso, no cree que conocer el futuro de un individuo resulte siempre beneficioso, y en este sentido define la posición de los investigadores rusos:

«Por tanto, el retrato genético de una persona debe ser considerado como de su propiedad exclusiva y confidencial. La actitud de los científicos soviéticos hacia el programa de estudios sobre el genoma humano se rige por normas humanísticas ético-morales, que conceden prioridad absoluta a los derechos humanos y al bien común. Dichas normas se incorporarán a las leyes de este país, tras un debate público y abierto»²⁶⁶.

Queda por ver en qué medida esta declaración de intenciones adquiere cuerpo en la práctica.

13. ¿Enfoque europeo vs. enfoque norteamericano?

Si bien tanto en Europa como en EE.UU. las relaciones entre ética y ciencia están siendo objeto de un amplio debate, son de sobra conocidas las diferencias entre la perspectiva continental y la americana. En relación con el PGH, parece incuestionable que fueron científicos y profesionales muy ligados a las disciplinas biológicas los primeros en advertir los riesgos asociados a las nuevas investigaciones y de suscitar la necesaria reflexión interdisciplinar sobre los mismos, antes de que ciertas aplicaciones de estas tecnologías se generalizaran. En territorio continental y con cierto retraso, parece que el protagonismo no ha correspondido tanto a científicos (aunque algunos, y muy notables, hay) como a pensadores vinculados a las ciencias humanas. Sea como fuere, en el contexto estadounidense parece obvio que a los

²⁶⁶ *Ibid.*, p. 106.

científicos se les considera tan capaces como los demás expertos de discutir estos asuntos. En Europa, sin embargo, todos admiten que deben intervenir en el debate sobre una cuestión que les concierne; pero muchos temen que sean muy poco neutrales a la hora de discutir los derroteros de sus respectivas áreas de conocimiento, en rápida expansión²⁶⁷.

Seguramente, los pensadores europeos se han manifestado en una línea más crítica respecto al desarrollo científico-tecnológico que los norteamericanos. Pero esto no les ha hecho más sensibles que sus colegas ante las implicaciones científicas, sociales, éticas y legales de iniciativas como el PGH (al menos, no en la firmeza y rapidez para poner en marcha foros de debate científico, académico y social sobre el asunto). Otra cosa es que, con retraso, los europeos acostumbren a tratar estas cuestiones con más detenimiento y profundidad.

14. Conclusiones

1.^a. El PGH se puso en marcha cuando se vislumbró su viabilidad técnica, teniendo en cuenta no tanto sus implicaciones sociales potenciales como la eventual utilidad médica de sus resultados y, sobre todo, el impresionante desarrollo tecnológico, rentable por sí mismo, que supondría la creación de toda la infraestructura científica y organizativa para llevarlo a cabo²⁶⁸. Toda la industria auxiliar de apoyo a la investigación biomédica estaba movilizada con bastante antelación. Ya en 1988 era evidente el adelanto de la industria japonesa frente a la estadounidense en el desarrollo de secuenciadores automáticos y de otros robots de laboratorio²⁶⁹. También la francesa estaba invirtiendo muy selectivamente sus recursos, en el contexto de un rigurosísimo programa de cartografía genética que llevó al primer mapa físico de resolución media²⁷⁰.

2.^a. Los titubeos en la fase inicial del PGH eran perfectamente comprensibles y, seguramente, inevitables. El problema es que las alternativas metodológicas

²⁶⁷ Cf. J.F. GIRARD, *o.c.* (nota 234), p. 68. Estas eran las impresiones del Ministro de la Sanidad Pública francesa en 1991.

²⁶⁸ Cf. HOOD, *o.c.*, p. 136.

²⁶⁹ Cf. EDITORIAL, «El hombre en busca de su genoma: delirios de grandeza». *Mundo Científico*, nº 81, Junio 1988: 653.

²⁷⁰ Una confirmación de esta tesis requeriría una investigación más sólida en sociología de la ciencia y en datos de producción tecnológica y solicitudes de patentes de las industrias implicadas, lo cual se aleja bastante de mis intereses «filosóficos» en el asunto. Pero algo puede inferirse en esta línea del libro de Daniel COHEN, *Los genes de la esperanza. En busca del genoma humano*, Seix Barral, Barcelona, 1994.

cambian/cambiaban cada seis meses, y no resulta fácil elegir las más correctas²⁷¹. Un ritmo tan vertiginoso resta vigor a los intentos de fijar una tecnología particular, pero también despierta la ilusión de que una tecnología de orden y eficacia superior está a la vuelta de la esquina. La clave para dar el paso de las propuestas al programa establecido estuvo en los recursos que rápidamente liberó el sistema norteamericano. Pero fueron decisivos los apoyos de algunos premios Nobel como R. Dulbecco, W. Gilbert y J. Watson, este último con peso específico en el Congreso para convencer a los políticos de los incalculables beneficios científicos, económicos y tecnológicos que la empresa reportaría. El objetivo inicialmente propuesto era la secuenciación pura y dura de los 3.000 millones de pb que constituyen el genoma humano.

3.^a. Los objetivos del PGH no estuvieron claros, en absoluto, desde el principio. Los investigadores norteamericanos contribuyeron con su intuición y entusiasmo, pero muchas aportaciones decisivas para la racionalización y acotamiento de sus objetivos fueron hechas por expertos y profesionales de otros países. En opinión de Baltimore, la intervención del NRC resultó crucial porque situó la aventura en la perspectiva correcta. Frente a la euforia inicial, el NRC reconoció que había problemas científicos y de organización por resolver. Diseñó un plan de ataque mucho más racional, y destacó la conveniencia de secuenciar también genomas de otras especies, además de la humana. Atribuía un gran valor a la secuenciación completa del genoma humano; sin embargo, su utilidad sería relativa a menos que fuesen conocidas las secuencias de otros genomas para establecer comparaciones. Watson respaldó completamente esta ampliación de objetivos en el PGH, a su juicio una de las contribuciones más importantes.

4.^a. Muchos coinciden en destacar que la mayor aportación del PGH será al campo de la genética médica²⁷². Hasta ahora se habían empleado recursos de laboratorio costosísimos y grandes equipos humanos en la búsqueda de genes causantes de las enfermedades hereditarias más comunes, como la fibrosis quística. En la investigación de las enfermedades genéticas menos comunes no se podían emplear tales recursos, y el PGH ofrece la posibilidad de caracterizar y analizar todo el genoma humano de un modo mucho más coordinado y económico. Teniendo en cuenta los muchos problemas pendientes en genética clínica, el PGH puede aportar una valiosa ayuda tecnológica y asistencia en términos de diagnóstico y tratamiento a familias afectadas por enfermedades hereditarias. Asimismo, está arrojando información de gran valor sobre la estructura molecular del cuerpo y cerebro humanos,

²⁷¹ Cf. CANTOR, o.c., (nota 175), p. 104.

²⁷² Cf. C. Thomas CASKEY, «The genome Project and Clinical Medicine», en Mark A. ROTHSTEIN (ed.), *Legal and Ethical Issues Raised by the HGP*. Proceedings of the Conference Held in Houston, Texas, 7-9 March, 1991: 41-68.

y este conocimiento por sí solo resulta lo bastante interesante como para justificar el programa desde un punto de vista estrictamente científico²⁷³.

5.^a. El trabajo coordinado de miles de investigadores con estas herramientas proporcionará una enorme cantidad de información sobre el genotipo de la especie humana. *Información no significa conocimiento*; quedará todavía un enorme camino por recorrer hasta conocer las claves que permitan interpretar toda esa información. Pero se habrá dado un paso de gigante en la comprensión de los mensajes hereditarios codificados en el ADN, si se identifican los aproximadamente 100.000 genes de la especie humana (junto a los de otros organismos modelo). Esto permitirá fabricar sondas para la detección precoz de genes asociados a enfermedades humanas y de posibles mutaciones deletéreas en los mismos²⁷⁴. Con el tiempo, muchas de las terapias génicas en fase experimental pueden tener éxito en la sustitución de genes anómalos y compensar con agentes terapéuticos las deficiencias de las proteínas codificadas por tales genes; pero, hasta el momento, los resultados han sido poco satisfactorios en la mayoría de los casos²⁷⁵.

6.^a. Pero los avances más inmediatos se están produciendo en la instrumentación de laboratorio, en las tecnologías para manipulación del ADN (extracción, análisis y secuenciación) y en la automatización e informatización de las tareas de investigación más rutinarias. La bioinformática, y especialmente el diseño de bases de datos con gran capacidad de almacenamiento y de manejo sencillo, serán algunos de los terrenos más beneficiados por el proyecto. Es de suponer que todo este desarrollo tecnológico tendrá su reflejo en todas las ramas de la biomedicina.

Expertos muy directamente implicados en el PGH como Leroy Hood enfatizan con fuerza las innovaciones tecnológicas que el PGH contribuirá a desarrollar²⁷⁶. Si

²⁷³ Cf. Benno MÜLLER-HILL, «El espectro de la injusticia genética». *Mundo Científico* 143, vol. 14, 1994: 154-157.

²⁷⁴ En el caso de la *enfermedad de Alzheimer*, los últimos esfuerzos se estaban centrando precisamente en el diseño de sondas genéticas para la detección prenatal/posnatal de portadores, sin que exista todavía una terapia eficaz a la que el paciente portador pueda someterse como medida preventiva o paliativa.

²⁷⁵ Cf. Ronald G. CRYSTAL, «Transfer of Genes to Humans: Early Lessons and Obstacles to Success», *Science*, 270, 20 Oct. 1995: 404-410; también las observaciones del cap. 4 y cap. 6 sobre las TG.

²⁷⁶ La revolución que se ha producido en biología durante los últimos 20 años, gracias a importantes avances en la tecnología y a nuevos descubrimientos fundamentales, está empezando a cambiar lentamente la medicina. Esta revolución se acelerará a medida que vayamos entrando en el XXI, por desarrollos de mucho mayor alcance, especialmente el desciframiento completo del genoma humano y la creación de lo que algunos llaman «una enciclopedia de la vida», que dará a biólogos y médicos acceso directo por ordenador a los secretos de nuestros cromosomas. Estas expectativas, algo aterradoras por su escala y objetivos, requieren todavía para su realización más avances en bioquímica, tecnología de instrumentación y hardware/software computacional sofisticado. De tener éxito, la infraestructura para la investigación biológica resultará enriquecida, y acelerará la revolución iniciada en la práctica de la biología y de la medicina clínica. Desde este punto de vista, el PGH es la primera gran iniciativa biológica que emprende el desarrollo de tecnologías como uno de sus principales objetivos. Cf.

tenemos en cuenta que algunos de los objetivos inmediatos del PGH (como la obtención de mapas físicos de una resolución media-alta) se van haciendo realidad incluso antes de lo previsto, es de imaginar que antes o después arrojará resultados de aplicación directa en la atención sanitaria cotidiana. La información proporcionada por el PGH en las próximas décadas supondrá toda una renovación de la investigación biomédica, con especial incidencia en la prevención y diagnóstico de enfermedades comunes²⁷⁷. En definitiva, tenemos elementos suficientes para confiar en la buena orientación científica que sigue el PGH.

7.^a. Aparte de su potencial utilidad médica para la detección de enfermedades genéticas, su prevención y eventual terapia, también hay que insistir en que el PGH fue visto desde el principio, ante todo, como «un gran negocio», dado el carácter fundamental de la información que proporcionaría (enormemente útil para acelerar las investigaciones en otros muchos campos de la biomedicina) y el amplísimo abanico de desarrollos tecnológicos que requería, todos ellos susceptibles de múltiples aplicaciones en otros sectores clave de la economía y la industria: equipamiento de laboratorios, farmacología, industrias biotecnológicas, enzimología, químicas, equipos informáticos, gestión de grandes bases de datos, análisis estadístico de información y telecomunicaciones (redes telemáticas) [cf. *supra*, p. 146]. Gran parte de las enormes inversiones del NCHGR en los GESTECs se dedicaron a este último fin. La convicción fundamental que facilitó su rápida puesta en marcha y abundante respaldo público tienen que ver, sobre todo, con su «justificación económica» y «tecnológica». En palabras de L. Hood:

«Finally, the information generated by the human genome project, as well as the new technologies that emerge from this endeavor, will ensure the United States a highly competitive position in the worldwide biotechnology industry» (Hood, 1993: 138).

8.^a. La abundancia de datos y la complejidad/variedad de conocimientos necesarios convierte a todos los proyectos de secuenciación necesariamente en interdisciplinarios²⁷⁸. El PGH, tras su progresiva diversificación de objetivos e integración reciente de múltiples miniproyectos, está siendo un verdadero «aglutinador» de conocimientos, una excelente oportunidad para integrar las aportaciones más recientes de ramas del conocimiento absolutamente novedosas y en rápida expansión, en una estrategia que se revela claramente prometedora y fructífera en otras ramas de la

Leroy HOOD, o.c. (nota 153), pp. 136-137.

²⁷⁷ Cf. CASKEY, *ibid.*

²⁷⁸ *ibid.*

ciencia: construcción de objetos biológicos artificiales mediante programas de simulación y diseño estructural de genes y proteínas) a la experimentación *in vivo* e *in vitro*, se añade ahora la experimentación *in silico*), investigación en inteligencia artificial) para reconocimiento de formas moleculares y aprendizaje/interpretación de los «textos» obtenidos tras la secuenciación), combinatoria, algorítmica, tratamiento de la señal, bases de datos, estudio de relaciones entre objetos, teoría de grafos y en la utilización de redes neuromiméticas²⁷⁹.

9.^a. El objetivo inicial del PGH) secuenciar todo el ADN humano, en bruto, incluido el enorme porcentaje de ADN no codificante) parecía a muchos una pretensión absolutamente disparatada. Otros opinan, sin embargo, que esta tarea hubiese obligado, desde su inicio, a potenciar enormemente la integración de los conocimientos aportados por los análisis matemático y físico de las secuencias, puesto que *la mera obtención presupone ya notables conocimientos biológicos para no terminar en una mera acumulación de datos inconexos e ininterpretables*²⁸⁰. Y es obvio que esos conocimientos biológicos previos sólo hubieran podido obtenerse a partir de secuencias codificantes.

10.^a. Muchas de las implicaciones *científicas* del PGH están por descubrir. El estudio detallado del genoma humano y de otros organismos modelo puede arrojar resultados inesperados, dentro de los conocimientos actuales sobre el genoma²⁸¹. La confluencia de resultados obtenidos simultáneamente en las diferentes áreas implicadas suscitará, seguramente, iniciativas de investigación novedosas. Algunas sorpresas se están produciendo con antelación, si bien estos resultados deben considerarse provisionales²⁸². La investigación reciente está obligando a revisar ideas muy arraigadas entre los investigadores en biomedicina. La reciente secuenciación de los genomas completos de *H. influenzae* y *Mycoplasma genitalium* está permitiendo estudios sobre la dotación genética mínima para que un organismo independiente sobreviva, entre otros muchos aspectos. La comparaciones entre los genes de estos dos organismos y los existentes en las bases de datos ha proporcionado también datos reveladores sobre nuevos genes y sus funciones²⁸³.

²⁷⁹ *Ibid.*, p. 147.

²⁸⁰ Cf. A. DANCHIN, o.c. (nota 188), pp. 376-386.

²⁸¹ Cf. HOOD, o.c, p. 137.

²⁸² *Ibid.*, p. 148.

²⁸³ Cf. GOUFFEAU, A., «Life With 482 Genes», *Science*, 270, 20 Oct. 1995: 445-446; FRASER, Claire M., J. Craig VENTER *et al.*, «The Minimal Gene Complement of *Mycoplasma genitalium*», *Science*, 270, 20 Oct. 1995: 397-403.

11.^a. Los episodios producidos como consecuencia de la recepción del PGH en Alemania muestran que ésta y otras iniciativas asociadas a riesgos eventuales pueden servir de pretexto para actuaciones sociales no precisamente interesadas en discernir la viabilidad y legitimidad de sus aplicaciones, sino en promover visiones particulares del mundo y de la sociedad recurriendo, si es preciso, a la agitación y al boicot²⁸⁴. Pero las protestas de estos grupos plantean, por otra parte, hasta qué punto la bioética nace «domesticada», como una especie de reflexión «bisagra» para abrir la puerta a su irrupción social masiva o como una pulidora de «aristas», como un trámite de maquillaje sutilmente instrumentalizado por laboratorios, industrias, gobiernos e instituciones que, de todos modos, antes o después, llevarían adelante sus investigaciones.

12.^a. Es muy probable, como afirma Sass, que tecnologías hoy de uso rutinario no habrían sido implantadas si desde el comienzo hubieran sido evaluadas bajo la hipótesis de su peor aplicación posible. La electricidad, dados sus riesgos potenciales de electrocución, incendio por cortocircuito o tortura eléctrica, jamás habría sido aceptada desde este enfoque. Pero lo cierto es que en las etapas inmediatas a la introducción masiva de nuevas tecnologías de gran impacto social no se crearon, por diversas razones, las condiciones para un debate social amplio sobre su conveniencia y aceptabilidad. De haber sucedido esto, seguramente los representantes de sectores sociales bien informados respecto a las ventajas e inconvenientes de la energía nuclear y sus eventuales aplicaciones tecnológicas hubieran puesto muchos obstáculos a su introducción. Esto significa que, por su alcance y características, el PGH no puede ser evaluado poniendo como ejemplo la introducción de nuevas tecnologías hoy muy arraigadas, cuyas condiciones de aceptación social fueron nulas o muy deficientes y, en algunos casos, cuando se carecía de estructuras democráticas y participativas que hoy consideramos fundamentales (cf. p. 168).

13.^a. En el debate sobre las solicitudes de patentes de genes/ADNc, la postura inicialmente favorable de importantes instituciones estadounidenses y la postura contraria de otros países como el Reino Unido, Francia e Italia, seguramente tuvo mucho que ver con la enorme ventaja inicial de EE.UU. frente al resto de sus posibles competidores (Japón e Inglaterra) en la disponibilidad de un alto número de genes parcial o completamente secuenciados en sus bases de datos.

14.^a. En el Reino Unido, al menos, es evidente que su participación en el PGH no hubiese sido importante sin las perspectivas a corto y medio plazo de una rentabilización industrial de la inversión y los conocimientos obtenidos. Esto y el

²⁸⁴ Este ambiente social de rechazo contra todo lo que “huela” a biotecnología ha provocado la huida de importantes inversiones de la industria biotecnológica alemana a países como Inglaterra, con una infraestructura tecnológica similar pero mejor ambiente social. Cf. S. LEHRMAN, «Industry slow to invest in German Biotech ...but seeks 'practical' gene therapy deals», *Nature*, 378, 2 Nov. 1995: 6-7.

pragmatismo de los criterios inicialmente aplicados para estudiar la oportunidad de un PGH inglés induce a pensar que esta iniciativa hubiese prosperado de todos modos simplemente bajo la perspectiva de unos beneficios económicos importantes, por más dificultades éticas que se plantearan (cf. p. 172). Presentaciones oficiales del PGH británico tan simplificadas como la de Vickers sugieren que o bien la opinión pública inglesa desconoce por completo las implicaciones del PGH,) cosa poco probable, dada la cobertura que han dado prensa y semanarios de gran difusión al asunto- o que han fallado de manera incomprensible los mecanismos de divulgación científica y la sensibilidad para captar el foco de nuevos conflictos sociales derivados de la implantación de nuevas tecnologías. Si no es así, sólo cabe pensar que Vickers no ha reflejado bien el debate sobre el PGH en Inglaterra y pudo estar interesado en minimizar las reacciones de diversos sectores sociales y culturales ingleses ante el PGH (cf. p. 172). [Nota: Meses después de redactar este apartado tuve acceso a algunas noticias que indican que Vickers hizo una presentación correcta de la situación en su país y que los responsables del PGH británico han percibido con bastante retraso la importancia de las implicaciones del PGH, lo que les ha llevado a adoptar una serie de medidas urgentes y ha provocado un encendido debate social y político.²⁸⁵]

15.^a. Parece que no es exclusivo de la sociedad anglosajona el recurso a criterios utilitaristas como único punto de partida para evaluar los efectos sociales del PGH. Bayev sostiene que en la sociedad rusa se ha desarrollado un modelo de reflexión ética basado en las aportaciones de sus filósofos y pensadores tradicionales, centrado en principios universales y libre de la servidumbre a las directrices políticas del modelo anterior. Pero al mismo tiempo entiende que ese cambio de enfoque hacia planteamientos éticamente más universales va en la línea del enfoque utilitarista de los problemas (cf. p. 180). Bayev sugiere un elemento novedoso para el debate: considerar el poder de la información genómica en un contexto de amenazas claras a la supervivencia de toda la humanidad y, en particular, de los grupos más desfavorecidos. Un contexto de escasez de recursos y serias dificultades para acceder al trabajo, a la vivienda y a servicios imprescindibles, hace mucho más pertinentes las ideas eugenésicas que cuando se difundían con fines exclusivamente ideológicos (cf. p. 180). En la concepción rusa del PGH está presente la preocupación por distanciarse de los residuos lysenkoístas y de las interpretaciones y aplicaciones agrobiológicas de la genética humana. Pero en el modo de entender las implicaciones del PGH y la aplicación de los conocimientos derivados al análisis de genomas individuales, cuando esto sea posible, el representante del programa ruso en la reunión de Valencia (1991) se expresó en términos inequívocamente «deterministas», en lo que a la relación entre genotipo y conducta individual se refiere (cf. p. 181). Por último, una interesante

²⁸⁵ Cf. DICKSON, D., «UK to set up advisory panel on genetic data» *Nature*, 375, 29 June 1995: 714; «UK Parliamentary panel calls for human genetic authority», *Nature*, 376, 20 July 1995: 202.

observación de Bayev pone de manifiesto que el conocimiento de datos sobre características íntimas de un individuo puede ser utilizado abusivamente en contra de sus intereses en cualquier contexto donde sean importantes sus condiciones físicas, intelectuales y espirituales (por ejemplo, el de los seguros sociales, el trabajo, el matrimonio, las relaciones familiares y las transmisiones de patrimonio) herencias)). Aunque los pronósticos genéticos tengan sólo un carácter probabilístico, no obstante podrían ser utilizados con fines delictivos, para explotar o suprimir a ciertas personas, en función de si tienen o no determinadas características (cf. p. 182).





Capítulo IV

CAPÍTULO IV

IMPLICACIONES CIENTÍFICAS DEL PROYECTO GENOMA HUMANO

RESUMEN: Este apartado está dedicado a analizar el impacto de la tecnología y la información proporcionada por el PGH en la práctica habitual de la medicina y de la biología durante los próximos años, destacando las innovaciones que supondrá la difusión de las técnicas de diagnóstico mediante análisis del ADN y las múltiples vías de trabajo interdisciplinar en las que estarán implicados biólogos moleculares, bioquímicos, médicos, expertos en computación, ingenieros de instrumentación para investigación biológica, etc. De las posibilidades abiertas en el terreno científico y en la práctica común de la biomedicina en las próximas décadas dependerán estrechamente las reflexiones posteriores sobre las implicaciones sociales, éticas y filosóficas del PGH.

I. IMPLICACIONES DEL PGH PARA LA MEDICINA DE LOS PRÓXIMOS AÑOS

1. Optimismo en las expectativas iniciales sobre los resultados del PGH

Los rápidos avances en las tecnologías del ADN descritos en el capítulo segundo han proporcionado una serie de herramientas tan poderosas para estudiar eventos biológicos que prometen un cambio drástico en la práctica habitual de la medicina. Muy pocos imaginaban, hace apenas 20 años, que médicos y biólogos podrían examinar hoy cualquier organismo a los niveles que pueden hacerlo, desde sus células individuales hasta el ADN nuclear y los patrones de expresión genética.

Desde sus inicios, la tecnología del ADN se aplicó inmediatamente al estudio de los mecanismos de la enfermedad y a la producción de nuevos medicamentos. Hoy permite diagnosticar trastornos heredados como la anemia falciforme o enfermedades genéticas adquiridas como el cáncer y múltiples neoplasias. Sin ella, sería mucho más difícil y costoso obtener agentes terapéuticos como la insulina²⁸⁶.

Los centros avanzados aplican hoy rutinariamente la tecnología del ADN en áreas como la cirugía (trasplantes), la medicina (detección y terapias contra el cáncer), pediatría (diagnósticos genéticos) y obstetricia/ginecología (diagnóstico prenatal). No obstante, la práctica médica general se ha beneficiado muy poco de estos métodos basados en el ADN, disponibles con frecuencia sólo en los centros académicos. Para esta inevitable transferencia de tecnología, los médicos generales necesitarán un

²⁸⁶ Cf. C.T. CASKEY, «DNA-Based Medicine: Prevention and Therapy», en D.J. KEVLES y L. HOOD, *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Cambridge-London, Harvard University Press, 1993: 111-135. Tras el desarrollo de la tecnología del ADN recombinante, se aceleró la cartografía y localización de genes responsables de enfermedades hereditarias, el diseño de fármacos mediante ingeniería genética, el aislamiento de oncogenes, los procedimientos de genética inversa, la obtención de vacunas recombinantes y el logro de la expresión prolongada de genes insertados en células somáticas (p. 113).

drástico reciclaje y entrenamiento en genética y biotecnología. Pero también los destinatarios de la atención médica deberían ser conscientes de las nuevas direcciones en medicina que los métodos biológicos moleculares hacen posible, y de los nuevos problemas que la gestión médica seguramente tendrá que afrontar en el futuro próximo²⁸⁷.

Tanto defensores del PGH en EE.UU., Japón, Francia, Reino Unido, CEI, Italia, etc., como otros muchos investigadores de prestigio no directamente implicados en él, están convencidos de que finalmente se identificarán la mayoría de los 50.000-100.000 genes humanos con alguna función importante, aunque la búsqueda se prolongue algunos años después de finalizar el proyecto²⁸⁸. La magnitud del objetivo obligó a establecer alianzas en cooperación e investigación interactiva sin precedentes en biología y medicina. Pero a diferencia de otros grandes proyectos en física y en química de resultados científicos más inciertos, el PGH es considerado por muchos una iniciativa inherentemente productiva para la comprensión de la biología humana genéticamente más determinada²⁸⁹.

El desarrollo de instrumentación automatizada para examinar los polimorfismos del ADN abre la posibilidad de identificar las formas polimórficas de los genes que provocan enfermedades o predisposiciones a las mismas. La consecución de este primer objetivo permitiría el desarrollo de sondas y marcadores muy precisos para diagnosticar con antelación la mayoría de las enfermedades con un fuerte componente hereditario. En teoría, se habrá dado un gran paso para comprender en profundidad la función del gen o conjunto de genes implicados en muchos desórdenes hereditarios, en la reproducción y el desarrollo, en la respuesta inmune, en el desarrollo del SNC, en la susceptibilidad a enfermedades, en las mutaciones de línea somática o germinal, en la dinámica evolutiva, etc.

Hasta hoy se han caracterizado unos 5.000 desórdenes hereditarios, de los cuales más de 800 han sido descritos a nivel bioquímico y secuenciado el gen responsable²⁹⁰. Pero el ambicioso objetivo del PGH exigirá un enorme esfuerzo de investigación adicional que, de tener éxito, supondría acortar significativamente el lapso de tiempo transcurrido entre el desarrollo de métodos de diagnóstico y la disponibilidad de medidas preventivas o terapéuticas, por ahora excesivo. La construcción sistemática de modelos animales de enfermedades humanas, sea modificando los propios genes de los animales modelo para reproducir en ellos la enfermedad o bien insertando los

²⁸⁷ Cf. CASKEY, *ibid.*

²⁸⁸ Cf. Ch. CANTOR, «The Challenges to Technology and Informatics» y CASKEY, en KEVLES, D.J. y HOOD, L., o.c., pp. 104 y 113 resp. La descripción completa del mapa genético humano y sus secuencias completas estaba prevista para el 2005 aproximadamente.

²⁸⁹ CASKEY, o.c., pp. 113-114.

²⁹⁰ Cf. STEPHENS, J.C. *et al.*, «Mapping the Human Genome: Current Status», *Science*, 250, 1990: 237-244.

genes de la enfermedad humana en sus líneas germinales para que sustituyan a sus genes normales, será una contribución decisiva al desarrollo de la medicina.

2. Impacto del PGH en la genética clínica

2.1. Difusión de las técnicas de diagnóstico genético: Aunque en los centros de atención primaria apenas se note, la genética clínica es un área de creciente importancia en las facultades de medicina (excepto en España). Quienes han profundizado en ella no se limitan al papel de meros asesores en casos de enfermedades poco comunes. La importancia de las correlaciones y los paralelismos deducidos de los estudios de familias para comprender ciertas enfermedades convierten a la genética clínica en un poderoso medio para obtener información de gran valor clínico. Alguien ha llegado a sugerir, incluso, que «cabe la posibilidad de que las facultades de medicina lleguen a ser consideradas como facultades de genética»²⁹¹. Exageraciones aparte, lo cierto es que las técnicas de diagnóstico genético son objeto de creciente atención por su precisión, sencillez y fiabilidad allí donde se aplican.

2.2. Incidencia de las enfermedades diagnosticables más comunes: Biólogos e investigadores poco interesados en la genética molecular consideran desmesurada la importancia concedida a esta disciplina y, sobre todo, el montante global de los fondos que acapara la genética en relación con el conjunto de la investigación biomédica. Seguramente tanto el público en general como gran parte de la comunidad científica opina que las enfermedades hereditarias son raras y que «sólo unos pocos tienen el riesgo de padecerlas». Pero esto es un malentendido. A decir verdad, la mayoría de las enfermedades monogénicas son «relativamente raras» (un 2% de la patología). Lo es la corea de Huntington, aunque se mencione muy frecuentemente. Mucho más familiares son la enfermedad de Alzheimer o la fibrosis quística, la enfermedad monogénica recesiva más común. No obstante, otras enfermedades monogénicas como la hipercolesterolemia familiar son tan comunes como para que la mayoría de la gente conozca a alguien que la padece. El individuo que muere a los 40 años de un ataque al corazón es muy probablemente víctima de una hipercolesterolemia familiar.

Pero los más comunes, con diferencia, son los desórdenes *poligénicos*. Entre las metas a largo plazo del PGH figura la identificación de los diversos genes implicados, por ejemplo, en la poliposis familiar (una causa común del cáncer de colon), la esquizofrenia, la psicosis maníaco-depresiva, la hipertensión, algunas enfermedades coronarias, la diabetes y probablemente en trastornos asociados a la obesidad y el

²⁹¹ Michele D'URSO, «Impacto de los estudios del genoma humano en la genética clínica», en FUNDACIÓN BBV (ed.), *Proyecto Genoma Humano: Ética*. Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 241-247 (p. 243).

alcoholismo. No son enfermedades meramente genéticas, pero la mayoría de la población tiene con toda seguridad propensión genética a alguna de ellas²⁹². Es obvio que una información global y detallada acerca del genoma humano facilitaría los estudios orientados a la identificación de grupos de genes implicados en la etiología de alteraciones complejas. No es de extrañar, por tanto, que entre los colaboradores de los equipos que han descubierto recientemente varios genes asociados a los tipos más comunes de Alzheimer figuren destacados pioneros en cartografía genética humana, como Daninel Cohen e Ilia Chumakov, del CEPH (Francia)²⁹³.

2.3. Coste del diagnóstico genético de patología neonatal: Las principales causas de muerte entre el 20% de los lactantes que mueren en el primer año de vida se deben a defectos o malformaciones de nacimiento. Considerando la frecuencia de trastornos cromosómicos, monogénicos y poligénicos, un recién nacido tiene entre 2-5% de posibilidades de presentar uno de estos síndromes de malformación mayor. Algunas cifras apuntan a un aumento del 30% de estas alteraciones en los últimos años²⁹⁴. Cualquier centro médico de cierta envergadura tiene capacidad para atender a unos 1.000 pacientes/año de estas dolencias, dedicando los genéticos clínicos (si los hubiere) a cada paciente un tiempo medio de entre 3 y 8 horas, la mayoría de ellas en consulta. Esto significa que la genética clínica resulta todavía cara y difícil para un centro médico, por lo que seguirá siendo asunto de notable preocupación para la práctica totalidad de los sistemas sanitarios. El PGH reforzará y complicará, muy probablemente, las funciones del especialista en genética clínica: conseguir un diagnóstico preciso, aplicar el mejor tratamiento posible, controlar los problemas asociados, lograr un pronóstico fiable y determinar y debatir con los pacientes y los familiares el riesgo de recaídas y sus opciones²⁹⁵.

2.4. Importancia de los métodos tradicionales de diagnóstico: Robert Guthrie desarrolló en 1961 un método simple y barato de inhibición de metabolito capaz de detectar en recién nacidos graves errores del metabolismo susceptibles de tratamiento. Pronto fue posible prevenir con éxito el retraso mental asociado a la fenilcetonuria y a

²⁹² Cf. CANTOR, o.c., p. 105; D'URSO, o.c., p. 245.

²⁹³ Cf. SHERRINGTON, R., I. CHUMAKOV *et al.*, «Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease», *Nature*, 375, 29 June 1995: 754-760; ROGAEV, E.I., R. SHERRINGTON, I. CHUMAKOV, D. COHEN *et al.*, «Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene», *Nature*, 376, 31 Aug. 1995: 775-778.

²⁹⁴ Cf. D'URSO, *ibid.*, p. 243.

²⁹⁵ *Ibid.*, p. 243.

la galactosemia. Procedimientos similares facilitaron la prevención neonatal de muertes relacionadas con la anemia falciforme y el retraso asociado a la deficiencia tiroidea²⁹⁶.

Muchos países aplican hoy de forma rutinaria diversos tests a los recién nacidos para detectar una gran variedad de enfermedades genéticas. Se han desarrollado con éxito programas de diagnóstico orientados a la detección de enfermedades con una alta incidencia en la población. Su coste normalmente es asumible por el sistema sanitario y en muchos casos ofrecen opciones terapéuticas y apoyo informativo/educativo a los padres, en relación con las implicaciones de los resultados del diagnóstico y posibles opciones como el aborto terapéutico o tratamientos posnatales para el hijo.

2.5. Posibilidades de los métodos de diagnóstico basados en el análisis del ADN: Nadie cuestiona que las mejoras en las técnicas de identificación y análisis genético exigidas por el PGH incrementarán significativamente la capacidad de análisis y detección de enfermedades durante el embarazo, en el nacimiento y en todos los estadios de la vida adulta. De momento, la atención médica se dirige a detectar riesgos de enfermedades hereditarias en el nacimiento y en la madurez, durante la época reproductiva y normalmente antes de la concepción, en personas con riesgo de transmitir una enfermedad hereditaria. No es probable que se prolongue por mucho tiempo más el diagnóstico de recién nacidos limitado a detectar metabolitos en circulación o componentes de la sangre.

2.6. Empleo de sondas moleculares específicas: Sencillos métodos de análisis del ADN permiten ya detectar una amplia variedad de mutaciones genéticas. Pocas enfermedades escapan hoy a los proyectos de los múltiples grupos de investigadores que intentan discernir sus bases a nivel molecular. Por *diagnóstico de ADN* se entiende la «capacidad para reconocer secuencias particulares de ADN mediante complementariedad molecular entre una sonda y el ADN diana». Esta tecnología resulta especialmente adecuada para el diagnóstico de enfermedades cuyos defectos monogénicos se conocen. Las hemoglobinopatías, por ejemplo, pueden detectarse mucho mejor por análisis de ADN que por otros proteínicos. Para detectar el 50% de los casos de fenilcetonuria en los EE.UU. bastaría con buscar sólo cuatro alelos implicados. Los tests para la PKU y para las hemoglobinopatías (obligatorios en países como EE.UU. como parte del programa nacional para análisis de recién nacidos) podrían ser realizados de manera automática por una sola prueba basada en análisis del ADN, en lugar de emplear los métodos actuales, que requieren toda una variedad de destrezas y capacidades interpretativas. La precisión, sencillez de manejo

²⁹⁶ CASKEY, o.c., p. 116.

y grado de automatización alcanzado por técnicas recientes como el empleo de sondas fluorescentes para el diagnóstico molecular son realmente sorprendentes²⁹⁷.

El gran inconveniente de los métodos generales de análisis del ADN es que deben ser diseñados para detectar diferentes alelos de la enfermedad prácticamente en cada familia examinada. Para las hemoglobinopatías sería efectivo uno capaz de detectar sólo 6 alelos, ó 4 para la PKU. Pero en muchas alteraciones, algunas tan comunes como la galactosemia y la distrofia muscular de Duchenne, están implicados muchos más alelos mutantes.

Es preciso tener en cuenta el alto grado de precisión alcanzado por los métodos tradicionales de diagnóstico de recién nacidos (test de Guthrie, electroforesis de la hemoglobina y técnicas radioinmunes), hasta el punto de que los escasos errores en la detección de afectados se deben a fallos técnicos o de procedimiento. Los métodos de diagnóstico genético mediante identificación de alelos deberían ofrecer un estándar de exactitud similar y una mejor relación calidad-precio. Teniendo en cuenta factores como la incidencia de la enfermedad, su gravedad y la disponibilidad de terapias, Caskey apunta un número considerable de enfermedades fácilmente detectables mediante análisis genético en recién nacidos:

²⁹⁷ Cf. G.J. OMMEN, M.H. BREUNING, A.K. RAAP, «FISH in genome research and molecular diagnostics», *Current Opinion in Genetics and Development*, 5, 1995: 304-308.

ENFERMEDADES DIAGNOSTICABLES EN RECIÉN NACIDOS MEDIANTE ANÁLISIS DEL ADN				
Enfermedad	Incidencia	Número de alelos a analizar	Efectos de la enfermedad	Opciones terapéuticas
Fenilcetonuria	1:15.000	. 4	Retraso mental	Control de la dieta
Galactosemia	1:70.000	. 4	Retraso mental	Control de la dieta
Hemoglobinopatías	1:1.000	. 6-8	Anemia, sepsis	hematológica y antiséptica
Deficiencia de " α_1 -antitripsina	1:8.000	. 2	Enfisema, enfermedad hepática	Pulmonar (no fumar)
Enfermedad de Gaucher	1:2.500	. 4	Anemia y/o esplenomegalia	hematológica y antiséptica
Defectos en el ciclo de la urea	1:10.000	. 8	Retraso mental, sepsis, hiperammonemia	Control de la dieta
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	1:100	. 4	Anemia	Evitar ciertos fármacos
Hiperlipidemia tipo II	1:2.500	. 10	Enfermedad de las arterias coronarias	Control de dieta, medicación para reducción de lípidos
Distrofia muscular de Duchenne	1:3.500	cientos	Debilitamiento muscular	De apoyo
Fibrosis quística (mucoviscidosis)	1:2.500	. 50	Fallo pulmonar	De apoyo
Neurofibromatosis	1:3.500	cientos	Fallo neurológico	De apoyo
Riñón poliquístico en adultos	1:5.000	. 5	Fallo renal	Control de la dieta, medicación antihipertensiva
Corea de Huntington	1:100.000	1	Demencia	De apoyo

© CASKEY, 1992 (en KEVLES-HOOD, *The Code of Codes*, p. 119).

En 1992 los métodos genéticos permitían estudiar 9 *loci* independientes, y su automatización completa no presentaba grandes obstáculos²⁹⁸. Puesto que las técnicas para estudiar *loci* independientes y múltiples alelos en cada *locus* no dejan de perfeccionarse, es muy probable que dentro de 20 ó 25 años se disponga de un test múltiple aplicable a fetos en el útero, a niños recién nacidos o a portadores parentales, capaz de detectar entre 100 y 1.000 enfermedades genéticas de las más comunes, predisposiciones genéticas a las mismas y factores de riesgo genético por agresiones al medio ambiente, sensibilidad a ciertas dosis de fármacos, etc²⁹⁹.

²⁹⁸ *Ibid.*, p. 118.

²⁹⁹ Cf. CANTOR, *o.c.*, p. 105; L. HOOD, *o.c.*, (nota 286), p. 157-158.

Como veremos en el capítulo siguiente, la aplicación generalizada de estos métodos de diagnóstico genético no sólo revolucionará la práctica de la medicina en el próximo siglo; agravará también problemas éticos y médicos que ya se están planteando, relacionados sobre todo con el uso de la información obtenida y el estatuto de los portadores.

3. Factores que condicionan la aplicación de las nuevas técnicas de diagnóstico

3.1. El difícil salto del diagnóstico genético a la terapia: En los últimos 8-10 años, la identificación de las mutaciones genéticas responsables de la fibrosis quística³⁰⁰ o la corea de Huntington, por ejemplo, ha ido seguida de un rápido desarrollo de los correspondientes métodos de diagnóstico basados en análisis de ADN. Contra enfermedades como la hiperlipidemia tipo II, que afecta a las arterias coronarias, se puede actuar eficazmente mediante cambios en la dieta y administración de fármacos. Pero para otras enfermedades autosómicas dominantes como la corea de Huntington) recordemos: diagnosticable antes del nacimiento pero que no afecta al individuo hasta su madurez) no se esperan medidas terapéuticas con una eficacia importante a corto plazo³⁰¹. En relación con la FQ y la neurofibromatosis, la terapia también se centra de momento en el alivio de los síntomas.

Conviene recordar que el defecto molecular responsable de la anemia falciforme se conoce desde hace bastantes años, pero hasta ahora no ha servido para conseguir importantes beneficios terapéuticos. Algunos autores estiman que los beneficios terapéuticos y preventivos derivados del descubrimiento de genes para una enfermedad podrían llegar con un retraso de veinte, incluso de cincuenta años, respecto al diagnóstico³⁰².

³⁰⁰ Cf. «La identificación del gen de la mucoviscidosis», *Mundo Científico*, 103, 1990; J.M. ROMMENS *et al.*, *Science* 245, 1990: 1059-1065.

³⁰¹ La mucoviscidosis o fibrosis quística es una de las enfermedades monogénicas más frecuente en las poblaciones europeas y norteamericanas, con una incidencia de 1/2.000 nacimientos. Desde 1989 se sabe que está provocada por las mutaciones que afectan a un gen único, llamado CFTR (*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) y localizado en el brazo largo del cromosoma 7. Dirige la síntesis de la proteína CFTR, esencial para los intercambios de iones (cloro y sodio) y agua entre las células y su entorno. Algunos ensayos clínicos recientes intentan aportar a las células ciliadas del epitelio respiratorio el gen CFTR normal. La terapia génica se realiza mediante un vector adenovírico administrado por aerosol a través de la nariz/de los bronquios, que rectifica la expresión del gen CFTR durante un período máximo de tres meses, aproximadamente. Cf. BELLON, G., A. PAVIRANI, D. LAMY y R. GILLY, «¿Puede curarse la mucoviscidosis?», *Mundo Científico*, 153, 1995: 25-27. Pero las perspectivas prometedoras para la FQ contrastan con el fracaso ante la corea de Huntington y otras enfermedades graves.

³⁰² Cf. CANTOR, *o.c.*, p. 104. Hood parece mucho más optimista a este respecto: «Perhaps in twenty years it will be possible to take DNA from newborns and analyze fifty or more genes for the allelic forms that can predispose the infant to many common diseases) cardiovascular, cancer, autoimmune, or metabolic. For each defective gene there will be therapeutic regimens that will circumvent the limitations of the defective gene. Thus medicine will move from a reactive mode (curing patients already sick) to a preventive mode (keeping people well). Preventive medicine should enable most individuals to live a

3.2. Identificación de portadores heterocigotos mediante análisis de ADN y manejo de esta información. Muchas enfermedades hereditarias comunes son autosómicas recesivas o ligadas al X. El heterocigoto está libre de la enfermedad, pero con riesgo de tener una descendencia afectada. Aunque un heterocigoto suele disfrutar de salud normal, la información relativa a su status de portador de un alelo defectuoso es relevante para su ficha médica, en orden a posibles decisiones reproductivas. Esta información, obtenida en principio por interés clínico, puede ser muy codiciada por terceras personas en otros contextos para usarla en perjuicio del interesado. Previsiblemente, aseguradoras y empresarios en sistemas sanitarios de cobertura no general como el estadounidense, estarían dispuestos a pagar cantidades respetables por conocer al detalle los riesgos y predisposiciones hereditarias de un individuo a un amplio número de desórdenes que ocasionan un gasto importante al entramado sanitario y empresarial.

Esto plantea importantes retos a los profesionales de la medicina, desde los encargados de obtener los datos hasta el último eslabón en su manejo. Será preciso adoptar medidas de seguridad eficaces para custodiar esta información y proteger los derechos del individuo frente a posibles discriminaciones basadas en sus características genéticas. Asimismo, los profesionales de la medicina deberían conocer ampliamente las posibles repercusiones sociales e individuales derivadas del uso inadecuado de esta información. Puesto que ellos formarían parte de cualquier programa de gran alcance destinado a reducir la incidencia de enfermedades genéticas con ayuda de los nuevos métodos de diagnóstico, deberían conocer, por ejemplo, las condiciones que posibilitaron el éxito de los programas de detección en adultos de la beta-talasemia y la enfermedad de Tay-Sachs (reduciendo en 10 veces su incidencia) y los graves errores médicos, sociales y educativos que hicieron fracasar en EE.UU. el programa nacional para detección de la anemia falciforme³⁰³.

3.3. Diagnóstico presintomático de enfermedades de manifestación tardía: Normalmente, las enfermedades hereditarias manifiestan sus signos desde el nacimiento o poco tiempo después. Otras se inician en estadios tempranos del desarrollo infantil (enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Gaucher, distrofia muscular de Duchenne, etc.). Sin embargo, algunas hacen su aparición en la madurez del individuo, cuando ha completado la mitad o más de su ciclo vital, como sucede en los casos de riñón poliquístico en adultos y en la corea de Huntington.

Para estos dos últimos casos existe la posibilidad de un diagnóstico presintomático. No obstante, médicos y expertos en asesoramiento genético reconocen que existen diferencias significativas entre la predicción de enfermedades que hacen

normal, healthy, and intellectually alert life without disease». Cf. L. HOOD, «Biology and Medicine in the Twenty-First Century», en D.J. KEVLES y L. HOOD, *o.c.*, (nota 286), pp. 157-158.

³⁰³ Cf. CASKEY, *o.c.*, 118-120.

su aparición en la infancia y el diagnóstico presintomático de enfermedades que se inician en la madurez. Proponen, en primer lugar, establecer los objetivos de este tipo de diagnósticos y determinar si la relación riesgo-beneficio justifica en estos casos el recurso a la nueva tecnología de análisis del ADN. Nadie cuestionaría la aplicación general de procedimientos de diagnóstico neonatal cuando sea posible proporcionar atención a los individuos afectados. Pero parece justificada la negativa de muchos individuos a conocer con exactitud qué enfermedades graves padecerá en los próximos años si esa información no va acompañada de ninguna expectativa de tratamiento y curación. Es fácil imaginar que un celo excesivo en la aplicación de las nuevas tecnologías de diagnóstico genético frustraría a largo plazo su aceptación social³⁰⁴.

3.4. El diagnóstico genético de individuos en edad reproductiva: Algunos programas de gran alcance para detección de alteraciones genéticas en individuos en edad de procreación han dado excelentes resultados. Nos hemos referido antes al éxito en EE.UU. de las iniciativas para detectar alteraciones relacionadas con hemoglobinopatías y la enfermedad de Tay-Sachs. Pero en otros países y regiones como Chipre y Cerdeña se ha conseguido reducir en 10 veces la incidencia de la β -talasemia mediante un programa integrado de detección de portadores, consejo genético y diagnóstico prenatal³⁰⁵.

El programa para detección de portadores de la enfermedad de Tay-Sachs redujo de manera similar la incidencia de la enfermedad en EE.UU. El test estuvo disponible al poco tiempo de ser identificado el principal defecto relacionado con la deficiencia de hexosaminidasa A en la enfermedad de Tay-Sachs³⁰⁶. Se basa en detectar en la sangre la presencia de un enzima, la hexosaminidasa A: si la enzima está presente, el individuo *no* es portador del gen responsable del Tay-Sachs.

En consecuencia, los programas de detección de alteraciones genéticas orientados al examen de individuos adultos para prevenir la transmisión a la descendencia de la enfermedad pueden resultar enormemente beneficiosos si se cuidan sus aspectos importantes (elección de la población a examinar, confidencialidad de los resultados, seguimiento de los portadores, asesoramiento genético y labor informativa, diagnóstico prenatal, etc.).

³⁰⁴ *Ibid.*

³⁰⁵ Cf. A. CAO, «Results of Programmes for Antenatal Detection of Thalassaemia in Reducing the Incidence of the Disorder», *Blood Review*, 1, 1987: 169-176. En este caso, el programa de sondeo genético para la β -talasemia se llevó a cabo en una región muy concreta y con una población bastante uniforme, condiciones que lo hicieron logísticamente más sencillo que el desarrollado para las hemoglobinopatías en EE.UU., donde el número de alelos relacionados con la enfermedad difiere según se trate de poblaciones italiana, griega o negra, a menudo coexistentes en una misma región.

³⁰⁶ Cf. E. ARPAIA *et al.*, «Identification of an Altered Splice Site in Ashkenazi Tay-Sachs Disease», *Nature*, 333, 1988: 85-86.

4. Ventajas de los métodos de análisis genético frente a los enzimáticos

La alta incidencia de la enfermedad de Tay-Sachs entre los judíos Askenazíes (la mayoría de los que habitan en EE.UU.), sugiere que la enfermedad es provocada por un número limitado de alelos mutantes. La enfermedad de Gaucher es otro desorden común entre esta población, cuya detección se viene realizando normalmente mediante un test enzimático (basado en detectar la presencia de la enzima glucocerebrosidasa) que no resulta lo bastante preciso. Los métodos para detección de portadores basados en análisis del ADN terminarán reemplazando al test enzimático en este caso porque resultan mucho más exactos y pueden ser aplicados con mayor antelación³⁰⁷. En los casos de β -talasemia, anemia falciforme, Tay-Sachs y enfermedad de Gaucher, más del 95% de las mutaciones entre la población de riesgo podrían ser identificadas por métodos genéticos (análisis de ADN). Un tratamiento similar sería aplicable a la detección de portadores de la mutación responsable de la mucoviscidosis o fibrosis quística (FQ), una de las alteraciones genéticas más comunes entre la población caucasiana³⁰⁸.

5. Problemas relacionados con la exactitud de los test de diagnóstico genético

El caso de la FQ puede ayudar a comprender algunos de los problemas que suscitaron el debate sobre la aceptabilidad social de los métodos de diagnósticos genético. El alelo principal para la FQ está presente en el 70-75% de los cromosomas portadores de la mutación responsable de la FQ; éste y otros cuatro alelos más dan cuenta del 83% de los casos de FQ en la población estadounidense. Cuando los dos miembros de una pareja tienen un riesgo claro de ser portadores del «defecto genético», el diagnóstico mediante análisis del ADN no presenta mayores inconvenientes. La discusión atañe a los casos que constituyen el 17% restante y que, tras el análisis genético, quedarían en una situación ambigua.

Imaginemos el caso de una pareja en la que un miembro es portador de un alelo para la FQ (los alelos son recesivos) y el otro miembro dé negativo para los alelos *conocidos*, pero puede ser portador de alelos todavía desconocidos que causan la FQ. Este resultado podría darse en un 7.5% de las parejas sometidas al test³⁰⁹. Antes del test, la pareja tiene la probabilidad media (1/2.500) de engendrar un hijo afectado. Si el test indica que uno de los miembros es portador de un alelo para la FQ, el riesgo de

³⁰⁷ Cf. CASKEY, o.c., p. 121.

³⁰⁸ Cf. B.S. KEREM *et al.*, «Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Genetic Analysis», *Science*, 245, 1989: 1073-1080; Michele D'URSO, «Impacto de los estudios del genoma humano en la genética clínica», en FUNDACIÓN BBV (ed.), *Proyecto Genoma Humano: Ética*. Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 244.

³⁰⁹ Cf. CASKEY, *ibid.*

alcanzar ese resultado aumenta hasta 1:396. Cuando ambos miembros de la pareja carecen de alelos conocidos para la FQ (92,3% de las parejas) su riesgo sería de 1:39.200, y cuando ambos padres son portadores de los alelos conocidos para la FQ (0,2% de las parejas), un 25% de la descendencia puede resultar afectada (1:4). Los especialistas en genética humana no se ponen de acuerdo sobre la conveniencia de emprender ahora programas a gran escala para detectar a los portadores de alelos para la FQ o esperar hasta disponer de un test con una exactitud del 95%.

6. La asociación entre diagnóstico genético y la posibilidad de aborto selectivo

Hemos comentado las posibilidades de los métodos de diagnóstico en relación con la fenilcetonuria, las hemoglobinopatías, enfermedad de Gaucher, de Tay-Sachs, fibrosis quística y la deficiencia de α_1 -antitripsina. La lista se ampliará a medida que queden mejor caracterizados otros desórdenes autosómicos recesivos. La disponibilidad de métodos fiables de análisis genético permite a las parejas con riesgo de tener descendencia afectada llevar adelante sus embarazos con el conocimiento de que si el diagnóstico da positivo, la interrupción selectiva del embarazo es una opción en la mayoría de los países occidentales. Muchos opinan, no obstante, que la justificación más importante del diagnóstico prenatal es el alivio de la ansiedad, en caso de diagnóstico negativo. La disponibilidad de métodos de diagnóstico fiables seguida de un asesoramiento no prescriptivo es la base para permitir que una pareja adopte decisiones reproductivas responsables y facilita enormemente la preparación de una asistencia apropiada para los lactantes afectados, sobre todo en el período inmediatamente posterior al nacimiento³¹⁰.

EE.UU. y otros países no han establecido distinción legal entre la terminación de los embarazos asociada a graves enfermedades hereditarias y aquellas interrupciones sin relación con enfermedad fetal alguna. Mientras la libertad de elección familiar esté respaldada por el Tribunal Supremo, al menos en el caso de graves enfermedades hereditarias, el diagnóstico genético para detección de portadores heterocigotos continuará incrementándose. Sólo es previsible una disminución en el recurso a estas técnicas si la interrupción del embarazo en caso de grave enfermedad hereditaria no fuese una opción o deja de serlo donde ahora lo es³¹¹. La evolución de las legislaciones particulares apunta más bien hacia una apertura de las opciones reproductivas, y esto significa que el recurso a métodos de diagnóstico genético cada vez más precisos y

³¹⁰ Así, por ejemplo, podría iniciarse inmediatamente la asistencia a los niños con síndrome de Hunter (ligado al cromosoma sexual), cuya edad de supervivencia está entre los 10-12 años, y a los afectados por FQ. Cf. D'URSO, *o.c.*, p. 244.

³¹¹ Cf. CASKEY, *o.c.*, p. 122.

para mayor número de alteraciones se incrementará drásticamente con los resultados del PGH.

Quienes rechazan el aborto en cualquiera de sus supuestos tienen razones para afirmar que la difusión de las técnicas de diagnóstico genético en contextos donde se reconoce legalmente el derecho a la terminación del embarazo en caso de anomalía fetal grave o de diagnóstico positivo en relación con una enfermedad hereditaria supondrá un incremento del número de abortos. Pero normalmente ocultan la otra cara del asunto: muchas parejas se liberan de la sensación de angustia y ansiedad cuando los resultados del test son negativos y toda la sociedad, en su conjunto, tiene a su disposición herramientas de gran precisión que proporcionan información muy pertinente para sus decisiones reproductivas.

7. El esfuerzo educativo necesario para la difusión de las técnicas de diagnóstico genético

Todavía son muchos los embarazos que no reciben «atención genética», debido a que tanto pacientes como médicos no comprenden adecuadamente la utilidad de las pruebas para detección de portadores o no tienen a su disposición los medios para realizarlas³¹². En EE.UU. se realizan aproximadamente unos 100.000 diagnósticos prenatales, la mayoría para detectar anomalías cromosómicas en la descendencia de madres con más de 33 años y defectos del tubo neural; pero también se aplican test para otras muchas enfermedades identificadas en las historias familiares de los padres. El examen para detección de portadores seguido de asesoramiento y consejo genético se limita a la población con «alto riesgo», aunque sólo el 5% de los embarazos habituales en EE.UU. son considerados de alto riesgo. El diagnóstico genético rutinario sólo se aplica al segmento de la población con riesgo de padecer la enfermedad de Tay-Sachs. No existe, por consiguiente, una evaluación efectiva de portadores de otras enfermedades. Los inconvenientes para una implementación más amplia del sondeo genético de portadores están en la importancia del esfuerzo de educación pública y profesional necesario³¹³.

8. Diagnóstico genético y uso de la información resultante

8.1. Información genética y expectativas de futuro: El conjunto de las alteraciones genéticas diagnosticables con los tests disponibles y para los cuales

³¹² *Ibid.*

³¹³ *Ibid.*

carecemos de tratamientos que produzcan algún beneficio terapéutico representa un desafío considerable para la práctica médica y una nueva responsabilidad: puesto que podemos predecir el riesgo de numerosas enfermedades hereditarias al nacer, ¿cómo se debería usar esa información para mejorar la atención proporcionada al individuo? La dilucidación de este criterio daría la pista para resolver algunos de los problemas mencionados en relación con la alteración injustificada de las expectativas individuales sobre el futuro.

8.2. Exigencia de consentimiento informado para el cribado genético de adultos: Vimos que un elemento importante para evaluar la relación coste-beneficio de un programa de cribado genético para detección de portadores está en el esfuerzo educativo e informativo necesario para su puesta en marcha, dirigido tanto a los profesionales de la medicina implicados como a los individuos y familias participantes. Las nefastas consecuencias de otros programas en los que no se exigió el consentimiento informado de los participantes y estos ignoraban la importancia y alcance de la información obtenida hace obvio este requisito, por lo demás un criterio importante en la práctica médica habitual. La exigencia se extiende a posibles diagnósticos aplicados a menores, aunque puedan surgir conflictos ocasionales entre el consentimiento dado por los padres y la futura voluntad del hijo respecto a ser informado de su condición genética, en principio solucionables³¹⁴.

Un problema menor se plantearía en los casos de algunos desórdenes genéticos que admiten opciones terapéuticas variables pero en los que está poco evaluada la conformidad de los adultos a la dieta y a la medicación necesarias³¹⁵.

8.3. Confidencialidad de la información genética personal para evitar discriminaciones: Teniendo en cuenta los potenciales efectos adversos derivados de un uso inadecuado de cualquier información sobre la condición genética individual en relación con la obtención de cobertura social y empleo, se plantearán muchas situaciones ambiguas y conflictivas, relacionadas tanto con el uso de la información como con las posibles interpretaciones de la misma: ¿Un paciente con una hiperlipidemia del tipo II sería inaceptable de cara a un empleo? ¿Verá peligrar sus posibilidades de cobertura social el portador asintomático heterocigoto de las mutaciones responsables de la enfermedad de Huntington o del riñón poliquístico? ¿Está la enfermedad genética considerada como una «condición médica previamente existente», lo cual justificaría la negativa de una aseguradora a proporcionar cobertura

³¹⁴ Los conflictos pueden ir en dos direcciones: parejas que exigen el diagnóstico de sus hijos para conocer los riesgos de padecer alguna enfermedad que podrían haberle transmitido, y cuyos resultados los hijos hubieran preferido no conocer; o individuos que se someten a un test genético para conocer, por ejemplo, si padecerán la corea de Huntington, resultado que de confirmarse permite a sus padres saber con toda seguridad que la padecerán, aunque no deseen saberlo.

³¹⁵ Cf. CASKEY, o.c., p. 123.

social a un individuo o la imposición de una prima mucho más alta que la media? ¿Cuál sería la autoimagen de un individuo con riesgo de padecer una enfermedad cuyos síntomas se inician en la madurez?³¹⁶

8.4. Posibles aplicaciones de las pruebas genéticas para evitar exclusiones injustificadas: La viabilidad de los diferentes sistemas sanitarios, tanto los de cobertura general y pública como los no generales, es un tema objeto de intenso debate y por el momento no resuelto. En EE.UU., por ejemplo, la indecisión sobre el asunto influye negativamente en la aceptación de algunos programas de análisis genético de adultos propuestos. Es imprescindible un período de discusiones públicas para orientar eventuales decisiones políticas en relación con el seguro de los portadores. No obstante, los datos proporcionados por el análisis de ADN podrían evitar algunas exclusiones habituales en los seguros privados de salud y de vida.

Algunas empresas de seguros distinguen a los pacientes con una historia familiar de APKD, enfermedad de Huntington, deficiencia de factor VIII u otras alteraciones. Puesto que los tests genéticos pueden identificar a un individuo como portador heterocigoto o normal, se pueden clarificar muchas incertidumbres sobre quién es propenso y quién no a desarrollar una enfermedad. Previsiblemente, el 50% de los individuos a los que previamente se les niega cobertura podría ser considerado normal e incluido dentro de la población normal a la hora de calcular su prima; pero aquellos identificados como anormales tendrían realmente un alto riesgo³¹⁷. Lógicamente, estos últimos serían colocados entre una muestra mucho menos asegurable de lo que ahora es. La práctica indicaría hasta qué punto el recurso a los tests genéticos en estos casos conlleva beneficios reales, teniendo en cuenta el balance entre casos «normalizados» y los «agravados».

Caskey propone como mejor solución para estos problemas la adopción de un sistema sanitario estatal de cobertura universal, tal como existe en el Reino Unido, Canadá o España, contextos en los que el problema de la cobertura social le parece irrelevante³¹⁸. Sin embargo, es bien conocida la crisis del sistema de bienestar y su especial incidencia en las prestaciones de los sistemas de salud pública, hasta el punto de que va siendo práctica habitual (fomentada incluso por los propios gobiernos) la contratación de seguros sanitarios privados, planes de pensiones y seguros de vida como complemento imprescindible para disfrutar de una cobertura social digna. Esto significa que las posibles discriminaciones quizás no sean tan dramáticas en los sistemas sanitarios de cobertura general, pero seguirán existiendo a la hora de buscar prestaciones que no puede ofrecer el sistema público.

³¹⁶ *Ibid.*

³¹⁷ *Ibid.*, pp. 123-124.

³¹⁸ *Ibid.*

9. Bases de datos nacionales para almacenamiento de información genética sobre portadores

Excepto para la anemia falciforme y la enfermedad de Tay-Sachs, el análisis genético de los recién nacidos se usa actualmente para la identificación de portadores. En la práctica se ha comprobado que aunque los padres de hijos afectados por enfermedades autosómicas recesivas sean considerados portadores obligados, no se dispone de medios para mantener un registro actualizado de los padres o de sus parientes³¹⁹.

En consecuencia, el diagnóstico genético de recién nacidos queda restringido de hecho a identificar inequívocamente a los portadores. No obstante, los usos posibles de esta información bastan para plantear un debate sobre la propiedad de los bancos de datos genéticos. Profesionales del diagnóstico y el asesoramiento genético han mostrado reiteradamente su desconfianza en la seguridad de los bancos de datos para animar a su establecimiento inmediato, invitando antes que nada a una discusión pública mucho mayor sobre algunos aspectos del asunto³²⁰:

1°. En especial, merece un estudio detenido el establecimiento de una base de datos genéticos de ámbito nacional. Una base de datos de este tipo para adultos plantea problemas distintos de los asociados a una base de datos sobre recién nacidos. Por principio, la información sobre portadores sólo debería ser obtenida con el consentimiento informado de los adultos, requisito imposible en los recién nacidos.

2°. Los datos sobre portadores constituyen información médica privada y confidencial. El análisis genético es, fundamentalmente, un estudio privado de la genética familiar. Este tipo de análisis no están orientados, en principio, a los objetivos nacionales de salud pública ni al examen exhaustivo de la población.

3°. De cara al futuro, la disponibilidad de una base de datos genéticos podría suponer un considerable ahorro de tiempo y de dinero. Los médicos podrían obtener rápidamente información sobre los individuos (y su descendencia) con un riesgo confirmado de padecer enfermedades genéticas comunes y que, por tanto, merecen un estudio y seguimiento especial. No obstante, es muy probable que un simple test genético o un estudio familiar del riesgo supere en mucho la relación coste-eficacia de una base nacional de datos computarizada³²¹.

³¹⁹ *Ibid.*

³²⁰ *Ibid.*

³²¹ *Ibid.*

4º. Por último, el público tendría seguramente más confianza en la confidencialidad de los resultados de un test genético custodiados en un registro médico privado que introducidos en una base de datos nacional exclusiva para individuos con riesgo de padecer enfermedades genéticas, fácilmente accesible desde cualquier terminal en un centro de salud.

Algunos conflictos importantes de manipulación indebida de datos personales y de violación del secreto de la información médica, con episodios documentados de coacción por parte de la policía a médicos y encargados de la custodia de historiales médicos, se han producido en relación con enfermos de SIDA y pacientes que han recibido asistencia psiquiátrica³²².

9.1. El recurso a claves para garantizar la confidencialidad de la información genética personal: Los aspectos anteriores, sin embargo, no agotan la complejidad del problema. Los posibles inconvenientes relacionados con la confidencialidad y respeto a la privacidad de los datos podrían solventarse mediante la codificación en clave de los datos de identificación personal, entregando sólo al individuo portador la ficha con su clave y datos personales e introduciendo en la base de datos sólo la clave del individuo, de manera que sin el consentimiento del interesado nadie pueda averiguar la conexión entre la clave y sus datos personales reales. Las ventajas de este sistema parecen obvias:

1ª. Los profesionales de la medicina y el asesoramiento genético dispondrían de un registro nacional actualizado capaz de facilitar estudios estadísticos sobre incidencia de las enfermedades genéticas, distribución por regiones, edades y grupos de población, etc.

2ª. A la hora de realizar estudios sobre la distribución de una característica hereditaria en familias o grupos más amplios, podría solicitarse (previa información sobre los objetivos del estudio) la colaboración de los implicados para establecer los correspondientes pedigríes, garantizándoles la confidencialidad de los resultados y el uso exclusivo de sus claves personales (no de la identificación real), una vez establecida la conexión entre los distintos linajes del pedigrí.

3ª. Un registro de este tipo aumentaría la eficacia de cualquier programa dirigido a prevenir la incidencia de ciertos desórdenes genéticos allí donde son más frecuentes.

³²² Cf. «Pugna entre jueces y médicos sobre la privacidad [confidencialidad] de los historiales clínicos», *El País*, 10 de diciembre de 1995: 26; también: DICKSON, D., «UK to set up advisory panel on genetic data», *Nature*, 375, June 1995: 714; POKORSKI, R.J., «Genetic information and life insurance», *Nature*, 376, July 1995: 13-14.

10. Otros aspectos de interés para evaluar la eficacia de los programas de diagnóstico prenatal

10.1. El éxito de la diagnosis prenatal no implica reducción automática de la incidencia de las enfermedades genéticas: En países como EE.UU., donde las técnicas de diagnóstico prenatal se han implantado extensamente, la disminución de la incidencia de las enfermedades genéticas era inferior al 5% hasta 1993-1994³²³. Este dato sugiere que la ampliación de la diagnosis prenatal parece orientada más bien hacia la prevención de enfermedades genéticas graves y sin tratamiento. Otro dato tiene que ver con la aplicación del test de aneuploidía (número anormal de cromosomas) a los fetos de mujeres que pasan una cierta edad: más del 90% de los recién nacidos con aneuploidía (con trisomía del cromosoma 21, 18 ó 13) nacen de madres más jóvenes que las del grupo de alto riesgo³²⁴. Semejante situación admite dos opciones obvias:

(i) incrementar el uso de la diagnosis prenatal para todas las categorías de edades; o

(ii) elaborar métodos más baratos y precisos para detectar las aneuploidías cromosómicas en los embarazos. La relación coste-beneficio actúa en contra de la opción (i).

No obstante, se están produciendo mejoras técnicas importantes en la detección de aneuploidías. En primer lugar, se han detectado algunas mutaciones en genes singulares cuyo funcionamiento (en levadura) puede inducir aneuploidía. Por otra parte, el PGH ha convertido en objeto de estudio preferente el cromosoma 21, uno de los más frecuentemente implicados en la aneuploidía. Finalmente, las técnicas de ADN recombinante han puesto a disposición métodos simples y rápidos para diagnosticar la aneuploidía. Todo esto sugiere que los resultados actuales en la prevención de las aneuploidías mejorarán sensiblemente en los próximos años.

10.2. Mejoras previsibles a corto plazo en los métodos de diagnosis prenatal: Por el momento, es fundamental la diagnosis de los *casos-índice* (el primer caso de enfermedad en una familia concreta que alerta sobre la posibilidad de que otros descendientes sean portadores del gen defectuoso). Los casos-índice ponen sobre aviso a médicos y familiares respecto a la posible recurrencia familiar de la enfermedad,

³²³ Cf. CASKEY, o.c., pp. 124-125.

³²⁴ *Ibid.*, p. 125.

especialmente en las enfermedades autosómicas dominantes o recesivas ligadas al X³²⁵.

Los métodos de recombinación y el recurso a la PCR (susceptible de automatización) han permitido la detección eficaz de mutaciones heterogéneas de la DMD³²⁶, el síndrome de Lesch-Nyan³²⁷ y la deficiencia de ornitina transcarbamilasa.

En estos tres casos las ventajas del recurso a la PCR múltiple son incuestionables: se realiza en pocas horas, mientras que el manchado de Southern tradicional llevaba varios días. La PCR proporciona, además, material para la secuenciación automatizada de los productos de la reacción, el siguiente paso del análisis.

La deficiencia de la enzima ornitina transcarbamilasa (OTC) está provocada por mutaciones demasiado extensas para plantearse la secuenciación como método rutinario de detección. En lugar de eso, la PCR se usa para generar fragmentos monocatenarios de ADN a partir de muestras tanto del paciente como de individuos normales. Ambas son hibridadas y las posiciones en las cuales se producen desacoplamientos (mutaciones) están sujetas a escisión química, escisión que no se produce en las dos cadenas normales del gen OTC hibridadas juntas³²⁸.

La PCR múltiple permitiría identificar tanto a los miembros de la familia portadores como a los no portadores, una vez identificada la mutación en el caso índice. Queda por determinar si esta tecnología puede ser aplicada a todos los embarazos, en un esfuerzo por detectar cualquier caso de mutación nueva. Las neo-mutaciones que provocan la DMD y la neurofibromatosis ocurren con una frecuencia de 1/3.500. Serían, pues, dos candidatos idóneos para la detección de mutaciones en la línea germinal. Aunque de momento los métodos de detección prenatal de nuevas mutaciones resultan demasiado costosos e imprecisos, es muy probable que las mejoras técnicas previstas lleven al desarrollo de métodos genéticos rápidos y no muy caros, capaces de detectar nuevas mutaciones incluso *in utero*³²⁹.

³²⁵ Entre las ligadas al cromosoma X se hallan la distrofia muscular de Duchenne (DMD), la deficiencia de ornitina transcarbamilasa, las deficiencias de factor VIII y factor IX, el síndrome de Lesch-Nyan y el síndrome del X-frágil. Las autosómicas recesivas incluyen, entre otras, el síndrome de Marfan, la osteogénesis imperfecta, la neurofibromatosis y el retinoblastoma.

³²⁶ C.T. Caskey, del Baylor College of Medicine (Houston, Texas), informa de la posibilidad de detectar mediante PCR múltiple el 81% de las deleciones en el gen de la DMD, que constituyen el 46% de todas las mutaciones. Cf. también J.S. CHAMBERLAIN *et al.*, «Multiplex PCR for the Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy», en M. INNIS *et al.* (eds.), *PCR protocols: A Guide to Methods and Applications*. Orlando, Academic Press, 1990: 272-281.

³²⁷ La búsqueda de mutaciones mediante PCR múltiple en el gen de la HPTR, que provoca el síndrome de Lesch-Nyhan, sigue un procedimiento parecido al test para la DMD, pero el método sólo permite diagnosticar el 15% de las mutaciones responsables del síndrome. Cf. R.A. GIBBS *et al.*, «Multiplex DNA Deletion Detection and Exon Sequencing of the Hypoxanthine Phosphoribosyltransferase Gene in Lesch-Nyan Families», *Genomics*, 7, 1990: 235-244.

³²⁸ M. GROMPE, D.M. MUZNY, and C.T. CASKEY, «Scanning Detection of Mutations in Human Ornithine Transcarbamylase by Chemical Mismatch Cleavage», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86, 1989: 5888-5892.

³²⁹ Cf. CASKEY, *o.c.*, p. 126.

11. Implicaciones del diagnóstico genético para la formación médica

Las posibilidades abiertas por las técnicas de análisis y diagnóstico genético tienen importantes implicaciones para la educación y formación de los médicos. C.T. Caskey manifiesta su impresión en estos términos:

«Se necesitan pequeñas modificaciones en la formación actual de los médicos para que hagan uso de los agentes farmacológicos derivados de los recientes avances biotecnológicos. Pero, sin embargo, se requieren modificaciones mucho más importantes en el sistema de formación actual para que los médicos comprendan la biología celular relacionada con estos nuevos fármacos. Los médicos pueden aumentar hoy la eritropoiesis en pacientes con fallo renal mediante eritropoyetina exógena; y pueden acelerar la recuperación de médula ósea mediante interleuquinas seguidas de quimioterapia, o pueden estimular el crecimiento en pacientes con síndrome de Turner mediante hormona exógena del crecimiento. Todos estos factores de crecimiento peptídicos se producen en abundancia con métodos recombinantes. Hemos logrado la inhibición clonal de células T en ratón con anticuerpos monoclonales^[330], y se han utilizado péptidos sintéticos para inhibir la respuesta inmune. Por tanto, está apareciendo con fuerza el potencial de intervención sobre las enfermedades inmunes.

Los médicos del futuro necesitarán estar bien educados en biología celular para comprender los conceptos y oportunidades de manipulación celular en sus pacientes. La rápida expansión de estas aplicaciones médicas obliga a revisar todo el proceso de formación médica. De los médicos se esperará una clara comprensión de los principios de la genética, puesto que serán los responsables de la atención a los pacientes, de la prevención de enfermedades y del seguimiento de los pacientes con alto riesgo.

La nueva era de la medicina molecular demanda una revisión de la escolaridad previa a la licenciatura, del currículum en la facultad de medicina y de la educación de posgrado. Un mensaje claro es que una gran proporción de los médicos en ejercicio necesitarán “reciclaje” para adquirir la comprensión necesaria exigida por una medicina basada en el ADN.»³³¹

³³⁰ [NOTA MÍA: También están siendo exagerados indebidamente los logros obtenidos mediante el empleo de anticuerpos monoclonales. Se prometieron diagnósticos y terapias revolucionarias pero por el momento, «Our methods are still crude». «We probably have this tool that's going to be useful, and we may not know the best way to use it yet. (...) I always thought that it would take a long time to satisfy the expectations raised in the popular press, so I was neither surprised nor dissapointed. I think we're making slow, steady progress». Cf. HALL, Stephen S., «Monoclonal Antibodies at Age 20: Promise at Last?», *Science*, 270, 10 Nov. 1995: 915-916 (cit. p. 916).]

³³¹ *Ibid.*, p. 134 [trad. mía].

La necesidad de reciclaje y adquisición de nuevos conocimientos científicos no debería afectar sólo a los especialistas; debería ir acompañada de una comprensión por parte del público de los problemas que muy probablemente surgirán. Si las técnicas de análisis del ADN van a ser mucho más utilizadas en el futuro como parte del conjunto de servicios sanitarios, sería lógico difundir entre la población general un mayor conocimiento genético básico. No se trata de hacer de cada ciudadano un biólogo molecular, sino de que la gente comprenda las implicaciones y posibles usos de la información que pronto estará disponible³³².

El esfuerzo educativo debería centrarse en cuestiones como la importancia del estatuto de portador de una alteración genética para la salud personal, la elección de un trabajo, la obtención de cobertura social, la adopción informada de opciones reproductivas, etc. El campo de la biología molecular ofrece una interesante oportunidad para mejorar la educación científica básica, desde el jardín de infancia hasta los estudios superiores. Ésta sería una vía adecuada para comprender lo mucho que puede ofrecer a la medicina la tecnología asociada al PGH. Aunque las posibilidades de un mal uso de la información y los conocimientos genéticos están ahí, los grandes problemas pueden anticiparse y la sociedad estar preparada para afrontarlos³³³. A menudo, es la ignorancia de las posibilidades reales abiertas por las nuevas tecnologías y de los procedimientos más adecuados para el control social del desarrollo científico-tecnológico lo que motiva y explica las reacciones casi fanáticas opuestas a su desarrollo.

12. Progresos en las técnicas de trasplante para paliar los efectos de las enfermedades genéticas

Los efectos de las alteraciones hereditarias se manifiestan a menudo como fisiopatología específica de un órgano o de un tejido. En algunos casos, la alternativa médica puede ser el trasplante de tejidos u órganos entre donante y receptor compatibles³³⁴. La ampliación de esta posibilidad a otros tejidos y para curar otras alteraciones genéticas específicas dependerá de las mejoras en nuestra capacidad de regular la relación entre donante y receptor.

Hasta hoy, la base del éxito en los trasplantes ha sido la supresión de la reacción inmune mediante ciclosporina. Pero urge una mejor comprensión molecular de la respuesta inmune para incrementar significativamente el éxito en los trasplantes.

³³² *Ibid.*, p. 135.

³³³ *Ibid.*

³³⁴ Los casos más comunes son el trasplante de médula ósea, de hígado, de corazón, de riñón y de corazón y pulmón simultáneamente.

Algunos investigadores sugieren que se debería aprovechar la experiencia adquirida en el estudio de las enfermedades autoinmunes, pues ponen en funcionamiento mecanismos comunes al rechazo del tejido trasplantado³³⁵.

Este tipo de investigación sería viable si se identifican los genes para los marcadores antigénicos de superficie y las correspondientes células T de respuesta. Algunas líneas de investigación inicialmente propuestas se encaminaban a determinar si la regulación selectiva o la eliminación de las células asesinas puede ser empleada para alterar su capacidad de rechazar tejido extraño. Hace unos años se informó de la eliminación monoclonal de clones de células T responsables de una enfermedad en ratón, parecida a la esclerosis múltiple³³⁶. Con estos procedimientos se había conseguido la mejoría clínica de pacientes con una enfermedad que induce al sistema inmunológico a atacar la mielina.

Parece que el trasplante de médula ósea y de tejido mejorará sustancialmente como un tratamiento seguro tanto para enfermedades heredadas como para enfermedades adquiridas. Y la adición de péptidos inmunobloqueantes o la regulación monoclonal del rechazo a las células T podría modificar sustancialmente el éxito terapéutico de los trasplantes³³⁷.

II. LAS TERAPIAS GÉNICAS (TG) COMO APROXIMACIÓN NOVEDOSA A LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS

1. Limitaciones de la terapia génica en humanos

Hemos visto que el primer objetivo de la identificación y clonación de genes responsables de enfermedades de origen genético es el diagnóstico precoz, prenatal o postnatal. Pero diagnósticos eficaces sin terapia posible satisfacen poco a los afectados. La identificación de genes humanos mediante técnicas de ingeniería genética constituye, no obstante, el primer paso para desentrañar las bases moleculares y fisiopatológicas de una enfermedad. Conocidas éstas, las estrategias de investigación pueden ir en dos direcciones:

- i) Vía *farmacológica*, para intentar compensar las consecuencias fisiológicas del disfuncionamiento celular;

³³⁵ Cf. CASKEY, o.c., p. 126-127.

³³⁶ *Ibid.*

³³⁷ *Ibid.*

- ii) vía *genética*, buscando la introducción de un gen foráneo (el transgén) en las células afectadas, para que sustituya al gen anómalo. Este enfoque es el que corresponde a la terapia génica.

Desde los primeros intentos (no autorizados) de terapia génica por Martin Cline en 1979-1980 hasta hoy, las posibilidades de la terapia génica se están experimentando en relación con muchas enfermedades genéticas y adquiridas: el sida, diversos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares (aterosclerosis), enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Parkinson, sobre todo), etc.

La eficacia de estas terapias depende en buena parte del medio utilizado para insertar con precisión el transgén en la célula huésped. Lo ideal sería colocarlo dentro de uno de los cromosomas de la célula diana, en sustitución del gen anómalo. Pero, de momento, el recurso a la técnica más eficaz está vedada en humanos. La recombinación homóloga³³⁸ se ha mostrado operativa en ratón, permitiendo una modificación estable y definitiva de las células embrionarias germinales, transmisible a la descendencia. Pero esta posibilidad en el hombre es rechazada unánimemente por todos los comités internacionales de bioética³³⁹. Sólo queda el recurso a la adición génica: el gen defectuoso sigue presente en el cromosoma, y el transgén introducido puede permanecer fuera del núcleo o de los cromosomas en forma de ADN no cromosómico (episoma).

Otra alternativa sería la introducción al azar del transgén en el genoma, con el riesgo de alterar la función de algún gen esencial. Las precauciones frente a estas estrategias tan imprecisas consisten en impedir la propagación y transmisión del sistema de transferencia del gen (el vector) y comprobar si la inserción del gen foráneo no conlleva la inactivación de algún gen del hospedador o la activación de algún proto-oncogén.

³³⁸ El procedimiento se inicia dividiendo en dos la secuencia-diana mediante unos enzimas. Mediante una ligasa, cada mitad es unida al extremo del gen que se pretende transferir. Por la complementariedad de la hebra de ADN, la secuencia introducida se une a la secuencia homóloga presente en el genoma del huésped. De este modo la secuencia anómala es sustituida por una secuencia extraña de función normal en el lugar original del gen reemplazado, conservando las condiciones normales de regulación y expresión. Esta técnica sería adecuada en humanos para corregir desórdenes hereditarios monogénicos como las hemoglobinopatías (anemia falciforme, talasemias...). Cf. O. COHEN-HAGUENAUER y C. BORDIGNON, «Las esperanzas de la terapia génica», *Mundo Científico*, nº 153, vol. 15, 1995: 19.

³³⁹ Se aducen razones como el riesgo de ensayos eugenésicos, dirigidos a seleccionar individuos portadores de tal o cual gen. No está justificada médicamente, pues todo tratamiento implica un diagnóstico previo y lo lógico sería haber detectado anomalías moleculares en el embrión antes de emprender una terapia génica en células germinales (espermatozoides y oocitos, que darán origen a las células sexuales del adulto). Las posibilidades del diagnóstico preimplantatorio, después de una fecundación *in vitro*, son todavía muy rudimentarias. Y lo normal sería implantar sólo embriones sanos, no los que manifiesten alguna alteración.

2. Métodos de transferencia génica

Dependiendo de las características de la célula, del tejido o del órgano a modificar se opta por una manipulación *in vitro* u otra *in vivo*, con o sin reimplantación de las células modificadas. En los ensayos de transferencia genética, el gen normal (ADNc) es clonado en un vector de expresión) un agente que transporta el ADNc al tejido diana donde, bajo la regulación de un promotor (parte de la secuencia de ADN que activa al gen) se hace activo. Estos elementos de expresión son construidos normalmente en virus defectuosos capaces de reproducirse con ayuda de una línea celular. El empleo de virus modificados parece altamente efectivo en la distribución del gen hasta el lugar elegido, pero no puede replicarse. Por eso los retrovirus son el vector preferido, aunque últimamente se han comenzado a utilizar adenovirus y virus herpes como agentes diseminadores eficaces. La elección de una manipulación *in vivo* o *in vitro* condiciona la del sistema de transferencia del gen:

1. Un tipo de terapia génica se basa en modificar genéticamente *in vitro* un conjunto de células que forman un «organoide», especie de microfábrica que, una vez implantado en el organismo, produce la proteína necesaria, la cual llega hasta el organismo donde se necesita por el torrente sanguíneo³⁴⁰.

2. Cuando el objetivo son células o tejidos que pueden renovarse a partir de células precursoras como las del tejido hematopoyético (la médula ósea), la piel (queratinocitos y fibroblastos), los endotelios (recubren la cara interna de los vasos sanguíneos y linfáticos), el hígado y los músculos (mioblastos), se extraen y cultivan las células y son expuestas a la acción de un retrovirus³⁴¹ que les transfiere el gen. Al dividirse, transmiten el transgén a las células hijas. Sólo se reinyectan al paciente aquellas células en las que el transgén se ha integrado y funciona correctamente. Esta estrategia *ex vivo* empleando vectores construidos a partir de retrovirus es la más utilizada recientemente contra ciertos tipos de cáncer³⁴².

3. Para células quiescentes (completamente diferenciadas y que se dividen poco o nada) y las asociadas a funciones mecánicas o estructurales (músculo estriado, músculo cardíaco o pulmones) se sigue la estrategia *in vivo*, aplicada con cierto éxito a una enfermedad pulmonar)la mucoviscidosis) y en principio adecuada para

³⁴⁰ Cf. COHEN-HAGUENAUER y BORDIGNON, o.c., p. 18.

³⁴¹ Son virus con ARN como material genético y asociado a un enzima, la transcriptasa inversa, que se encarga de copiar el ARN vírico en ADN capaz de integrarse en las células-huésped. El del sida (VIH-1) y los de la leucemia humana de los linfocitos T (HTLV) son los más conocidos. Como vector, el más utilizado es el de la leucemia murina de Moloney (MO-MLV).

³⁴² Cf. COHEN-HAGUENAUER y C. BORDIGNON, o.c., p. 18.

enfermedades neuromusculares o neurodegenerativas. Los vectores adenovíricos³⁴³ y otros sintéticos como los liposomas³⁴⁴ son los más adecuados en estos casos.

Muchos atribuyen las limitaciones de las técnicas de transferencia génica disponibles al desconocimiento de las características que debe reunir el vector adecuado. Por esta razón buena parte de la investigación reciente se está centrando en la elección y diseño de nuevos vectores más eficaces, creando incluso centros especializados para desarrollar este tipo de investigación³⁴⁵.

3. Enfermedades genéticas humanas candidatas a la TGH

Las enfermedades hereditarias provocadas por la carencia de una enzima o proteína son las más idóneas para estos tratamientos. Pero también aquellas en las que no importa demasiado el control preciso y riguroso de los niveles de la proteína cuya producción se pretende inducir mediante manipulación genética (como el factor VIII de la sangre, por ejemplo). Se trata, normalmente, de enfermedades monogénicas, originadas por la alteración de un único gen recesivo anómalo y en las que basta la mera presencia del producto génico para corregir el defecto³⁴⁶.

• **A finales de los 80** se consideraban alteraciones idóneas para ser objeto de tratamiento génico la enfermedad de *Lesch-Nyhan* (provocada por la ausencia de la enzima HPRT)hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa), que provoca grave deficiencia mental y tendencia compulsiva al automutilamiento) e inmunodeficiencias como *PNP* (muy grave, provocada por la carencia de una purina nucleósido fosforilasa) y *ADA* (la que padecen los «niños burbuja», en los que la falta del enzima adenosin desaminasa les deja absolutamente indefensos contra cualquier agente patógeno, obligándoles a vivir en un ambiente absolutamente estéril). En estos casos se conocían y habían sido clonados los genes implicados. Bastaría una pequeña presencia de los productos génicos necesarios para corregir la alteración, y unos niveles ligeramente superiores de los mismos no parece tener consecuencias negativas.

³⁴³ Virus con ADN, sin envuelta membranosa (lipídica), de los que se conocen unos 47 subtipos y que en su mayoría atacan a las vías respiratorias, aunque pocos de ellos resultan patógenos para el hombre. La terapia génica *in vivo* utiliza vectores derivados de los serotipos 2 y 5.

³⁴⁴ Vesículas esféricas artificiales constituidas por dos o más capas de lípidos, de gran utilidad como vectores génicos.

³⁴⁵ Cf. «NIH Picks Three Gene Vector Centers», *Science*, 269, Aug. 1995: 751-752; KABAT, D. // KASAHARA, N. *et al.*, «Targeting Retroviral Vectors to Specific Cells», *Science*, 269, 21 July 1995: 417; MARSHALL, Eliot, «Gene Therapy's Growing Pains», *Science*, 269, 25 Aug. 1995: 1052.

³⁴⁶ Cf. M.A. MORSY, K. MITANI, P. CLEMENS y C.T. CASKEY, «Progreso hacia el tratamiento genético humano», *JAMA*, vol. 3, 1994/3: 185-194.

Las células implicadas en la producción de estas enzimas se hallan en la médula ósea, lo cual plantea el problema adicional de hallar donantes compatibles para iniciar el tratamiento. Los experimentos indican que el tratamiento génico de algunas células extraídas a los enfermos y su posterior re inserción está siendo eficaz (al menos en ADA), y que, tras dos o más años de tratamiento se ha conseguido la relativa normalización del sistema inmune y la restauración de la inmunidad celular y humoral, gracias en parte a ventajas de crecimiento que las células tratadas genéticamente parecen tener sobre las anómalas³⁴⁷ (cf. ilustración 39, "Terapia génica").

Aparte de la médula ósea, los tejidos humanos mejor conocidos eran hasta hace muy poco la piel y la sangre. En otras células se plantean múltiples problemas para extraer las células necesarias, cultivarlas durante el tiempo requerido para manipularlas genéticamente y ser reimplantadas al paciente. El bajo número de células madre en la médula ósea, no diferenciadas todavía (antes de constituir las células específicas de la sangre) y problemas en su reconocimiento han constituido un importante obstáculo para la TG. Además, ninguna de las técnicas disponibles a comienzos de los 90 permitía insertar un gen en su *locus* o lugar cromosómico específico dentro de la célula diana.



³⁴⁷ Cf. R. Michael BLAESE, W. French ANDERSON *et al.*, «T Lymphocyte-Directed Gene Therapy for ADA SCID», *Science*, 20 Oct. 1995: 475-480; Claudio BORGIGNON *et al.*, «Gene Therapy in Peripheral Blood Lymphocytes and Bone Marrow for ADA⁻ Immunodeficient Patients», *Science*, 270, 20 Oct. 1995: 471-475.

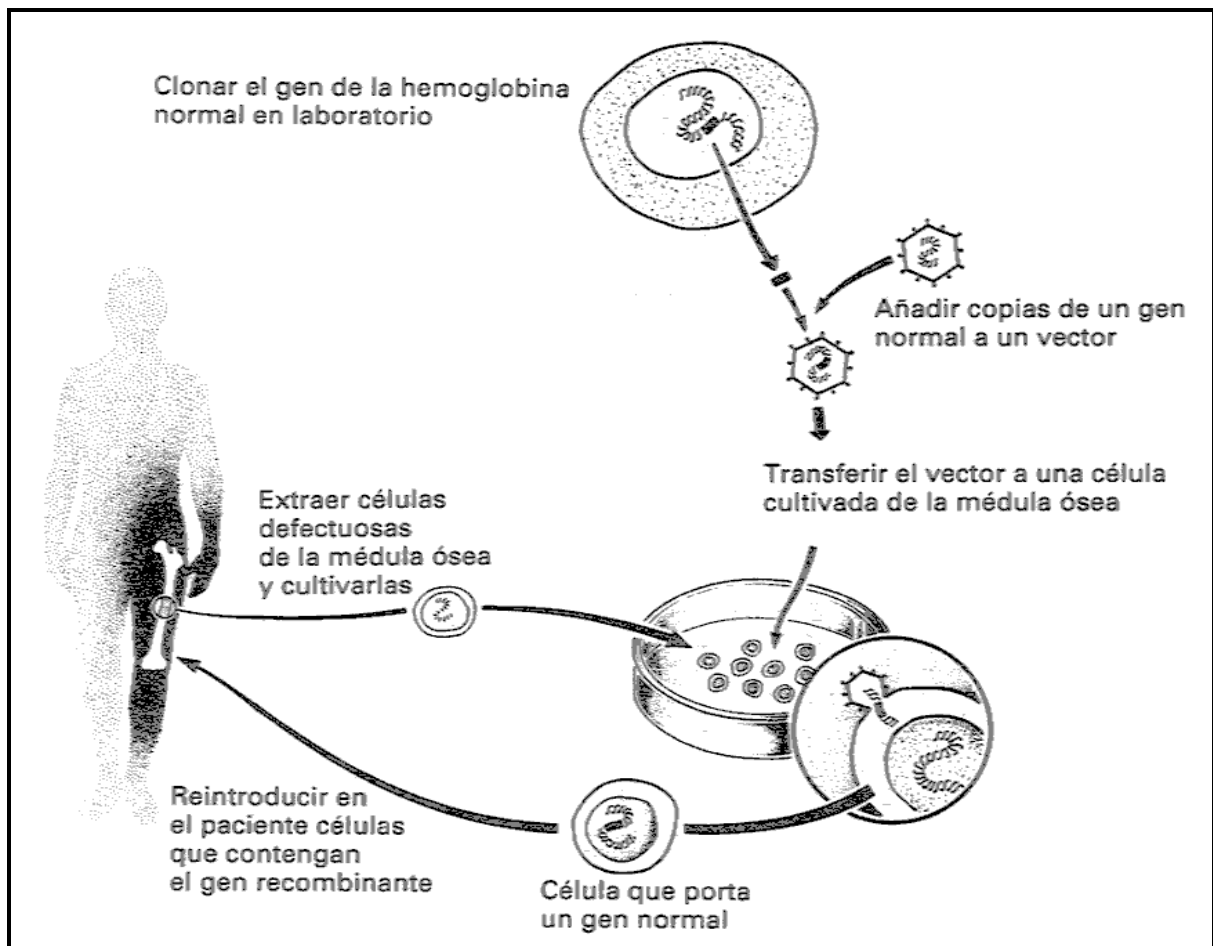


Ilustración 39: Pasos básicos de una eventual terapia génica para la anemia falciforme

• **A finales de 1994**, las posibilidades y aplicaciones de los tratamientos génicos se ampliaron notablemente, con diferentes resultados según las líneas celulares manipuladas:

3.1. Tratamiento génico de enfermedades hepáticas: Los experimentos con ratones transgénicos, bioquímica y fenotípicamente modificados, han permitido evaluar la eficacia terapéutica de la transferencia génica somática de vectores adenovirales con replicación alterada que codificaban el ADNc de la ornitina transcarbamilasa (OTC)³⁴⁸. La duración de su expresión está por determinar todavía, creo, pero los primeros resultados parecen esperanzadores. Algo parecido puede decirse sobre la expresión de beta-galactosidasa y α_1 -antitripsina humana en hepatocitos aislados en modelos transgénicos. A pesar de los problemas técnicos que persisten en relación con la transferencia *ex vivo* de células y de la duración limitada de la expresión terapéutica,

³⁴⁸ La reconstitución de la actividad de la OTC en hepatocitos humanos primarios obtenidos de un paciente con deficiencia de OTC dio lugar a buenos resultados. M.A. MORSY, E.L. ALFORD, A. BETT, F.L. GRAHAM y C.T. CASKEY, «Efficient adenoviral-mediated OTC expression in deficient mouse and human hepatocytes», *Journal of Clinical Investigations* 92, 1983: 1580-1586.

hay al menos dos protocolos clínicos aprobados para la transferencia *ex vivo* de genes al hígado. Los tratamientos van destinados a pacientes con insuficiencia hepática aguda y al tratamiento de la hipercolesterolemia familiar. De manera global, la precaución y el estudio detenido de los protocolos clínicos presentados seguirán siendo la norma, mientras persistan los problemas de expresión transitoria y grado de eficacia insuficiente en el tratamiento genético hepático tanto *in vivo* como *ex vivo*.

3.2. Hemoglobinopatías y tratamiento génico de células hematopoyéticas:

El dominio adquirido en los trasplantes de médula ósea y la capacidad que tienen las células primordiales hematopoyéticas (CPH) para reconstituir totalmente la médula ósea, hacen del sistema hematopoyético un candidato idóneo para el tratamiento génico. Las inmunodeficiencias combinadas severas (ADA), las hemoglobinopatías (talasemias), las deficiencias de adhesión leucocitaria y las enfermedades de depósito lisosomal (enfermedad de Gaucher) han acaparado la mayor parte de las investigaciones en tratamiento génico. Recientemente se han identificado los genes responsables de tres enfermedades inmunitarias ligadas al cromosoma X, y diversos tipos de leucemia, el cáncer y el SIDA están siendo objeto de intensos estudios que incluyen aproximaciones terapéuticas de tipo genético. En las CPH los vectores retrovirales parecen ser, de momento, los más eficaces para la transferencia.

- **ADA** (trastorno autosómico recesivo; frecuencia: 25% de las ICS): Su deficiencia origina una disfunción intensa en las células T y B, que provoca la muerte de los pacientes antes de los 2 años de edad por infección masiva. Actualmente, el tratamiento preferido es el trasplante de médula ósea procedente de un donante HLA idéntico, que puede producir una curación completa aunque conlleva una alta morbilidad. Pero menos de un 30% de los pacientes tienen un hermano HLA idéntico. La sustitución enzimática no consigue una restitución inmunitaria completa y produce otros efectos tóxicos. Un tratamiento sustitutorio, consistente en inyectar el enzima ADA combinada con polietilenoglicol (PEG) permite en ciertos casos frenar los efectos de la enfermedad. Pero es un tratamiento muy caro, ininterrumpido y de eficacia inconstante³⁴⁹.

Tras numerosos experimentos en organismos modelo, se iniciaron hace ya más de cuatro años ensayos clínicos de transferencia génica de ADA hacia las células T periféricas, previamente tratadas *in vitro*³⁵⁰. Aunque algunos pacientes experimentaron una notable mejoría clínica e inmunitaria, los resultados difieren considerablemente de unos a otros y no llegan a normalizarse todos los índices de la función inmunitaria. En

³⁴⁹ Cf. O. COHEN-HAGUENAUER y C. BORDIGNON, *o.c.*, p. 19.

³⁵⁰ La terapia se inició el 14 de septiembre de 1990 en los NIH de EE.UU., bajo la dirección de R. Michael Blaese, Kenneth Culver y W. French Anderson. Cf. W.F. ANDERSON, «Human gene therapy», *Science* 256, 1992: 808-813; R.M. BLAESE, *et al.*, *Human Gene Therapy* 1, 1992: 331.

opinión de algunos, ni en este ensayo pionero ni en otros existen evidencias inequívocas de que el tratamiento genético ha producido beneficios terapéuticos³⁵¹. Los riesgos de posible mutagénesis insertiva de genes relacionados con el cáncer, después de repetidas transferencias retrovirales, no se han visto confirmados hasta el momento³⁵². Pero los modestos resultados han estimulado otras propuestas de ensayos clínicos en Italia y Países Bajos³⁵³. Según sus autores, en uno de estos últimos ensayos la transferencia genética había funcionado y se había conseguido la reconstitución inmunitaria³⁵⁴. En todo caso, es preciso tener en cuenta que los pacientes estuvieron recibiendo también inyecciones rutinarias de ADA sintética, y estos tratamientos convencionales podrían ser responsables en buena parte de su buena salud.

• **Enfermedad de Gaucher:** Autosómica recesiva, es producida por el derivado proteico de un gen que codifica la enzima glucocerebrosidasa. El trasplante alogénico de médula ósea ha corregido la enfermedad en algunos pacientes, pero ya se ha conseguido la transferencia génica retroviral de un gen recombinante normal de la glucocerebrosidasa en células madre de ratón, seguida de la expresión proteica en macrófagos diferenciados a partir de células madre transducidas.

Las hemoglobinopatías representan el trastorno genético más frecuente en humanos, y la mayor parte de los experimentos con tratamiento génico persiguen la expresión regulada de altos valores del gen de la globina utilizando vectores retrovirales. Pero a mediados de 1994 no se había conseguido la expresión regulada de los genes de la globina utilizando vectores retrovirales.

3.3. Tratamiento genético del cáncer: Parece que procesos cancerígenos hereditarios como el retinoblastoma, poliposis adenomatosa familiar, cáncer de mama y melanoma están relacionados con un gen único que predispone al paciente a presentar neoplasia. Leucemia y linfomas no hereditarios parecen provocados por nuevas mutaciones (translocaciones, a menudo) que confieren un nuevo rasgo genético

³⁵¹ Cf. Eliot MARSHALL, «Gene Therapy's Growing Pains», *Science*, 269, 25 Aug. 1995: 1050-1055: «So far, there has been no unambiguous evidence that genetic treatment has produced therapeutic benefits. Even data from the pioneering ADA trials are not decisive» (p. 1050).

³⁵² Cf. R. Michael BLAESE, W. French ANDERSON *et al.*, «T Lymphocyte-Directed Gene Therapy for ADA SCID», *Science*, 20 Oct. 1995: 479.

³⁵³ Cf. P.M. HOOGERBRUGGE *et al.*, «Treatment of patients with sever combined immunodeficiency due to adenosine deaminase (ADA) deficiency by autologous transplantation of genetically modified bone marrow cells», *Human Gene Therapy* 2, 1992: 553-558.

³⁵⁴ Cf. C. BORDIGNON, «Transfer of the ADA gene into bone marrow cells and peripheral blood lymphocytes for the treatment of patients affected by ADA-deficient SCID», *Human Gene Therapy* 4, 1993: 513-520; O. COHEN-HAGUENAUER y C. BORDIGNON, *ibid.* En un artículo más reciente, C. BORDIGNON *et al.* afirman: «These results indicate successful gene transfer into long-lasting progenitor cells producing a functional multilineage progeny» (cf. «Gene Therapy in Peripheral Blood Lymphocytes and Bone Marrow for ADA Immunodeficient Patients», *Science*, 270, 20 Oct. 1995: 471).

a la célula maligna. La corrección génica de todas las células malignas implicadas en procesos cancerígenos constituye un desafío sorprendente.

• **Inmunoterapia contra el cáncer:** Muchos estudios han intentado incrementar la cantidad y citotoxicidad específica de los linfocitos que reaccionan con las células tumorales. Los primeros intentos³⁵⁵ incluían el marcaje de unas células inmunes llamadas linfocitos de infiltración tumoral (TILs, *tumor-infiltrating lymphocytes*) para seguir el progreso del tratamiento contra el melanoma maligno. Steven Rosenberg, uno de los más conocidos investigadores sobre el cáncer de los NIH, consiguió en 1990 la aprobación definitiva para una segunda aplicación de la terapia génica a pacientes con casos avanzados de melanoma, cáncer de piel que anualmente mata a unos 28.000 ciudadanos en EE.UU. El enfoque adoptado por Rosenberg reconoce las limitaciones del recurso a fuerzas externas (radiación, quimioterapia y cirugía) con los pacientes cancerosos y propone una estrategia basada en los propios mecanismos internos del cuerpo, como la terapia génica, para conseguir que el propio cuerpo rechace la enfermedad. Rosenberg y su equipo extrajeron linfocitos de infiltración tumoral procedentes de los tumores de pacientes con melanoma. Los TILs fueron introducidos en una solución de interleuquina-2, una sustancia natural que potencia su efecto destructor, y posteriormente expuestos a retrovirus de leucemia de ratón manipulados. El sistema de transporte y distribución de Rosenberg había sido neutralizado y dotado mediante técnicas de ADN recombinante con un gen humano. Este gen codifica un factor de necrosis tumoral (TNF), una proteína que interfiere con el suministro de sangre al tumor y debilita las células tumorales. Los virus alterados se insertan ellos mismos junto con su gen polizón dentro del material genético de los TILs, y estos son inyectados en la sangre de los pacientes con melanoma. Conforme a las previsiones, los TILs activados se hospedarían en los tumores como si fuesen misiles teledirigidos, atacando las células cancerosas y a la vez liberando el factor antitumoral (tóxico) para ayudar a exterminarlos³⁵⁶.

Un año después, sin embargo, el comité de asesores científicos del *National Cancer Institute's Division of Cancer Treatment* cuestionó la fiabilidad y algunos elementos cruciales de los experimentos de Rosenberg, negándole un contrato de 3,9 millones de dólares por 3 años para desarrollar células TIL en un laboratorio independiente. Han fallado varios aspectos importantes en los dos años de experimentación. Aunque los TILs sí se dirigían al tumor, no lo hacen los modificados con el TNF. Parece que algo relacionado con la inserción del TNF interfiere con su capacidad para hospedarse en el tumor. El resultado es que la mayor parte de los

³⁵⁵ Cf. S. ROSENBERG, «Gene therapy researcher under fire over controversial cancer trials», *Nature* 360, 1992: 399.

³⁵⁶ Cf. S. ROSENBERG, «The immunotherapy and Gene therapy of cancer», *Journal of Clinical Oncology*, 10, 1992: 180.

linfocitos modificados quedan atrapados en el hígado, bazo y pulmones, donde probablemente son destruidos. Y la expresión no regulada en estos órganos del TNF puede originar procesos tóxicos secundarios.

Otro método basado en la inmunoterapia («vacunación genética» o inmunoterapia activa) trata de aumentar el carácter «extraño» de las células tumorales para estimular la acción antitumoral de las células asesinas (linfocitos T y macrófagos) del sistema inmunitario. Las células tumorales producen en su superficie unas proteínas anómalas capaces de activar las células asesinas³⁵⁷. Algunos tumores incluso son portadores de antígenos propios («antígenos asociados a los tumores») que permanecen «silenciosos» en las células normales. Esto ocurre con productos génicos descubiertos en algunos melanomas humanos, las proteínas MAGE (*melanoma antigen*) y MART (*melanoma antigen recognized by T-cells*) descubiertas recientemente por los equipos de T. Boon y Rosenberg, respectivamente³⁵⁸. Normalmente, los antígenos son presentados a las células inmunitarias en forma de fragmentos por las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) presentes en las superficies de las células. Pero una de las diferencias fundamentales entre las células normales y las tumorales está en que estas últimas no presentan correctamente los antígenos tumorales. Esta es una de las características que se pretenden modificar.

• **Incremento de la inmunogenicidad de las células tumorales:** Mediante modificación genética se intenta potenciar la respuesta inmunitaria dirigida contra el tumor. Se utilizan diversas proteínas específicas, especialmente citoquinas y moléculas de adhesión celular (interleuquina-2, interleuquina-4, el TNF, etc.) que no producen ningún efecto sobre el crecimiento de las células tumorales *in vitro* pero inhiben el crecimiento del tumor *in vivo*. En ratón, las células tumorales son eficazmente rechazadas cuando han sido manipuladas mediante técnicas de ingeniería genética para expresar diversas citoquinas o bien el complejo principal de histocompatibilidad. Esto hace pensar que en humanos, el protocolo debería incluir la eliminación de una parte del tumor, la transducción de las células *in vitro* con las formas de expresión adecuadas y el reimplante de estas células tumorales al paciente. Se han aprobado diversos protocolos clínicos en todo el mundo para la transferencia *in vitro* a células tumorales de genes de citoquinas (IL-2, IL-4, el interferón (, el GM-CSF o *factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos*, etc.) para diferentes tipos de cáncer: colorrectal, de mama, melanoma maligno, neuroblastoma, carcinoma de pulmón, de riñón, etc³⁵⁹.

³⁵⁷ Cf. [MC], «Activar la inmunidad para combatir el cáncer», *Mundo Científico*, 139, oct. 1993.

³⁵⁸ C. TRAVERSARI *et al.*, *J. Exp. Med.*, 176, 1992: 1453; Y. KAWAKAMI *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 1994: 3515.

³⁵⁹ Cf. R. FOA *et al.*, «Cytokine gene therapy: a new strategy for the management of cancer patients», *Nat. Immun.*, 13, 1994: 65.

Otros ensayos persiguen la utilización de **genes protectores**, mediante la transferencia de genes que incrementen la resistencia a varios fármacos en células madre de pacientes con tumores sólidos o leucemia y permitan niveles superiores de quimioterapia para erradicar la enfermedad residual³⁶⁰. Otros estudios proponen utilizar **genes destructores** como los de la toxina diftérica y los que codifican el TNF para eliminar las células cancerosas; o el empleo de «genes suicidas», que transforman un producto no tóxico (por ejemplo, un antivírico como el aciclovir) en un veneno que provoca la muerte de las células³⁶¹. Otros enfoques del tratamiento génico contra el cáncer pretenden el marcaje de las células malignas con proteínas codificadas por genes de supresión tumoral como el *p53* (alterado en el 50% de los casos) o *ras* (alterado sólo en el 30%). *In vitro*, las células malignas a las que se ha transferido la forma natural del *p53* ya no tienen capacidad tumorigénica o la tienen más débil que las células originales³⁶².

Muy recientemente, se ha desvelado el funcionamiento de otro gen muy directamente implicado en la supresión de tumores, el *p16*. De momento, se están diseñando los vectores para introducirlo adecuadamente en las células tumorales y conseguir su expresión con arreglo a las previsiones. Pero el propio director de equipo, el español Manuel Serrano³⁶³, reconoce las dificultades inherentes todavía a las terapias génicas y deposita más esperanzas en el diseño de alguna molécula por síntesis química capaz de imitar la acción del gen *p16*.

Todas estas alternativas presentan numerosos inconvenientes todavía. Sigue siendo difícil extraer y modificar células tumorales. Sólo una fracción de ellas (poco controlable) resultan manipulables para una posible fabricación de vacunas parciales³⁶⁴. No todos los tumores son físicamente accesibles. El problema más importante lo constituye la elevada eficacia necesaria en la transferencia de las células modificadas

³⁶⁰ El gen MDR-1 (*multiple drug resistance*) codifica una proteína que expulsa de las células los productos citotóxicos (daunorrubicina, vincristina, vinblastina, taxol, etc.). Varios ensayos clínicos van en esta dirección, sobre todo para pacientes afectados por cánceres de ovario o de mama. Cf. O. COHEN-HAGUENAUER y C. BORDIGNON, o.c., p. 21.

³⁶¹ Cf. K.N. CULVER *et al.*, *Science* 256, 1992: 1.550; [MC], «La terapia por gen suicida», *Mundo Científico* 141, dic. 1993.

³⁶² J.M. BIRCH, «Germline mutations in the p53 tumour suppressor gene: scientific, clinical and ethical challenges», *British Journal of Cancer* 66, 1992: 424-426.

³⁶³ Cf. *El Mundo*, 13 y 14 de enero de 1995; *El País*, 13 de enero de 1995.

³⁶⁴ Un mejor conocimiento de la relación entre las secuencias de las proteínas y sus formas tridimensionales aceleraría la obtención de este tipo de vacunas. Muy posiblemente, podrían diseñarse nuevas proteínas terapéuticas, virtualmente con cualquier tipo de forma deseada (cf. más abajo, p. 242). Puesto que los genes en células tumorales a menudo sólo pueden expresar moléculas o antígenos específicos del tumor, la secuenciación de genes asociados a antígenos específicos de tumor permitiría deducir su estructura tridimensional y añadirles una «unidad de reconocimiento» complementaria, un dominio «asesino» acoplado a la unidad de reconocimiento con efectos destructores sobre cualquier célula tumoral cuando la unidad de reconocimiento se adhiere a su complementario. Además, podrían diseñarse individualmente reactivos terapéuticos específicos para muchos tumores diferentes. Cf. L. HOOD, o.c. (nota 302), p. 160.

a las células neoplásicas, de modo que no perjudiquen a las normales. Por último, la manipulación de células tumorales con genes inhibidores de la proliferación celular como el *p53* requiere la modificación de *todas* las células tumorales, y como la mayoría de cánceres proceden de una cascada de anomalías genéticas, la reversión de una sola de ellas no bastaría seguramente para detener la enfermedad³⁶⁵.

3.4. Tratamiento genético de las células respiratorias (fibrosis quística):

Para esta enfermedad autosómica recesiva, que afecta a 1/2.500 recién nacidos blancos, existe un tratamiento convencional (fluidificación de las secreciones del sistema respiratorio, tratamiento de las infecciones y sustitución de las enzimas pancreáticas). Se ha descubierto recientemente el gen implicado en la enfermedad, el regulador de la conductancia transmembrana (CFTR), lo que ha supuesto un importante avance hacia su tratamiento génico³⁶⁶ (cf. *supra*, nota 301). Se están siguiendo estrategias *in vivo* para el tratamiento de la FQ, más adecuadas y viables que las *ex vivo*. Después de algunos intentos con ratones (instilación traqueal de un adenovirus recombinante con replicación defectuosa que codifica el CFTR) con buenos resultados (aunque la expresión del gen no ha durado más de 42 días) se aprobaron varios ensayos clínicos en humanos utilizando un vector adenoviral con CFTR y transferencia genética de un complejo ADN-liposoma. Los riesgos de toxicidad parecen descartados en los primeros intentos y basta algo tan sencillo como un inhalador para conseguir la expresión del gen y aliviar en un 30% los síntomas de la enfermedad³⁶⁷.

3.5. Tratamiento genético muscular

En ratones se ha conseguido la sustitución de las secuencias anómalas del gen mutante por secuencias normales, corrigiendo así el defecto genético³⁶⁸.

4. Uso terapéutico de ácidos nucleicos anti-sentido

Una aproximación sorprendentemente novedosa al control de la expresión genética consiste en la inyección de secuencias cortas de nucleótidos o sondas de ácidos nucleicos anti-sentido, obtenidas por síntesis química, que se unen al ARN

³⁶⁵ Cf. COHEN-HAGUENAUER y BORDIGNON, o.c. (nota 340), p. 21.

³⁶⁶ Cf. *Science* 245, 1989: 1059-1080.

³⁶⁷ Cf. MORSY, o.c. (nota 348), p. 191; y William H. COLLEDGE, «Cystic fibrosis gene therapy», *Current Opinion in Genetics and Development*, 4, 1994: 466-471.

³⁶⁸ Cf. J.A. WOLFF *et al.*, «Direct Gene Transfer into Mouse Muscle in Vivo», *Science*, 247, 1990: 1465-1468.

nuclear y bloquean su procesamiento o salida desde el núcleo; otras veces se unen directamente al gen para impedir su transcripción en ARN. Como es obvio, este tratamiento es el adecuado para situaciones en las que se trata de bloquear el funcionamiento de un gen cuyo producto resulta nefasto para el organismo. Según las previsiones iniciales, estamos ante una técnica enormemente específica, probablemente decisiva para la regulación controlada de genes específicos, cuyo dominio podría acelerarse gracias al conocimiento detallado de la secuencia de todos los genes humanos que el PGH terminará proporcionando³⁶⁹.

En octubre de 1993, la Agencia Nacional Francesa de Investigación sobre el Sida aprobó un ensayo que proponía el empleo de una secuencia antisentido, producida por la empresa norteamericana Hybridon, para inhibir la replicación del VIH³⁷⁰. De la estrategia antisentido se esperaban además importantes aplicaciones en todas aquellas enfermedades humanas de claro componente genético, incluyendo el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, las inmunes (alergias), las autoinmunes y las infecciones virales.

Sin embargo, los resultados conseguidos hasta hoy (octubre de 1995) indican que la técnica debe afrontar todavía numerosos imprevistos y lo mejor que se puede decir es que “los compuestos antisentido no funcionan tal y como los investigadores esperaban”³⁷¹. Las impresiones de uno de los investigadores directamente implicados en el diseño de este tipo de oligonucleótidos son ilustrativas: «The assumption is that we are designing oligonucleotides that don't interact with anything besides [their targets]»; «Many people are worried that a lot of the positive effects reported are not just antisense but other nonantisense mechanisms as well» (Cy STEIN, Columbia Univ.). Estas limitaciones de la técnica [¿y del «enfoque»?], tras numerosos ensayos clínicos, han provocado que varios expertos critiquen la excesiva rapidez con que se ha dado el salto, en este caso como en otros, del laboratorio a la clínica³⁷². Por consiguiente, habrá que seguir perfeccionando la técnica hasta que funcione con arreglo a las perspectivas. Se ha sugerido que no basta dirigir los oligonucleótidos al gen diana, sino que será preciso diseñar moléculas antisentido capaces de interactuar con las proteínas asociadas al gen, implicando más mecanismos y niveles que el genético. El fracaso inicial en las primeras aplicaciones de esta técnica apunta a la tesis que con mayor detalle expongo en el capítulo seis: la mayor parte de la investigación biomédica se

³⁶⁹ Cf. HOOD, o.c., p. 159-160.

³⁷⁰ Cf. Majid MEHTALI, «Virus para trasplantar a los genes», *Mundo Científico*, nº 153, 1995: 22-25 [24]; también J. LISZIEWICZ *et al.*, en *Proceeding of National Academy of Sciences USA*, nº 90, 1993: 3860.

³⁷¹ Cf. GURA, Trisha, «Antisense Has Growing Pains», *Science*, 270, 27 Oct. 1995: 575-577 (esp. 575).

³⁷² «It too early to take these things to human beings... when we don't even know how they are working in a test tube» (*ibid.*, p. 575). Empresas como Hybridon, Isis, and Gilead «are applying the lessons they are learning from animal studies and early clinical trials to try to come up with better and less toxic compounds» (*ibid.*, p. 577).

desarrolla dentro de un paradigma de investigación centrado casi exclusivamente en un nivel, el genético, que es necesario pero que, a la luz de otros muchos estudios ofrecidos por la literatura experimental, se está revelando claramente insuficiente para la comprensión de las enfermedades que consideramos «genéticas».

5. Ventajas de las TG y perspectivas a corto plazo

Como hemos visto, en los dos últimos años se han producido progresos sustanciales dirigidos a la corrección genética de enfermedades hereditarias. La aproximación genética se irá imponiendo progresivamente por varias razones:

i) Evita las complicaciones potenciales del trasplante, puesto que se introduce el gen normal en el propio tejido somático del paciente.

ii) En un tratamiento ideal, el gen corrector sería diseminado en una línea celular auto-regeneradora, que replicaría el gen transferido y se replicaría a sí misma, eliminando la necesidad de una terapia repetitiva. Ya hemos comentado los logros parciales en la expresión prolongada de los genes transferidos (tratamiento de la deficiencia de ADA y de la FQ, por ejemplo). Recientemente, James Wilson y su equipo en la universidad de Michigan consiguieron resultados positivos en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar³⁷³.

iii) Procedimientos técnicos como la recombinación homóloga (descrita en p. 214) evitan el azar biológico de los vectores virales y permite realizar la sustitución del gen defectuoso por un gen normal. Se ha conseguido una recombinación auténtica en cultivos de células humanas y de ratón usando grandes segmentos de ADN introducidos mediante microinyección o por electroporación (mediante la cual se induce a las células diana a absorber el ADN extraño)³⁷⁴. Este método, una vez perfeccionado lo suficiente, tiene la ventaja de que permite *reemplazar* genes defectuosos por genes normales, en lugar de integrar los genes correctos (vía vector retroviral) entre las células portadoras del gen defectuoso.

iv) El mismo procedimiento está siendo ampliamente utilizado como un medio para obtener ratones transgénicos, de gran interés médico porque permiten construir modelos animales de enfermedades humanas con los que experimentar y desarrollar

³⁷³ Esta enfermedad cardiovascular de origen genético produce un índice de colesterol extremadamente alto, por la ausencia de receptores de «lipoproteínas» de débil densidad (LDL) en la superficie de las células del hígado. Los investigadores modificaron *in vitro* una parte de estas células y les transfirieron el gen del receptor LDL. Después las inyectaron en un catéter conectado a una vena que drena el hígado de la paciente. El índice de colesterol bajó una media del 17% durante varios meses, llegando hasta el 26% en combinación con un medicamento anticolesterolemiante. Cf. M. GROSSMAN *et al.*, *Nature Genetics* 6, 1994: 335.

³⁷⁴ S. THOMPSON, «Germ Line Transmission and Expression of a Corrected HPRT Gene Produced by Gene Targeting in Embryonic Stem Cells», *Cell*, 56, 1989: 313-321.

posibles terapias. En relación con la corea de Huntington, por ejemplo, puesto que conocemos la mutación genética que la provoca, podríamos reproducirla mediante ingeniería genética en los genes homólogos del ratón. El ratón se convertiría así en un modelo para estudiar las maneras de evitar la enfermedad, al menos hasta que aparezca una terapia capaz de corregir las consecuencias de esta trágica alteración. Toda una variedad de enfermedades humanas están siendo reproducidas en ratón para determinar las estrategias terapéuticas adecuadas³⁷⁵. En concreto, para el estudio de enfermedades del sistema inmune se dispone ya un amplio muestrario de modelos murinos³⁷⁶. Aparte de sistemas modelo para el estudio de enfermedades, los ratones transgénicos están siendo utilizados también como biorreactores³⁷⁷.

La TG está dando sus primeros pasos, pero los resultados publicados en los últimos diez o doce meses justifican que las perspectivas a medio plazo sean alentadoras³⁷⁸. Las cuestiones éticas suscitadas por las posibles aplicaciones de estas técnicas se tratarán en el capítulo 5.

III. IMPORTANCIA DE LA CARTOGRAFÍA GENÉTICA PARA LA MEDICINA

La creación de los mapas físico, genético y de secuenciación aumentará significativamente la capacidad para acceder a genes eventualmente interesantes. Por el momento, cada vez que se quiere aislar un nuevo gen relacionado con una enfermedad se debe construir una vía de acceso a ese gen específico, mediante las técnicas de ADN recombinante. Estas vías de acceso se construyen a menudo de forma descoordinada e independiente, por grupos en pugna por localizar genes interesantes, con el consiguiente gasto y dispersión de esfuerzos. La elaboración de los tres mapas del genoma simplificaría enormemente la tarea de localizar genes asociados a enfermedades y reduciría significativamente los costes.

³⁷⁵ Cf. M.A. PELLEYMOUNTER *et al.*, «Effects of the obese Gene Product on Body Weight Regulation in *ob/ob* Mice», *Science*, 269, 28 July 1995: 540 y ss.; DINCHUK, J.E. *et al.*, «Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II», *Nature*, 378, 23 Nov. 1995: 406 y ss.; CLARKE, Alan R., «Murine genetic models of human disease», *Current Opinion in Genetics and Development*, 4, 1994: 453-460; GELLER, A.I. *et al.*, «Behavioral Effects and Gene Delivery in a Rat Model of Parkinson Disease», *Science*, 269, Aug. 1995: 856-857; KÜHN, R. *et al.*, «Inducible Gene Targeting in Mice», *Science*, 269, Sept. 1995: 1427-1429.

³⁷⁶ Cf. Joanne L. VINEY, «Transgenic and knockout models for studying diseases of the immune system», *Current Opinion in Genetics and Development*, 4, 1994: 461-465.

³⁷⁷ Cf. LAMB, B.T. & J.D. GEARHART, «YAC transgenics and the study of genetics and human disease», *Current Opinion in Genetics and Development*, 5, 1995: 342-348.

³⁷⁸ Cf. BEAUDET, A.L., Ch.R. SCRIVER, W.S. SLY & D. VALLE, «Genetics, biochemistry and molecular bases of variant human phenotypes», en *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*, McGraw-Hill, New York, 1995⁷, esp. pp. 107-110. De carácter divulgativo pero con datos muy recientes sobre la TG contra diversos tipos de cáncer e inmunodeficiencias tenemos el trabajo de LYON, Jeff y P. GORNER, *Altered Fates: Gene therapy and the Re-tooling of Human life*. Norton, 1995.

Se calcula que la identificación del gen de la FQ costó aproximadamente unos 150 millones de dólares. La mera disponibilidad de mapas genéticos con una resolución de 2 cM rebajaría en un 80%, según T. Caskey, el coste de la identificación de genes de una enfermedad particular o predisponentes a la misma. La información sobre secuencias de cada región cromosómica facilitaría enormemente el hallazgo de la secuencia específica que constituye exactamente el gen de la enfermedad. Por consiguiente, la elaboración de los tres tipos de mapas del genoma humano hará de la identificación de genes asociados a enfermedades un proceso simple, sencillo y no muy caro. Pero, sobre todo, proporcionará a los investigadores una poderosa herramienta y enriquecerá significativamente la infraestructura necesaria para el progreso de la investigación en biología y medicina³⁷⁹.

IV. UTILIDAD DE LA APROXIMACIÓN GENÓMICA PARA DISCERNIR LAS BASES GENÉTICAS DE LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS

El estudio del síndrome X frágil ilustra perfectamente la eficacia de la *aproximación genómica* para discernir la base genética de una enfermedad heredada. El retraso mental ligado al X ha sido asociado con un extraño y frágil lugar localizado en el punto Xq27.3. El cromosoma se rompe con facilidad por este punto, produciendo una desactivación del gen presente en él y, en consecuencia, el síndrome. El gen responsable de ello fue clonado hacia 1992 por el equipo de C.T. Caskey en los laboratorios del Baylor College (Houston, Texas). En lugar de intentar obtener clones de ADN recombinante derivados específicamente de la región de interés, Caskey y su equipo decidieron construir genotecas de YACs de todo el cromosoma X, cartografiar la localización de clones elegidos al azar y entonces analizar algunos clones hallados en el área Xq27.3. Entre ellos aislaron doce, cuatro pares de los cuales contenían regiones solapantes, fácilmente reconocidas por identificación de huellas genéticas (*fingerprinting*) usando PCR. A partir de uno de estos clones se identificó el gen del X frágil.

Esta aproximación resulta mucho más eficaz que preparar clones de una región específica. Tiene la ventaja de que el material clonado es obtenido indiscriminadamente a partir de una región muy amplia del genoma (el cromosoma X) para después analizarlo en busca de clones eventualmente interesantes. Puesto que el material queda disponible para estudios posteriores, el método resulta particularmente importante cuando se buscan muchos genes en una misma región³⁸⁰.

³⁷⁹ Cf. HOOD, o.c., pp. 137 y 158; D'URSO, o.c. (nota 308), pp. 245-246.

³⁸⁰ Cf. CASKEY, o.c., p. 116.

• **El concepto de «enfermedad molecular»:** De la aproximación genómica a la patología se espera también una mejor definición del concepto de «enfermedad molecular», y de otros aspectos fundamentales para la genética clínica: las bases moleculares de la expresión génica; la mutación como origen de la variación normal y de la enfermedad genética; una mejor comprensión de la diversidad genética humana (el concepto de Garrod sobre la individualidad química y el concepto de polimorfismo); un mejor conocimiento de las enfermedades genéticas humanas, sobre todo de aspectos relacionados con su penetrancia y expresividad; las peculiaridades de las enfermedades multifactoriales; las interacciones entre los factores genéticos sencillos y los factores ambientales, etc.³⁸¹

V. IMPLICACIONES DEL PGH PARA EL DESARROLLO DE LA BIOLOGÍA EN EL S. XXI

1. Introducción: «justificación médica» vs. «justificación tecnológica» del PGH

Hemos iniciado el capítulo tratando aspectos relacionados con lo que podríamos llamar la «justificación médica» del PGH, mezclando por un lado información sobre logros parciales y al mismo tiempo perfilando «perspectivas alentadoras» si se alcanzan los resultados inicialmente previstos. Para algunos, los últimos avances en las técnicas de diagnóstico genético y de terapia génica son un reflejo de nuevos descubrimientos fundamentales que están empezando a cambiar lentamente la medicina clínica³⁸². Pero también en biología se ha producido una auténtica revolución durante los últimos 20 años, que se acelerará a medida que vayamos entrando en el siglo XXI y se complete el desciframiento del genoma humano.

La importancia del PGH no está sólo en que proporcionará una «enciclopedia de la vida», fácilmente accesible por ordenador a médicos y biólogos. Lo que impresiona del proyecto está en su escala y objetivos, cuya realización forzará avances fundamentales en bioquímica, técnicas de instrumentación y sofisticados *hardware* y *software* computacional. Por consiguiente, el éxito del PGH tendría su reflejo inmediato en la mejora y enriquecimiento de la infraestructura necesaria para la investigación biológica.

Aunque de cara al gran público el PGH se intenta justificar normalmente evocando sus posibles beneficios para el tratamiento de las enfermedades genéticas y la comprensión de los mecanismos moleculares responsables de otras muchas

³⁸¹ Cf. BEAUDET *et al.*, o.c. (nota 378), pp. 53-118.

³⁸² Cf. L. HOOD, «Biology and Medicine in the Twenty-First Century», en D.J. KEVLES y L. HOOD, *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Cambridge-London, Harvard University Press, 1993: 136-163 [136-7].

afecciones de gran incidencia) lo que hemos llamado «justificación médica»), lo cierto es que para sus principales protagonistas) científicos, directores de equipos de investigación, instituciones que lo financian, países más directamente implicados) los beneficios del PGH no tienen tanto que ver con sus aplicaciones médicas como con lo que llamaremos «justificación tecnológica». L. Hood lo expresó perfectamente:

«El PGH es la primera gran iniciativa biológica que emprende el desarrollo de tecnologías como uno de sus principales objetivos. Algunas de estas técnicas son necesarias para crear y analizar los tres tipos de mapas esenciales para el PGH. Sabemos cómo construir los mapas genético y físico, pero las tecnologías perfeccionadas aumentarán enormemente la capacidad actual para elaborarlos. Es preciso además desarrollar tecnologías de secuenciación unas 100 ó 1.000 veces más rápidas que las actuales, antes de embarcarnos seriamente en la tarea de secuenciar todo el genoma humano. Para organizar e integrar los datos de los tres mapas) genético, físico y de secuenciación) es preciso desarrollar *hardware* y *software*, para que médicos y biólogos puedan tener acceso informático a esta información y afrontar problemas fundamentales en biología.

Los análisis genómicos de organismos modelo) bacterias, levadura, gusanos, moscas de la fruta y ratón) forman también parte del proyecto. Estos organismos modelo proporcionarán valiosas revelaciones sobre cómo sus genes comparten funciones con los genes humanos, y el genoma de ratón (el único genoma de mamíferos en la lista) ayudará a definir los genes humanos y las regiones reguladoras mediante la identificación de regiones de secuencias conservadas entre dos especies.»³⁸³

Nótese que para L. Hood la nota característica que diferencia al PGH de otras grandes empresas en biología es ser «la primera gran iniciativa biológica que emprende el desarrollo de tecnologías como uno de sus principales objetivos». El mismo autor precisa más adelante:

«La agenda del PGH se divide en tres períodos de 5 años. Durante los dos primeros, el objetivo principal será el desarrollo tecnológico y la creación de los mapas genéticos y físicos. Es probable que sólo después de los 10 primeros años esté disponible la tecnología para la secuenciación a gran escala, hasta el punto de que pueda ser aplicada al genoma humano y al de muchos otros organismos modelo.»³⁸⁴

³⁸³ *Ibid.*, p. 138 (traducción mía).

³⁸⁴ *Ibid.*, p. 137 (trad. mía).

En páginas anteriores hemos visto que los grandes beneficios potenciales del PGH para la medicina clínica parecen muy ligados a los avances en las técnicas de diagnóstico genético y al conocimiento en profundidad de los genes implicados en las enfermedades humanas más comunes, como paso previo a la aplicación de cualquier terapia génica. Pero diagnóstico, análisis del ADN y TG dependen muy estrechamente de los progresos obtenidos en los procedimientos de secuenciación, y esto significa que pasará un tiempo considerable hasta que los beneficios prometidos por la «justificación médica» del PGH se hagan realidad. A corto plazo, lo más interesante del PGH está en su capacidad para generar nuevas tecnologías de gran interés para su aplicación en campos no estrictamente médicos ni biológicos. Dicho en pocas palabras y a modo de hipótesis de trabajo:

- (I) El PGH no ha sido puesto en marcha por los motivos que, normalmente, suelen aducirse cuando las explicaciones sobre su elevado coste se dirigen al gran público («justificación médica»). En realidad, es su «justificación tecnológica» lo que ha conseguido implicar a tantos países, investigadores y laboratorios en su realización, pues la infraestructura necesaria para la consecución de sus objetivos proporcionará a sus protagonistas una posición muy competitiva en la investigación biomédica del próximo siglo y en sus posibles aplicaciones industriales (industria farmacológica, terapéutica, de instrumentación de laboratorios, *software* y *hardware* para manejo de información biológica en grandes bases de datos, etc.).

La «justificación médica» es importante, pero más bien a largo plazo y muy ligada a la incidencia de las enfermedades hereditarias entre la población y al descubrimiento de las bases genéticas de enfermedades comunes. Los beneficios de la TG se apreciarán sobre todo en el tratamiento de enfermedades hereditarias monogénicas o de las adquiridas provocadas por mutaciones en un solo gen (quizás también en varios genes, muy pocos). Si esta fuese la mejor justificación disponible del PGH, seguramente no resistiría mucho los argumentos de quienes están convencidos de que esa inversión sería mucho más útil en el tratamiento de enfermedades más comunes que las hereditarias, como la malaria y otras producidas por graves deficiencias en la alimentación y las condiciones sanitarias, que provocan millones de muertos cada año en extensas regiones del planeta.

2. Áreas más beneficiadas por los resultados del PGH

Si la obtención del mapa completo de secuenciación del genoma humano es una realidad a comienzos del siglo XXI, los beneficios potenciales derivados pueden agruparse, según L. Hood, en 4 categorías:

- 1ª. Innovaciones importantes en muchos aspectos de la biología y la medicina por la aplicación generalizada de las tecnologías necesarias para el desarrollo del PGH.
- 2ª. El acceso por ordenador a los mapas del genoma humano y de otros organismos alterará radicalmente la práctica habitual de la biología.
- 3ª. El acceso a los mapas genéticos y de secuencias del genoma humano modificará drásticamente la práctica de la medicina clínica.
- 4ª. La información generada por el PGH, así como las nuevas tecnologías que emergerán de esta empresa, afianzarán a los EE.UU. en una posición altamente competitiva en la industria biotecnológica mundial³⁸⁵.

En esta enumeración, L. Hood explicita el argumento decisivo que, muy probablemente, inclinó a la mayoría del Congreso en EE.UU. a financiar tan rápida y generosamente el PGH norteamericano. Nótese cómo la «justificación médica» tiende a resaltar la importancia y novedad de los cambios que se producirán en la práctica de la medicina clínica. Lo más destacado es la magnitud de las innovaciones tecnológicas necesarias, su extenso campo de aplicación y, finalmente, su traducción en términos de competitividad en la industria biotecnológica mundial.

Las mayores urgencias del PGH se centran en el desarrollo de tecnologías más eficaces para el manejo/análisis del ADN, cartografiado y secuenciación. En el estadio actual, se atisban por dónde irán las mejoras en las técnicas de cartografía física y genética, pues existe el potencial para incrementar la resolución y sensibilidad de los métodos de análisis del ADN. El gran desafío será multiplicar por 100 el ritmo en la obtención de secuencias finales, imposible si no se producen progresos sustanciales en el desarrollo de nuevas técnicas de automatización. Otro obstáculo importante lo constituyen los problemas computacionales relacionados con el proyecto. La clave para el desarrollo tecnológico requerido está en una aproximación multidisciplinar combinando aportaciones de las matemáticas aplicadas, física, química, ingeniería, ciencias de la computación y biología³⁸⁶. Estas reflexiones llevan a preguntarse si realmente asistimos a un desarrollo importante de la biología o, por el contrario, lo que hay es un relanzamiento de las grandes disciplinas fuertemente consolidadas, clásicas (la mayoría) matemáticas, física, bioquímica, ingeniería industrial) y otras más recientes

³⁸⁵ *Ibid.*, p. 138.

³⁸⁶ *Ibid.*, p. 139.

) ciencias de la computación, electrónica, instrumentación y automatización), con la investigación biológica como pretexto y contexto de trabajo.

3. La función de los centros interdisciplinarios avanzados de biotecnología molecular

El PGH ha propiciado el establecimiento de centros interdisciplinarios para el desarrollo de nuevas tecnologías en biología. Funcionan combinando diversas áreas: entrenamiento en química de proteínas, espectrometría de masas, química de ácidos nucleicos, secuenciación de ADN a gran escala, cartografía genética, diagnóstico de ADN y técnicas computacionales. Del intercambio de experiencias entre los grupos se espera un desarrollo importante de técnicas e instrumentación que, previsiblemente, tendrán un gran impacto en el PGH³⁸⁷. Áreas necesitadas de urgente desarrollo son las siguientes:

1^a. Técnicas para una *síntesis rápida de pequeños fragmentos de ADN* (oligonucleótidos), pues el PGH obligará a utilizar miles de sondas de ADN para la clonación de genes, la secuenciación de ADN y la obtención de cebadores para la PCR. Hood y su grupo lograron hace unos tres años automatizar la técnica manual utilizada anteriormente para unir la primera base a un pequeño soporte sólido inerte e ir obteniendo por diversos procesos químicos una cadena creciente de ADN. Además de ahorrar tiempo, la técnica incrementa enormemente la cantidad de ADN final sintetizado y permite sintetizar múltiples cadenas simultáneamente (máquinas de cuatro columnas)³⁸⁸. En un principio, lo ideal sería disponer de máquinas capaces de sintetizar entre 50 y 100 fragmentos de ADN simultáneamente, de forma rápida y barata.

2^a. *Disponibilidad de mapas físicos en bases de datos computarizadas*, almacenados como una serie de clones solapantes de «lugares etiquetados por su secuencia» (STSs). Cada STS hace de marcador único para el reconocimiento de esa región de la secuencia genómica. Como vimos en el cap. 2, son de gran utilidad en la construcción de mapas físicos, para definir clones únicos de ADN y también para identificar clones que comparten secuencias únicas de ADN y generar así inserciones solapantes para el mapa físico. Este mapa puede ser almacenado en una base de datos computarizada como una serie de clones de STSs solapantes. Esta información

³⁸⁷ *Ibid.*, p. 140, fig. 13.

³⁸⁸ La importancia de estos desarrollos se comprende mejor si tenemos en cuenta que, a comienzos de los 70, Ghobind Khorana y 25 becarios posdoctorales tardaron casi 5 años en completar la síntesis de un pequeño gen. Esa tarea hoy puede hacerla un técnico con varias máquinas a cuatro columnas en un día. Cf. HOOD, o.c., p. 140.

puede ser consultada electrónicamente por otros investigadores para que puedan recrear el mapa físico de sus propias genotecas usando los pares cebadores de la PCR como herramientas de búsqueda. Esto evita por completo el obstáculo de almacenar y enviar grandes series de clones de ADN. Además, los STS de un laboratorio pueden ser mezclados fácilmente con los de otros laboratorios. Los STSs facilitan, además, la integración de los mapas genético y físico.

3^a. Desarrollo de *técnicas para el análisis automatizado de los polimorfismos de ADN*³⁸⁹, en principio sobre la base de estaciones de trabajo robotizadas capaces de manejar placas con muchas muestras diferentes y que permitan analizar simultánea y automáticamente un elevado número de marcadores (unos 100 como mínimo). El artefacto debería ejecutar eficazmente todas las fases del proceso: 1) amplificación mediante PCR del segmento de ADN cuyo polimorfismo se quiere analizar; 2) análisis de los polimorfismos para determinar qué formas están presentes; y 3) lectura automática y almacenamiento directo de los resultados en el ordenador. Un equipo de estas características permitiría a un sólo técnico realizar más de 1.200 análisis diarios, simplificaría mucho el análisis de los marcadores necesarios para crear el mapa genético y sería de gran ayuda para determinar rápidamente la localización de los nuevos marcadores genéticos interesantes. Sustituiría a las técnicas convencionales de cartografía genética (con RFLPs), mucho menos eficaces y difíciles de automatizar.

4^a. La obtención del mapa de secuenciación de los 24 cromosomas humanos exige imperativamente el desarrollo de *técnicas de secuenciación*, capaces de automatizar eficazmente los múltiples procesos implicados en la secuenciación y de eliminar los frecuentes cuellos de botella en la obtención del producto final. Hood y su equipo desarrollaron un procedimiento basado en el empleo de cuatro tinciones fluorescentes distintas para codificar el color de las 4 bases de ADN. La secuencia de bases puede ser leída como bandas coloreadas desplazándose en un gel por electroforesis. Una vez estandarizado, permitiría analizar más de 12.000 pb de ADN por día (a comienzos de los 80, un científico habría necesitado un año entero para analizar esa cantidad). Pero muchos expertos confían en la aparición, dentro de los próximos diez años, de estrategias completamente nuevas y mucho más eficaces para la secuenciación del ADN: microscopía electrónica de efecto túnel, espectrometría de

³⁸⁹ Recordemos que los genomas humanos son altamente polimórficos: de un individuo a otro la variación se estima en una por cada quinientas bases. Los mapas genéticos se crean siguiendo la distribución generacional de los polimorfismos de ADN en familias. En el cap. 3 señalábamos que, en una primera etapa, el PGH pretende construir un mapa con más de 1.600 marcadores genéticos identificados y una resolución aproximada de 2 cM. Cf. HOOD, o.c., p. 143.

masas, etc. El ideal sería disponer de instrumentos con capacidad para secuenciar de 1 a 10 millones de pb por técnico y día³⁹⁰.

5ª. Las *ciencias de la computación* constituyen otra de las áreas a las que el PGH plantea desafíos importantes. Uno de especial urgencia tiene que ver con la necesidad de introducir mejoras sustanciales en el procesamiento de la señal. A medida que se desarrollan los procedimientos automatizados de secuenciación (por ejemplo, mediante análisis de las bandas de fluorescencia) se incrementa exponencialmente la cantidad de datos e información final obtenida. El tratamiento y almacenamiento de toda la información relacionada con la secuencia genómica sería enormemente engorroso con las herramientas y estructuras de las bases de datos actuales. Las nuevas bases de datos deberían poder proporcionar una descripción muy detallada de esta secuencia (100 veces superior a la que hoy es posible)³⁹¹.

Los expertos en computación deberán dedicar gran parte de su tiempo en los próximos años al desarrollo de algoritmos eficaces para la comparación de cualquier secuencia nueva obtenida con todas las existentes en la base de datos, en orden a establecer la similitud de patrones y determinar el emparejamiento de las cadenas. Asimismo, de las largas y monótonas secuencias de ADN los investigadores tendrán que ser capaces de extraer, con ayuda de las herramientas informáticas, una amplia variedad de información relativa a los límites de los genes, la presencia de elementos reguladores y la existencia de secuencias que puedan estar relacionadas con funciones cromosómicas específicas, tales como replicación, compactación y segregación. La clave para extraer toda esta información está en la capacidad del sistema informático para comparar cada secuencia con todas las preexistentes y determinar las similitudes³⁹². Por consiguiente, el PGH no es sólo ni principalmente una gran iniciativa en biología. La consecución de sus objetivos exige una estrecha cooperación entre biólogos y científicos de la computación como principales protagonistas, en la que el trabajo más creativo parece corresponder a estos últimos.

4. Impacto del PGH en la formación de los futuros biólogos y en el enfoque de la investigación biológica

³⁹⁰ Una excelente descripción de todas estas técnicas y de sus limitaciones encontramos en COOPER, o.c., pp. 151-163 y, sobre todo, en pp. 280-299.

³⁹¹ Cf. COOPER, *ibid.*, pp. 160-163 y 250-279.

³⁹² En 1993, L. Hood informó del desarrollo de un coprocesador especializado, el *Biological Information Signal Processor* (BISP), que transforma el algoritmo de Waterman-Smith (el más utilizado para el análisis de similitudes en las secuencias) en un chip de silicón. El BISP, diseñado por el *Jet Propulsion Laboratory at Caltech*, contiene 400.000 transistores en un cm². Su rendimiento, comparado con el de los ordenadores avanzados tipo *Sun Sparcstation 1*, *Cray 2* o *Connection Machine 3*, es sorprendentemente rápido. Cf. HOOD, o.c., p. 147-148.

Hemos descrito en parte la función de los entornos de investigación interdisciplinarios, en los que se fomenta la concentración de expertos en muchas disciplinas diferentes (ciencias de la computación, física aplicada, matemáticas aplicadas, ingeniería, química, y otras disciplinas dentro de la propia biología) para el desarrollo del amplio abanico de técnicas requeridas por el PGH. En principio, se podría pensar que el PGH constituye la oportunidad para interesar momentáneamente a tantos expertos heterogéneos en problemas biológicos pero que, a largo plazo, sería difícil persuadirles para un compromiso prolongado en este tipo de investigación orientada al desarrollo tecnológico. No obstante, existen razones para pensar que esta solución inmediata (la concentración de expertos) es la más viable de momento pero no la más eficaz a largo plazo.

Algunos han propuesto un enfoque diferente del problema, orientando los esfuerzos hacia la institución de nuevos programas de doctorado en biotecnología que sirvan de puente con otras disciplinas y permitan la formación de un nuevo tipo de biólogo. Tendrían acceso a estos programas estudiantes interesados en especializarse en un área de la biología (biología molecular, por ejemplo) y en otra disciplina (ciencias de la computación, por ejemplo). En cada área, el estudiante tendría un tutor y los ejercicios de entrenamiento y evaluación apropiados³⁹³.

En lugar de cursar un programa genérico de doctorado, se trataría más bien de elegir un problema fundamental en biología y desarrollar y aplicar las herramientas computacionales (o de cualquier otra materia) eventualmente útiles para abordarlo. Al estudiante de doctorado se le proporcionaría la formación necesaria para introducir en biología los conocimientos de computación necesarios para abordar problemas similares. Los científicos formados en este tipo de programas adquirirían experiencia en biología y en otras disciplinas y, al mismo tiempo, la capacidad para fomentar colaboraciones interdisciplinarias encaminadas al desarrollo de nuevas técnicas aplicables en biología. Estos científicos de formación interdisciplinaria desempeñarán, muy probablemente, un papel preeminente en la biología y medicina del siglo XXI³⁹⁴.

5. Otras implicaciones del PGH para la biología contemporánea

5.1. Importancia de la modelización por ordenador del funcionamiento de sistemas biológicos reales: Hood y otros opinan que el futuro de la biología dependerá, con toda seguridad, del análisis de sistemas complejos y de redes informáticas que permitan el manejo de moléculas, células o incluso cultivos y

³⁹³ *Ibid.*, p. 147.

³⁹⁴ *Ibid.*, p. 149.

colecciones de células³⁹⁵. Para comprender tales sistemas, deben ser definidos los elementos individuales de la red y la naturaleza de su conectividad. Los modelos por computador requerirán investigar el comportamiento de la red cuando se perturben elementos individuales. Y, finalmente, la conducta o funcionamiento modelados en ella deberán ser comprobados en sistemas biológicos reales. En relación con el ser humano, la modelización del desarrollo y funcionamiento orgánico requiere como paso previo la identificación de todos sus genes.

La identificación de los 100.000 genes humanos supondrá un paso importante hacia la determinación de los elementos claves para el crecimiento y desarrollo de todo nuestro complejo sistema orgánico. Una vez conocida toda la secuencia del genoma humano, serán necesarias diversas estrategias computacionales y biológicas para localizar con precisión todos los genes entre secuencias brutas de ADN. Los programas y aplicaciones en desarrollo intentan combinar diversos rasgos generales de los genes para facilitar la búsqueda: composiciones especiales de bases de las regiones codificantes, secuencias especiales en los límites entre exones e intrones, etc. A medida que en las bases de datos se dispone de más datos sobre secuencias procedentes de humanos o de otros organismos modelo, las herramientas informáticas permiten comparar las nuevas secuencias analizadas con las que ya existen en las bases de datos, esperando que las similitudes entre secuencias ayuden a revelar los límites de cada gen. La eficacia de esta estrategia de búsqueda depende, obviamente, tanto de las aplicaciones desarrolladas como de la información contenida en las bases de datos.

5.2. Descubrimiento de aspectos importantes en los procesos moleculares:

Determinada la secuencia completa, podrá compararse con la de organismos afines. El ratón contiene la mayoría de los genes humanos y parece que las regiones codificantes y los elementos reguladores se conservan mucho más, durante la evolución, que el ADN intergénico. Por consiguiente, el análisis comparativo de secuencias de ADN humano y de ratón será de gran ayuda en la identificación y análisis de los genes humanos que persigue el PGH. Pero se plantean también algunos problemas de difícil solución. La identificación de las regiones codificantes (exones) resulta más complicada de lo esperado porque muchos genes muestran patrones alternativos de *splicing* del ARN, de manera que a partir de la misma secuencia génica en el ADN se pueden transcribir varios ARNm diferentes cuyos procesos de *splicing* pueden originar combinaciones diferentes de exones o situar determinados exones en lugares diferentes. Esto significa que para definir todas las formas alternativas de algunos genes en particular se tendrían que estudiar cuidadosamente los ARNm en los tejidos apropiados. A pesar de todo, nadie discute que la identificación de la mayoría

³⁹⁵ *ibid.*

de los 100.000 genes humanos proporcionará a los biólogos una poderosa herramienta para explorar y desarrollar múltiples aspectos de la biología contemporánea³⁹⁶.

5.3. Nuevas estrategias para la búsqueda rápida de genes de interés:

Algunos biólogos sostenían hace un par de años que, en lugar del ADN genómico, deberían secuenciarse las copias de ADNc del ARNm. La razón es que el ADNc proporciona una lectura directa de las regiones codificantes de los genes y estas secuencias, llamadas *etiquetas de secuencia expresada* (ESTs, del inglés *expressed sequence tags*) podrían ser usadas también como marcadores distribuidos a lo largo de todo el genoma para facilitar la obtención de los fragmentos necesarios para elaborar un mapa físico. Disponiendo de algunos secuenciadores automáticos capaces de identificar al menos unas 5.000 ESTs por año, en poco tiempo se podrían obtener las ESTs asociadas a la mayoría de los 100.000 genes humanos y adelantar considerablemente algunos objetivos del PGH. Los ESTs permitirían una rápida identificación y evaluación de casi todos los genes humanos. Hay quienes llaman a esto la «pelea por el oro» en biología, no exenta de implicaciones sorprendentes.

Sin entrar en aspectos relacionados con las solicitudes de patentes para estas ESTs, la búsqueda exclusiva y rápida de ESTs tropieza con obstáculos importantes. En primer lugar, los elementos reguladores no son expresados en ESTs, ni tampoco otras muchas secuencias importantes para el conjunto de las funciones cromosómicas. Además, por diversas razones, no todos los genes humanos pueden ser identificados mediante la estrategia de ESTs³⁹⁷. Por consiguiente, la secuenciación del ADNc puede ser una gran ayuda para la consecución de los objetivos del PGH³⁹⁸ pero nunca en sustitución de la secuenciación del ADN genómico.

Muy recientemente se han desarrollado técnicas para la identificación de genes de extraordinaria precisión, como la clonación posicional³⁹⁹, el análisis representativo de las diferencias genéticas, la hibridación genómica comparativa o la búsqueda de secuencias alélicas sin acoplamiento. Monaco y Brown ofrecen una descripción detallada de todas ellas⁴⁰⁰.

³⁹⁶ *Ibid.*, p. 150.

³⁹⁷ *Ibid.*, pp. 150-151.

³⁹⁸ Cf. las referencias a los logros de C. Venter en el cap. 2, p. 110.

³⁹⁹ Cf. David L. NELSON, «Positional cloning reaches maturity», *Current Opinion in Genetics and Development*, 5, 1995: 298-303.

⁴⁰⁰ Cf. A.P. MONACO, «Isolation of genes from cloned DNA» y P.O. BROWN, «Genome scanning methods», en *Current Opinion in Genetics and Development* 4, 1994: 360-365 y 366-373, resp.

5.4. Técnicas para medición de la actividad simultánea de un elevado número de genes: Para efectuar un seguimiento simultáneo de un elevado número de genes se han desarrollado en los últimos meses dos métodos diferentes de gran potencial:

[1] El método denominado **SAGE** (Serial Analysis of Gene Expression) permite identificar el 95% de los genes mediante una secuencia de sólo 9 pb, identificada en el mismo lugar en todos los genes analizados. La cantidad de dicha secuencia en un tejido particular proporciona una medida de la actividad del gen que nos interesa en ese tejido. A partir de los ARNm de un tejido determinado se obtienen ADNc, y se marcan sus extremos 3' con una molécula de biotina. Los ADNc son digeridos por enzimas de restricción que permiten aislar los extremos 3' con ayuda de moléculas que se unen a la biotina (estreptavidina). Tras someterlos a otras enzimas de restricción, seleccionan un fragmento que contenga al menos 9 pb procedente de ese segmento. Mediante PCR, crean cientos de copias de cada etiqueta SAGE, las unen a otras 30-50 etiquetas diferentes en una única molécula y proceden a clonar y secuenciar esas moléculas. Con el instrumental adecuado disponible actualmente, un solo técnico puede hacer un seguimiento [*¡monitorizar!*] de 20.000 genes en apenas un mes⁴⁰¹.

[2] El «seguimiento cuantitativo de los patrones de expresión génica mediante micro-muestras de ADNc» no es otra cosa que un sistema robotizado de gran rendimiento, que permite disponer sobre una superficie un elevado número de micro-muestras ADNc, usadas para medir la expresión cuantitativa de los genes correspondientes. El pequeño tamaño y la alta densidad de las micro-muestras permite utilizar volúmenes de hibridación de 2 microlitros para detectar transcritos infrecuentes o raros, en mezclas con sondas extraídas a partir de un total de 2 microgramos de ARNm. Este método permitió medir la expresión diferencial de 45 genes de *Arabidopsis* mediante hibridación fluorescente de dos colores, simultáneamente⁴⁰².

5.5. La importancia de localizar y descifrar los «códigos de área molecular»: En el cap. 2 hicimos referencia a los elementos reguladores presentes en los segmentos de unos 500-10.000 pb que constituyen los límites de un gen. Estos elementos reguladores funcionan en virtud de unas proteínas específicas que se unen al ADN e interactúan con ellos, los llamados factores *transactivadores* (cf. p. 88). Estos factores controlan los modos temporales (tiempo de desarrollo) y espaciales (lugares en los tejidos) de expresión, coordinan la expresión de un gen en células particulares

⁴⁰¹ Cf. R. NOWAK, «Entering the Postgenome Era», *Science*, 270, 1995: 368-371.

⁴⁰² Cf. SCHENA, SHALON, DAVIS, BROWN, «Quantitative Monitoring of Gene Expression Patterns with a Complementary DNA Microarray», *Science*, 270, 1995: 467-470.

con la de otros) a veces miles) genes activos y controlan, además, la amplitud de la expresión. Estas tres funciones pueden ser descritas como un «código de área molecular»⁴⁰³.

Como hipótesis de trabajo, los biólogos moleculares se atienen a la idea de que esos tres elementos de la expresión génica deben ser dictados por secuencias específicas de ADN descifrables, del mismo modo que un número telefónico se compone de grupos de dígitos que restringen sucesivamente el área de localización del abonado. Esto significa que, una vez identificados, los elementos reguladores podrían servir como un código de área molecular para determinar en qué células se expresa un gen, cuándo es expresado durante el desarrollo, la magnitud de su expresión y) un aspecto fundamental) los demás genes con los que puede ser expresado de forma coordinada. Es de suponer que los códigos de área molecular serán una herramienta insustituible para identificar los miembros individuales de «la red biológica» que constituye un organismo y tendrán, pues, un importante papel en los posibles modelos de «redes biológicas reguladoras» derivados del PGH⁴⁰⁴.

Previsiblemente, los elementos reguladores o códigos de área molecular serán identificados con las mismas estrategias seguidas para localizar genes. El análisis computacional permitirá la comparación con otros elementos reguladores conocidos y, con el tiempo, las propiedades comunes de la secuencia de los elementos reguladores servirán de referencia para crear aplicaciones y algoritmos específicos de reconocimiento. Una comparación cruzada entre las principales regiones reguladoras en ADN de ratones y humanos sería muy útil para acotar posibles elementos reguladores porque, del mismo modo que sus contrapartidas en genes, parecen estar muy conservadas⁴⁰⁵. Esta aproximación debería completarse con una investigación paralela de las correspondientes proteínas transactivadoras (y grupos de proteínas) que reconocen los distintos «códigos de área» en el ADN.

⁴⁰³ En relación con la albúmina, por ejemplo, los elementos reguladores del ADN y las proteínas del ADN que controlan su expresión proporcionan las instrucciones para que sea expresada sólo en las células del hígado, en un período determinado del desarrollo humano y en concentraciones de ARNm casi mil veces más mayores que las de un gen medio. Cf. HOOD, *o.c.*, p. 151-152.

⁴⁰⁴ *Ibid.*, p. 152.

⁴⁰⁵ Este elevado grado de conservación, tanto en ADN humano como en ADN de ratón, permitió identificar el primer elemento regulador en mamíferos. *Ibid.*

5.6. Importancia del PGH para la biología de proteínas

5.6.1. Cambio de estrategia para su identificación: Hasta el momento, el estudio de una proteína en biología suele comenzar por la identificación de una función particular, el diseño de un experimento para comprobar esta función y la realización de ensayos adicionales para purificar la proteína responsable de tal función. Una vez secuenciada y determinado el orden de sus aminoácidos, el código genético sirve de diccionario para traducir la proteína a una secuencia de ADN. Esto permite sintetizar sondas de ADN y, finalmente, clonar el gen mediante las técnicas convencionales de ADN recombinante.

Existen razones para pensar que el PGH invertirá por completo esa estrategia. Cuando la mayoría de los 100.000 genes humanos hayan sido identificados, será preciso desarrollar nuevos procedimientos para determinar sus funciones⁴⁰⁶. Por el momento, la capacidad de análisis genético está muy limitada, entre otras razones porque más de la mitad de nuestros genes son expresados en el cerebro y muchos de ellos por tan poco tiempo durante el desarrollo y en tan pocas células que muy pocas técnicas permiten identificarlos. Las posibilidades actuales de identificación siguen todavía muy ligadas al análisis directo de la secuencia de ADN genómico⁴⁰⁷.

5.6.2. Identificación de proteínas a partir de la secuencia de ADN de un gen: Los biólogos confían en que el conocimiento de las secuencias de todos los genes humanos permitirá identificar las proteínas correspondientes. En concreto, se trata de reconocer los motivos y dominios que constituyen los bloques estructurales de las proteínas⁴⁰⁸. Las herramientas computacionales serán, con toda seguridad, imprescindibles para definir dominios y motivos. Pero ahorraría mucho tiempo y esfuerzo la identificación de los aproximadamente 100-500 motivos posibles que

⁴⁰⁶ Algunas alternativas posibles para determinar la función de nuevos genes descubiertos: i) Dado el incremento continuo de la cantidad de información sobre nuevos genes y sus funciones, sería razonable comenzar la búsqueda rastreando las bases de datos existentes, para comprobar si otros genes de función conocida muestran características similares en la secuencia; ii) Los códigos de área molecular proporcionados por los elementos reguladores también serán útiles para indagar funciones genéticas; iii) De cada gen, en principio, se podría extraer información relativa al lugar celular donde se localizan sus funciones correspondientes; iv) Y, como vimos en el cap. 3., un gran número de genes pueden estar presentes en los demás organismos modelo cuyos genomas serán secuenciados en el PGH. El hallazgo en ratón de genes que corresponden a otros genes humanos desconocidos abre la posibilidad de experimentar con el organismo modelo para descubrir la función de ese gen en humanos. *Ibid.*, p. 153.

⁴⁰⁷ *Ibid.*

⁴⁰⁸ A las unidades funcionales individuales dentro de la proteína se les llama *dominios*. *Motivos* son los pequeños bloques que componen cada dominio. Si comparamos la proteína con un tren, los vagones individuales serían los dominios, asignando a cada vagón una función diferente. Los motivos de un dominio corresponderían a los componentes individuales de los vagones (ruedas, paredes, ventanas). Una proteína puede tener entre 1 y 15 ó más dominios. Las moléculas de anticuerpos humanos contra virus y bacterias, por ejemplo, se pliegan en 6 dominios similares, dos de los cuales están implicados en reconocer invasores y cuatro en destruirlos. Cf. R.F. DOOLITTLE y P. BORK, «Módulos móviles en la evolución de las proteínas», *Investigación y Ciencia*, 207, dic. 1993: 22-29.

constituyen los componentes estructurales básicos de las proteínas. Tendríamos así una herramienta valiosísima para comprender las funciones de la proteína y cómo el orden de sus aminoácidos determina su estructura y forma tridimensional.

5.6.3. El gran enigma de la biología contemporánea: Las reglas que rigen el plegamiento de las proteínas constituyen uno de los mayores enigmas irresueltos de la biología contemporánea. Muchas perspectivas de desarrollo para la biología dentro de los 15 ó 20 años próximos se centran en la determinación de esas reglas, de manera que, a partir de la secuencia primaria de aminoácidos de una proteína concreta, se pueda predecir cuál sería su estructura tridimensional. El conocimiento de los motivos de la proteína serán la clave para esta posibilidad: una vez conocida la estructura de un motivo particular, es de suponer que todas sus variantes en diferentes proteínas tendrán estructuras muy similares⁴⁰⁹.

5.6.4. Importancia de un alfabeto estructural: La identificación de las 100-500 estructuras básicas correspondientes a los motivos proteínicos proporcionaría un alfabeto estructural o clave para comprender cómo las proteínas se ensamblan en tres dimensiones. Este conocimiento aumentaría las posibilidades de acierto de otras estrategias posibles: cálculos teóricos sobre minimización de energía, mutagénesis *in vitro* para alterar racionalmente la secuencia de un gen y determinar así cómo cambia la estructura correspondiente de la proteína. Los avances en modelización de estructuras tridimensionales de alta resolución amplían notablemente las posibilidades del análisis de proteínas.

La capacidad para predecir el plegamiento tridimensional de proteínas abre un nuevo campo de estudio: cómo se relacionan su estructura y su función. De momento, apenas se conocen proteínas respecto a las cuales la biología contemporánea pueda explicar satisfactoriamente cómo su estructura le permite realizar su función. El paso de la estructura a la función parece el verdadero desafío para la biología molecular en los próximos años y, sobre todo, para quienes trabajan en el diseño de sus nuevos recursos tecnológicos⁴¹⁰.

6. Utilidad de los animales modelo transgénicos en biología

⁴⁰⁹ *Ibid.*, pp. 154-155.

⁴¹⁰ Algunos hablan ya de la necesidad de emprender un gran proyecto que complete las aportaciones del PGH, centrado en el estudio de las proteínas y sus funciones (cf. Patricia KAHN, «From Genome to Proteome: Looking at a Cell's Proteins», *Science*, 270, 1995: 369-370). La opinión de Hood al respecto es tajante: «It is interesting to note that there is still no protein in contemporary biology for which we understand completely how its structure enables it to carry out its function. The step from structure to an understanding of function is a challenging one. Once again, new tools and approaches will have to be developed to take it.» (cf. HOOD, *o.c.*, p. 155).

Un conocimiento mucho más preciso de los genomas murino y humano, y la disponibilidad de técnicas eficaces para introducir los genes en sus lugares cromosómicos apropiados, en líneas celulares embrionarias que después se hacen crecer en ratón, está haciendo posible, como dijimos, la reconstrucción en ratones de defectos genéticos humanos⁴¹¹. Pero esta capacidad será de enorme utilidad para comprender no sólo la patología, sino el funcionamiento normal de múltiples procesos biológicos importantes. Los genes humanos, una vez identificados en su mayor parte, podrían ser utilizados como reactivos terapéuticos para estudiar todos los aspectos biológicos de las enfermedades humanas⁴¹².

Cuando el código de área molecular pueda ser utilizado para identificar todos los genes expresados en una célula particular, por ejemplo en los linfocitos, entonces resultará sencillo construir modelos experimentales para comprender en profundidad las interacciones de los genes que originan un fenotipo particular y los procesos biológicos implicados. Estas investigaciones trascienden los límites del PGH pero, lo mismo que el estudio del plegamiento de las proteínas, la identificación de todos los genes humanos y la posibilidad de construir modelos transgénicos proporcionará una infraestructura de enorme valor para la investigación biológica del futuro.

Imaginemos, por ejemplo, que una determinada aplicación informática permita solicitar un listado de los genes expresados en el corazón y, por procedimientos de simulación, alterar los niveles de expresión de alguno de ellos para comprobar el resultado y su interacción con los demás. Una herramienta de este tipo facilitaría enormemente el diseño de modelos y la experimentación orientada a comprender en detalle tanto la fisiología como la patología de este órgano.

Es de suponer que el PGH contribuirá, además, a reforzar la comprensión actual del cerebro y sus procesos. Previsiblemente, un mejor conocimiento de los componentes estructurales más básicos de las redes neuronales arrojará luz sobre los modos de interacción entre las redes de neuronas para transmitir información.

En definitiva, se puede decir, que el conocimiento hasta el nivel molecular de la fisiología normal de los órganos y sistemas de órganos más importantes en diversos seres vivos supondrá, con toda seguridad, un gran paso adelante en la comprensión de los seres vivos y de las consecuencias que patologías a veces muy sutiles tienen en el desencadenamiento de las enfermedades, algo imprescindible para el diseño de estrategias terapéuticas adecuadas.

⁴¹¹ Cf. PELLEYMOUNTER (1995) y DINCHUK (1995), o.c. en nota 375.

⁴¹² Cf. HOOD, o.c., p. 158.

VI. BENEFICIOS DERIVADOS DE POSIBLES APLICACIONES INDUSTRIALES DE LOS RESULTADOS Y TECNOLOGÍAS DEL PGH

1. Para la industria farmacéutica: Una de las más beneficiadas será, probablemente, la industria farmacéutica. En este campo la biotecnología juega ya un papel insustituible en el diseño de muchos de los fármacos que están saliendo al mercado. El conocimiento detallado de los 100.000 genes humanos proporcionará a la investigación farmacológica una poderosa infraestructura con la que abordar aspectos fundamentales de las enfermedades humanas. El éxito espectacular de algunos productos sintetizados en laboratorio como la eritropoyetina (EPO), una hormona que promueve el desarrollo de glóbulos rojos, y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), una hormona que promueve el desarrollo de glóbulos blancos para combatir infecciones, es evidente en terapias contra la anemia crónica y el cáncer, respectivamente.

El creciente número de empresas de biotecnología que han orientado su investigación en esta dirección induce a pensar que, en el futuro, se sintetizarán cientos, si no miles, de proteínas adicionales, muy útiles para el desarrollo de estrategias terapéuticas en relación con una amplia variedad de enfermedades. Pequeñas moléculas orgánicas de larga vida media y de fácil administración, en sustitución de reactivos proteínicos terapéuticos, acapararán la atención de los investigadores en los próximos años. La base para su obtención serán todas las formas tridimensionales relacionadas con las funciones de la vida (proteínas) deducibles de la información sobre secuencias génicas que proporcione el PGH⁴¹³.

2. Aparición de nuevos procedimientos de diagnóstico genético: Es muy probable que la oferta de métodos de diagnóstico basados en el ADN se amplíe y se produzca una abierta competencia por la identificación de genes que causan y predisponen a las enfermedades más comunes. En septiembre de 1995 se nos informó de la posibilidad de realizar un diagnóstico genético «multiplex» prenatal, para detectar múltiples alelos, a partir de células fetales aisladas en sangre extraída rutinariamente a la madre. Esto significa que dentro de poco será posible diagnosticar un amplio abanico de mutaciones asociadas a enfermedades, en las primeras semanas de vida del feto, sin necesidad de recurrir a los procedimientos clásicos (amniocentesis, biopsia de las vellosidades coriónicas, etc.), todos ellos invasivos o con cierto riesgo de infección⁴¹⁴. Esta situación debería favorecer, en teoría, la carrera por sacar al mercado cuanto antes los productos y medios terapéuticos adecuados. No obstante, ya hemos

⁴¹³ *Ibid.*, p. 160.

⁴¹⁴ Cf. LEVINSON, G., C.B. COULAM, W.Ch. SPENCE, R.J. SHERINS, J.D. SCHULMAN, «Recent advances in reproductive genetic technologies», *Bio/Technology*, 13, 1995: 968-973.

dicho que el vacío entre la capacidad para diagnosticar y la capacidad para tratar enfermedades genéticas puede prolongarse aún durante muchos años⁴¹⁵.

3. En la selección de animales y plantas, los diagnósticos basados en análisis de ADN permitirán establecer inequívocamente el linaje del ganado de alta calidad o de los caballos de carreras, por ejemplo. Antes o después, los biólogos tendrán a su disposición los mapas genéticos de las plantas de cultivo más importantes como ayuda fundamental para identificar y, eventualmente, modificar por ingeniería los rasgos (incluso poligénicos) deseables, tales como un mayor contenido proteínico o un mejor sabor.

4. El sector de la robótica y la instrumentación está experimentando un rápido desarrollo tecnológico, acelerado por las exigencias del PGH. Las empresas dedicadas a la producción de instrumentación biológica tendrán que hacer frente a las necesidades de nuevos robots químicos y biológicos de gran rendimiento en tareas rutinarias como la clonación, la cartografía o la secuenciación. Muy probablemente surgirán oportunidades de ofrecer comercialmente muchos servicios que por ahora requieren el trabajo personal y en equipo de los biólogos moleculares (cartografía genética, secuenciación del ADN, clonación y transferencia de genes a células u organismos, etc.)⁴¹⁶.

5. La industria de la biocomputación y el diseño biológico concentran, sin duda, las mejores expectativas de desarrollo tecnológico e inversiones dedicadas a I+D. El *software* tendrá que ampliar significativamente su capacidad para el procesamiento de la señal y el análisis de imágenes asociado a una amplia variedad de instrumentos analíticos y preparadores: secuenciadores de ADN, robots químicos o biológicos, instrumentos para cartografía de ADN, espectrómetros de masas, cristalografía de rayos-X, etc. Los problemas combinatorios de biología (acoplamiento de cadenas de secuencias, por ejemplo) requerirán el desarrollo de nuevos algoritmos, el desarrollo de *hardware* nuevo (coprocesadores especializados) y, cada vez más, el uso de computadores en paralelo⁴¹⁷.

6. Grandes bases de datos: El número de grandes bases de datos con información biológica diferente se incrementará, con toda seguridad, en el futuro. El mayor desafío inmediato lo plantea su mantenimiento y el desarrollo de aplicaciones que las hagan rápidamente accesibles al usuario, biólogo o médico. Muy probablemente

⁴¹⁵ *Ibid.*, p. 159.

⁴¹⁶ *Ibid.*, p. 161.

⁴¹⁷ *Ibid.*

se tratará de bases de datos orientadas a objetos, capaces de organizar la información conservando sus atributos funcionales y de extraer con gran rapidez la información dispersa por más de cien bases de datos biológicas distintas.

7. Simulación, diseño y reconstrucción de sistemas vivos en ordenador:

Previsiblemente, en el futuro próximo los biólogos tendrán que familiarizarse con el diseño por ordenador de sistemas complejos y redes para sugerir y probar nuevas hipótesis, antes de pasar a la experimentación en organismos vivos u otros sistemas biológicos. Este campo se vislumbra ya como una de las áreas fundamentales de la biología en el próximo siglo, dadas las enormes posibilidades del diseño biológico asistido por ordenador⁴¹⁸.

8. Proyecto Genoma Humano, actividad económica y competitividad internacional

Como vemos, el impacto directo e indirecto del PGH en la producción industrial está relacionado con áreas que podríamos considerar estratégicas, de gran importancia para la actividad económica y la competitividad general de los países más implicados en su desarrollo. Esto explicaría, en buena parte, las generosas sumas dedicadas por algunos países para su rápida puesta en marcha. Una participación significativa en su desarrollo debería garantizar, en teoría, una participación proporcional en los beneficios derivados. Como es de imaginar, los países que lideran la iniciativa mantienen su liderazgo en otras muchas áreas de la industria, la investigación y el desarrollo tecnológico.

Cuesta creer que el PGH vaya a ser, en términos absolutos, la gran oportunidad para el desarrollo de la biomedicina en el próximo siglo y su difusión a todos los rincones del mundo. Más bien nos inclinamos a pensar que será una nueva oportunidad para acrecentar la distancia que separa a unos cuantos países del resto del planeta y que sus beneficios potenciales estarán mucho más condicionados por los intereses, las enfermedades y las necesidades de algunos países del norte que por las de la población mundial en su conjunto, en su mayoría necesitada de cuidados y remedios que la medicina puede proporcionar desde hace años. Algunos autores son muy explícitos al respecto:

«Estados Unidos es de momento el líder mundial indiscutible en biotecnología. El proyecto genoma ayudará a afianzar el mantenimiento de este liderazgo. Una cuestión importante es ésta: ¿En qué medida puede la industria estadounidense sacar partido de este liderazgo? Sin un compromiso nacional para apoyar los

⁴¹⁸ *Ibid.*, p. 162.

proyectos de investigación a largo plazo y sus posibles oportunidades comerciales, la perspectiva es incierta.

El PGH es único en muchos sentidos. Puesto que es la primera gran iniciativa biológica que incluye el desarrollo de tecnología como un elemento central, es tremenda la necesidad de un abordaje interdisciplinar de los problemas pendientes en cartografía, secuenciación e informática. Estos problemas requerirán la aplicación de técnicas de vanguardia e instrumentación procedente de la matemática aplicada, física aplicada, química, ciencias de la computación y biología. (...) Esta infraestructura alterará radicalmente la práctica de la biología y de la medicina a medida que entremos en el siglo XXI. Asegurará también el liderazgo de los Estados Unidos en biotecnología y en la industria estadounidense actual, con gran riqueza de oportunidades. (...) Todavía continúa acelerándose el ritmo de descubrimientos y avances tecnológicos. Esta es, realmente, la edad de oro de la biología. (...) Creo que aprenderemos más sobre el desarrollo humano y la patología en los próximos 25 años que en los dos milenios pasados.»⁴¹⁹

Dentro del panorama nacional, podemos recoger impresiones de tono similar. Carlos Alonso Bedate, después de haber dado unas cifras ilustradoras del impacto de la biotecnología en la economía desde los años 80 hasta las previsiones para el 2000, concluye:

«Lo interesante es observar que si se divide el impacto económico por el volumen en tonelaje de producto final, la sanidad domina la economía en términos de valor añadido no sólo por la producción de sustancias conectadas con la salud humana, sino por la repercusión de estas sustancias en la calidad y cantidad de alimentos generados a partir de fuentes animales. Esta tendencia parece que ha de ser la dinámica del futuro y que la sanidad en todas sus vertientes será el motor de una economía en progreso. Es necesario tener en cuenta que mientras los requerimientos alimentarios en una sociedad desarrollada pueden alcanzar un *plateau*, como estamos presenciando, la sanidad, como lo es también la educación, en estas mismas economías está en niveles deficitarios de servicio. Por esta razón, mientras que en décadas pasadas era la industria pesada y de material de equipo, junto con la agricultura, el grupo que representaba el mayor volumen de riqueza, creo que en el futuro será la industria sanitaria y eugenésica, en su sentido positivo más amplio, quien

⁴¹⁹ *Ibid.*, pp. 162-163 (trad. mía).

servirá como marcador de la riqueza económico-social de las naciones desarrolladas.»⁴²⁰

Encontramos, de nuevo, razones de peso para afirmar que el PGH, como iniciativa paradigmática en la aplicación de las biotecnologías a la medicina, tiene poderosos argumentos económicos y estratégicos a su favor. Es la magnitud de su posible impacto en la industria que guarda relación directa o indirecta con la sanidad lo que explica la sorprendente rapidez con que los países más industrializados se prestaron a colaborar en él («justificación tecnológica», «económica» en definitiva), y no tanto la inmediatez o espectacularidad de sus soluciones terapéuticas para la mayor parte de las enfermedades genéticas («justificación médica»). Pero sigue siendo ésta última la única capaz de convencer al contribuyente, al público en general y a algún que otro administrador incauto de los recursos para I+D. Aunque es innegable que el PGH será «rentable» desde muchos puntos de vista (aplicaciones sanitarias, farmacológicas y terapéuticas; aplicaciones industriales; aumento del conocimiento básico en biología molecular, bioquímica y fisiología; biología de proteínas, etc.), me parece importante distinguir entre todos ellos el principal. De esto depende la correcta evaluación de su impacto, resultados e implicaciones.

9. Un elemento más para la reflexión

El desarrollo de la biotecnología puede arrojar luz sobre posibles derroteros del PGH. Con varios años de perspectiva, algunos se quejan de que el desmesurado (aunque justificado) énfasis en los aspectos biotecnológicos de la metodología del ADNrec y su rentabilidad económica a corto plazo ha llevado a no prestar la debida atención a otros aspectos de la biotecnología tradicional que, aunque con menor rentabilidad a corto plazo, ciertamente podrían haber dado paso a una generación de productos importantes para satisfacer necesidades actuales. C.A. Bedate sostiene que esta euforia es justificada, y argumenta que los productos obtenidos por técnicas de ADNrec han producido alta rentabilidad a muy corto plazo; pero reconoce que no ha sido en los campos que oficialmente se esperaba. Y añade que «estas tecnologías han mantenido, además, la ilusión por la biotecnología en un momento en el que los resultados no cubrían las expectativas»⁴²¹. Si la experiencia sirve de algo, es muy posible que también muchas de las expectativas acerca del PGH sean hoy

⁴²⁰ Cf. C.A. BEDATE, «Biotecnología: países en desarrollo y Tercer Mundo», en GAFO, J. (ed.), *Ética y biotecnología*. UPCO, Madrid, 1993: 149.

⁴²¹ Cf. BEDATE, o.c., p. 150-151. Otros, más radicales, afirman que la revolución biotecnológica murió antes de nacer porque «sus ingredientes básicos fueron: científicos importantes en los consejos de dirección, ratas, consultores, previsiones y milagros de laboratorio». Es la tesis del libro de R. TEITELMAN, *Gene Dreams. Wall Street, Academia, and the Rise of Biotechnology*. Basic Books, New York, 1989.

desmesuradas y que parte de sus resultados beneficien)o, quizás, perjudiquen) ámbitos de la actividad humana poco previsible, de momento. La cuestión clave es si los propios biólogos y profesionales implicados deben contribuir a fomentar la misma dosis de ilusión respecto a eventuales resultados del PGH como hicieron respecto a las aplicaciones de las biotecnologías, con las cuales el criterio fue obtener la máxima rentabilidad inmediata, incluso a costa de retrasar resultados importantes a largo plazo.

VII. CONCLUSIONES

1.1.^a. Es indudable que el mayor impacto del PGH en medicina se producirá en el área de la genética clínica y, dentro de ésta, en los métodos de diagnóstico genético. Por su grado de fiabilidad y precisión, terminarán reemplazando con toda seguridad a los métodos tradicionales de análisis y detección de enfermedades durante el embarazo, en el nacimiento y en todos los estadios de la vida adulta. Se habrá dado un salto cualitativo respecto a lo que hoy es la prognosis en medicina cuando, además de poder detectar alteraciones asociadas a enfermedades monogénicas)no excesivamente frecuentes), se disponga de tests fiables para detectar mutaciones y alteraciones genéticas predisponentes a una amplia variedad de enfermedades poligénicas como la poliposis familiar, la esquizofrenia, la hipertensión, enfermedades coronarias, diabetes, obesidad, etc., muchísimo más frecuentes (cf. p. 194).

Si una tecnología de diagnóstico tan potente llega a ser económicamente asequible y técnicamente sencilla como para ser utilizada en los centros de atención primaria, sería preciso introducir cambios sustanciales en las estructuras y procedimientos actuales de atención médica, dado el tipo de información personal resultante, su cantidad y su potencial valor económico y social. El ritmo vertiginoso en la identificación y aislamiento de nuevos genes no parece corresponder al de las iniciativas por adaptar la formación de los profesionales de la medicina y sus entornos de trabajo a las exigencias en conocimientos y actitudes de los nuevos procedimientos de diagnóstico genético. Esta asimetría entre desarrollo tecnológico y unas estructuras sanitarias, jurídicas y sociales rígidas y desfasadas permite anticipar conflictos importantes en un futuro casi inmediato (cf. pp. 194-199). Entre ellos, probablemente serán frecuentes los relacionados con datos poco relevantes obtenidos en un primer test genético y que, pasado un tiempo, se demuestren asociados con otras alteraciones genéticas de graves consecuencias que el paciente hubiese preferido no conocer⁴²².

⁴²² Recientemente se informó de un caso que podría considerarse representativo de algunos conflictos por venir: un test genético indicaba que una paciente tenía alteradas las dos copias del gen apo E4, que aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardíacas entre un 30% y un 50%; eso explicaba sus niveles alarmantemente altos de colesterol, como herencia de una predisposición familiar a sufrir ataques cardíacos. Pero la misma paciente refirió pérdidas de memoria inequívocamente relacionadas con Alzheimer, lo cual permitió a los médicos inferir una más que probable conexión entre esta alteración genética y la aparición de Alzheimer a los 80 años, que las primeras estimaciones elevan hasta el 90%.

1.2.^a. La introducción de las nuevas técnicas de diagnóstico genético en la atención sanitaria más o menos rutinaria requiere prestar atención a diversos aspectos importantes, en orden a evitar las consecuencias menos deseables de su aplicación: *i)* el considerable retraso de las medidas terapéuticas respecto a un diagnóstico eficaz, con la angustia previsible en el paciente; *ii)* la profesionalización y adopción de medidas de seguridad que garanticen la confidencialidad y el respeto a la intimidad en el manejo de la información sobre el genotipo individual, pues los datos sobre portadores heterocigotos, por ejemplo, son fácilmente instrumentalizables desde intereses económicos o sociales particulares; *iii)* la capacitación del asesor genético para evaluar las consecuencias de un diagnóstico genético presintomático de enfermedades de aparición tardía, ya que se conocen casos de conflictos importantes por este motivo; *iv)* los implicados en cualquier programa de detección de alteraciones genéticas en adultos para prevenir la transmisión a la descendencia de la enfermedad deberían conocer los éxitos y fracasos de programas similares en el pasado y estar capacitados para cuidar los aspectos que favorecen unos resultados beneficiosos (elección de la población a examinar, confidencialidad de los resultados, seguimiento de los portadores, asesoramiento genético y labor informativa, diagnóstico prenatal, etc.). *v)* los encargados del diagnóstico y asesoramiento genético necesitan conocer a fondo la fiabilidad y márgenes de error de los tests utilizados para permitir opciones reproductivas fundamentadas en una información veraz (cf. pp. 199-207).

1.3.^a. La inversión en medios, formación y educación que requiere la progresiva introducción de las nuevas técnicas de diagnóstico genético no debería concentrarse exclusivamente en los profesionales de la atención sanitaria. Las posibles manipulaciones de la información obtenida por estos procedimientos requiere un importante esfuerzo de información y educación pública. En un momento en que la medicina llega a ser percibida en ciertos sectores sociales como una amenaza, por su grado de sofisticación tecnológica y deshumanización, sería irresponsable prescindir de iniciativas encaminadas a facilitar una toma de posición madura y personalizada entre la población respecto a las nuevas tecnologías de diagnóstico genético y el uso de la información obtenida (cf. p. 204).

1.4.^a. Es preciso afirmar con rotundidad que el éxito de la diagnosis prenatal no se traduce en una reducción automática de la incidencia de las enfermedades genéticas. Hemos citado el caso de EE.UU., donde el recurso amplio a las técnicas de

De este modo, el progreso en las técnicas de diagnóstico y la continua identificación de nuevos genes puede aportar información de gran relevancia y trascendencia personal o social que otorgue a unos primeros exámenes rutinarios un valor y alcance inesperado. La mayoría de los pacientes no aceptarían someterse a un examen genético si sospechan que puede revelar datos sobre predisposición a enfermedades graves de aparición tardía; pero la posibilidad de obtener esta información de manera indirecta a partir de asociaciones derivadas de nuevos conocimientos nunca puede ser descartada por completo. Cf. *El País*, 4 de diciembre de 1995, p. 33.

diagnóstico prenatal (hasta 1993-1994) ha supuesto una disminución de la incidencia de las enfermedades genéticas inferior al 5%. Estos datos indican hasta qué punto el éxito clamoroso en los procedimientos de diagnóstico no debería suscitar expectativas ilusorias respecto a una mejora efectiva de la atención sanitaria a los afectados por enfermedades genéticas ni de ahorros importantes en este capítulo. De momento, los costosos desarrollos tecnológicos propiciados por el PGH tardan en producir los beneficios socio-sanitarios que su «justificación médica» promete. Esta falta de «resultados» inmediatos no desacredita a un proyecto de largo alcance como el PGH, pero sugiere que la ampliación de la diagnosis prenatal seguirá todavía orientada hacia la prevención de enfermedades genéticas graves y sin tratamiento (cf. p. 209).

1.5.^a. El establecimiento de bases de datos nacionales para almacenar información sobre genotipos y características genéticas individuales debería ser objeto de una cuidadosa regulación legal. Las posibilidades de uso prepotente de esa información por parte de las instituciones del Estado y el riesgo de utilización discriminatoria, violando el derecho a la intimidad, cuentan ya con numerosos precedentes de corrupción en el manejo de datos personales informatizados. Estos casos explican la desconfianza de algunos expertos hacia este tipo de bases de datos. El recurso a claves para encriptar la información o despojarla de su valor identificador podría ser una medida necesaria, pero no sabemos hasta qué punto suficiente (cf. p. 207). Cualquiera de las medidas adoptadas debería ser compatible con el progreso de la investigación médica y el aumento de eficacia en la gestión de los datos sanitarios.

1.6.^a. El PGH puede constituir una vía fundamental para obtener conocimientos genéticos básicos de utilidad inmediata en relación con eventuales terapias génicas. En este sentido, la aproximación molecular tanto a enfermedades hereditarias como a enfermedades genéticas no hereditarias será una clave importante para profundizar en el conocimiento de las causas de enfermedades muy comunes y de difícil tratamiento, cuya incidencia y efectos apenas se ven reducidos con los tratamientos convencionales (cf. pp. 213-227). Pero no deberían suscitarse expectativas ilusorias respecto a la eficacia de las nuevas TG. El caso de la TG mediante uso de ácidos nucleicos antisentido es significativo: una prometedora investigación centrada casi exclusivamente en el nivel genético ha conseguido resultados nulos tras diversos ensayos clínicos, y ha sido *a posteriori* cuando se ha visto la necesidad de realizar muchos más estudios básicos *in vitro* antes de aplicarla a humanos. Uno se pregunta qué resultados «prometedores» se ofrecieron al comité encargado de aprobar los protocolos clínicos para decantarlo por su aceptación, si los propios expertos reconocen, una vez terminados los primeros ensayos, que «nunca supieron cómo funcionaba *in vitro*». Todo apunta a que los mecanismos implicados intervienen en más dominios que el genético (cf. pp. 225-226).

1.7.^a. Cuando alguien sugiere que las facultades de medicina pronto se convertirán en facultades de genética no sólo incurre en un típico exceso reduccionista; contribuye, además, a acelerar el deslizamiento creciente hacia un *enfoque predominantemente molecular de la enfermedad*, cuya contrapartida es una peligrosa anteojera frente a todos los condicionamientos externos (sociales, laborales, familiares) e internos (psicológicos, anímicos) que muy diversas corrientes han puesto de manifiesto en las últimas décadas⁴²³. Esta línea de argumentación conduciría a un tipo de atención sanitaria centrada preferentemente en lo biológico y desconectada por principio de todos los demás factores que influyen, con frecuencia decisivamente, en la aparición de la enfermedad⁴²⁴. Algunos ven aquí la versión clínica de prejuicios muy relacionados con la idea, por ejemplo, de que lo genético resulta inalterable y, en definitiva, que los problemas de criminalidad, desviación conductual, cociente intelectual, incluso las diferencias entre sexos y razas, pueden ser explicadas/comprendidas únicamente desde el dominio de la genética humana. Pero esto supone postular toda una serie de conexiones causales (no meras *asociaciones*) de difícil justificación experimental, como veremos en el cap. 6, cuya depuración requiere una revisión crítica de los relatos habituales sobre la naturaleza de los genes y las propiedades de la molécula de ADN⁴²⁵. A la larga, esto se traducirá en importantes fracasos de muchos proyectos costosos orientados desde esta óptica reduccionista, con el consiguiente retraso en la investigación y derroche de fondos que podrían haber sido más diligentemente administrados.

1.8.^a. Precisamente cuando el PGH es presentado casi como la única gran empresa de interés para la biomedicina realizada en los últimos años, conviene recordar que las mutaciones (deleciones) responsables de la FQ fueron localizadas mediante la aplicación de técnicas de cartografiado por ligamiento estándar y técnicas de biología molecular. Así se han podido localizar y analizar un número considerable de enfermedades genéticas, sin hacer uso o beneficiarse del PGH en absoluto. Esto significa que casi todas las técnicas actuales de localización de alteraciones genéticas

⁴²³ Evelyne SCHUSTER, «Determinism and Reductionism: A Greater Threat Because of the Human Genome Project», *Gene Mapping. Using Law and Ethics as Guides*, Oxford University Press, New York, Oxford, 1992, p. 116.

⁴²⁴ Cf. Giorgio BERNARDI, «El Proyecto Genoma Humano: En defensa de la ciencia básica», FUNDACIÓN BBV (ed.), *Proyecto Genoma Humano: Ética*. Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 254.

⁴²⁵ Cf. M. MORENO, «El lastre de modelos metafóricos computacionales en el desarrollo de la genética humana y sus implicaciones éticas», en BUSTOS, ECHEVARRÍA *et al.* (comps.), *Actas del I Congreso de la Sociedad Española de Lógica, Metodología y Filosofía de la Ciencia*. Dpto. Repr. UNED, Madrid, 1993: 436-441, donde se precisan diferencias importantes entre el código genético y un programa informático y se cuestionan otras propiedades atribuidas a la molécula de ADN. Otros enfoques del problema: S.A. NEWMAN, «Idealist Biology». *Perspectives in Biology and Medicine*, 31, 1988/3: 353-368; ID., «Genetic Engineering as Metaphysics and Menace». *Science and Nature*, n. 9-10, 1989: 113-124; I. NÚÑEZ DE CASTRO, «El proyecto genoma humano. Discurso bioquímico y discurso antropológico», en L. RODRÍGUEZ (ed.), *La fe interpelada*. Univ. Pont. Salamanca y Comillas, 1993: 29-48.

responsables de enfermedades se han desarrollado al margen del PGH y lo habrían hecho sin que el PGH se pusiera en marcha. Lo que el PGH está aportando es una mayor coordinación y racionalización de los esfuerzos y recursos que los laboratorios y equipos implicados dedican a la búsqueda de alteraciones genéticas deletéreas. Según algunos expertos, disponer simplemente de mapas físicos con una resolución de 2 cM reduciría en un 80% aproximadamente el esfuerzo global necesario (personas, tiempo y dinero) para la identificación de una mutación genética dañina (cf. p. 227). Avalan esta previsión hallazgos tan importantes como la identificación reciente de genes muy directamente implicados en las manifestaciones más comunes de la enfermedad de Alzheimer⁴²⁶ y en la ataxia telangiectásica⁴²⁷, entre otros.

1.9.^a. Aunque de cara al gran público el PGH se intenta justificar normalmente evocando sus posibles beneficios para el tratamiento de las enfermedades genéticas y la comprensión de los mecanismos moleculares responsables de otras muchas afecciones de gran incidencia) lo que hemos llamado «justificación médica»), lo cierto es que para sus principales protagonistas) científicos, directores de equipos de investigación, instituciones que lo financian, países más directamente implicados) los beneficios del PGH no tienen tanto que ver con sus aplicaciones médicas como con lo que he llamado «justificación tecnológica», pues constituye «la primera gran iniciativa biológica que emprende el desarrollo de tecnologías como uno de sus principales objetivos». Es la infraestructura necesaria para la consecución de sus objetivos lo que ha conseguido implicar a tantos países, investigadores y laboratorios en su realización, pues proporcionará a sus protagonistas una posición muy competitiva en la investigación biomédica del próximo siglo y en sus posibles aplicaciones industriales (industria farmacológica, terapéutica, de instrumentación de laboratorios, *software* y *hardware* para manejo de información biológica en grandes bases de datos, etc.). [cf. pp. 229-232.]

1.10.^a. Muchas declaraciones reiteran que el conocimiento de la estructura primaria del genoma humano equivale a conocerlo todo sobre el ser humano, pero esto no debería inducir a engaños. Conocemos la secuencia de genomas mitocondriales de

⁴²⁶ Cf. SERVICE, R.F., «New Alzheimer's Gene Found», *Science*, 268, 30 June 1995: 1845-1846; [Ed.], «Missing Alzheimer's Gene Found», *Science*, 269, 18 Aug. 1995: 9-10. Y las referencias obligadas: SHERRINGTON, R., I. CHUMAKOV *et al.*, «Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease», *Nature*, 375, 29 June 1995: 754-760. ROGAEV, E.I., R. SHERRINGTON, I. CHUMAKOV, D. COHEN *et al.*, «Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene», *Nature*, 376, 31 Aug. 1995: 775-778.

⁴²⁷ Es una enfermedad hereditaria devastadora que provoca pérdida del equilibrio, depresión del sistema humano, diabetes en algunos pacientes, un alto riesgo de padecer neoplasias del sistema hematopoyético (productor de elementos formes de la sangre) y extrema sensibilidad a los rayos-X. Los pacientes con los dos alelos del gen AT alterados tienen también un riesgo elevado de padecer cáncer de mama. Cf. NOWAK, R., «Discovery of AT Gene Sparks Biomedical Research Bonanza», *Science*, 268, 23 June 1995: 1700-1701.

más de 20 especies distintas de eucariotas. Sin embargo, no comprendemos aún muchos aspectos funcionales de este pequeño genoma (16 kb en células animales) ni su interacción con el genoma nuclear. De igual manera, conocemos un gran número de genomas víricos secuenciados, pero estamos muy lejos de comprender numerosos problemas básicos de la virología. En relación con enfermedades genéticas pero no hereditarias como diversos tipos de cáncer o el SIDA, esto significa que ciertas expectativas iniciales suscitadas por la «justificación médica» del PGH parecen, en principio, desmesuradas. Si nos atenemos a los hechos, sería más exacto afirmar que la disponibilidad de la secuencia del genoma es una condición necesaria, pero está lejos de ser suficiente para que comprendamos los problemas biológicos y moleculares subyacentes a muchas enfermedades. Quizás sea cuestión de tiempo, pero es muy probable también que sea reflejo de un enfoque simplificador en los estudios de genomas completos⁴²⁸.

1.11.^a. Del mismo modo que la formación médica y la asistencia sanitaria acusarán el impacto del PGH y de las tecnologías derivadas, también podemos imaginar cambios drásticos en el estilo de trabajo y en la formación de los futuros biólogos. Esto se traducirá en la necesidad de trabajar en entornos interdisciplinares, para realizar una investigación biológica de calidad, y en el recurso intensivo a la información genética y biológica accesible por ordenador. Los progresos inmediatos tiene que ver con: *i*) el desarrollo de técnicas para una síntesis rápida de pequeños fragmentos de ADN (oligonucleótidos); *ii*) la disponibilidad de mapas físicos en bases de datos computarizadas, almacenados como una serie de clones solapantes de STSs; *iii*) desarrollo de técnicas para el análisis automatizado de los polimorfismos de ADN; *iv*) la automatización y potenciación de las técnicas de secuenciación disponibles; y *v*) Aplicar los conocimientos y avances en ciencias de la computación a los desafíos planteados por la investigación biológica a gran escala⁴²⁹.

1.12.^a. El conjunto de la investigación biológica se beneficiará, sin duda, de toda la infraestructura tecnológica y cognoscitiva proporcionada por el PGH. Las áreas en las que más progresos se esperan son: *i*) identificación y aislamiento de genes implicados en funciones biológicas importantes; *ii*) profundización en el conocimiento de las propiedades funcionales y organizativas del material genético; *iii*) identificación de proteínas y comprensión de la conexión existente entre sus secuencias de aminoácidos y su estructura tridimensional; *iv*) modelización por ordenador del

⁴²⁸ Cf. Giorgio BERNARDI, «El Proyecto Genoma Humano: En defensa de la ciencia básica», FUNDACIÓN BBV (ed.), *Proyecto Genoma Humano: Ética*. Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 251-267 [p. 253].

⁴²⁹ Cf. WALDROP, M. Mitchell, «On-Line Archives Let Biologists Interrogate the Genome», *Science*, 269, 8 Sept. 1995: 1356-1358. Según este autor, la investigación mediante publicaciones electrónicas y datos constantemente actualizados accesibles desde cualquier terminal de ordenador será, en adelante, la herramienta básica que hará progresar la biología en sus principales ramas.

funcionamiento de sistemas biológicos reales⁴³⁰; v) reproducción en organismos modelo de las alteraciones genéticas que interese estudiar, combinando técnicas de noqueo y de transferencia génica (cf. pp. 237-243).

Cuando médicos y biólogos tengan a su disposición en grandes bases de datos las secuencias completas de los principales organismos modelo incluidos en el PGH y de cualesquiera otros, la investigación podrá seguir derroteros previsibles:

1º. Establecer comparaciones entre organismos, para profundizar en el conocimiento de la biología evolutiva e identificar nuevos genes.

2º. Fabricar cebadores para clonar genes, y proseguir después la investigación añadiendo genes a bacterias carentes de alguno; o bien bloqueando la expresión de algún gen para comprender mejor la función de un gen y de la proteína derivada; o provocando la sobreexpresión del gen, para obtener proteínas que, una vez purificadas, puedan proporcionar antibióticos, vacunas y enzimas industriales, p.ej.

3º. Explorar la organización genómica, en busca de elementos reguladores de la expresión génica para una mejor comprensión del control genético⁴³¹.

1.13.^a. Toda la tecnología desarrollada a raíz del PGH es susceptible, insisto, de múltiples aplicaciones industriales: producción de nuevos productos de interés farmacológico y alimentario, desarrollo de tests para diagnóstico y analítica, selección cuidadosa de animales y plantas, robótica e instrumentación de laboratorio, industria de la computación y diseño biológico, desarrollo de grandes bases de datos, etc. La actividad industrial concentrada en este tipo de aplicaciones posee un elevado potencial económico, lo que explica que las inversiones en biotecnología sean consideradas estratégicas por los principales países implicados (pp. 244-248).

1.14.^a. Con el PGH puede pasar algo parecido a lo que sucedió con la biotecnología. La euforia inicial fue excesiva, y la rentabilidad de los productos obtenidos fue alta a corto plazo (en campos donde no se esperaba), aunque a largo plazo su rentabilidad ha sido menor de la debida. Pero C.A. Bedate comparte el tono de las afirmaciones de Hood, insistiendo en que es preciso mantener la ilusión por toda

⁴³⁰ Cf. CASARI, G. *et al.*, «Challenging times for bioinformatics», *Nature*, 376, 24 Aug. 1995: 647-648 (estos autores recuerdan, p.ej., que una vez publicada la secuencia completa de *H. influenzae* pudieron identificarse, mediante análisis automatizado de secuencias con el sistema de *software* "GeneQuiz", 148 proteínas nuevas entre un total de 1680 secuencias proteínicas disponibles en el servidor de internet del TIGR, simplemente por comparación con datos previos existentes en las bases de datos interrelacionadas. 18 eran funciones nuevas averiguadas a partir de datos introducidos entre el 16.5.95 y el 3.8.95. Otras 55 se consideran candidatas a ser proteínas de funciones nuevas importantes y 254 se consideran «marginales»).

⁴³¹ Estas son las vías de investigación abiertas a los biólogos tras la secuenciación completa del genoma de *H. influenzae* y puesta a disposición en la base de datos del TIGR, libremente accesible por *Internet* (<http://www.aas.org/science/science.html>). Cf. R. NOWAK, «Bacterial Genome Sequence Bagged», *Science*, 269, July 1995: 468-470.

esta biotecnología, incluso cuando los resultados no cubran las expectativas⁴³². Este tipo de manifestaciones ponen en guardia a cualquier filósofo o sociólogo de la ciencia, porque reclaman del público algo así como un cheque en blanco y buena dosis de ilusión respecto a los resultados de su actividad, aunque no justifiquen ni a corto ni a largo plazo las expectativas suscitadas. Lo preocupante es que los propios investigadores fomenten esta actitud en la sociedad hacia su trabajo y difundan la imagen de una ciencia automáticamente dirigida hacia resultados por sí mismos rentables y beneficiosos (cf. p. 248).



⁴³² Cf. BEDATE, o.c. (nota 420), pp. 150-151.



Capítulo V

Capítulo V

IMPLICACIONES ÉTICAS, SOCIALES Y LEGALES DEL PGH

RESUMEN: Esta sección aporta información para comprender el debate suscitado por el PGH en diferentes contextos. Resumo, en primer lugar, las ideas que inspiraron los movimientos eugenésicos y que constituyen los precedentes de discriminación por causas biológicas/genéticas. He procurado destacar la persistencia de muchas de ellas y sus nuevos objetivos. Incluyo también reflexiones surgidas en el marco del debate sobre el ADN recombinante. El segundo apartado está dedicado a estudiar los usos posibles de la información genética en contextos clínico, laboral, administrativo y familiar. Incluye algunas reflexiones sobre la protección jurídica de la información privada en la normativa española y sus limitaciones, además de los problemas relacionados con el diagnóstico genético. Se tratan asimismo las implicaciones éticas de la TG. Las aplicaciones forenses de la tecnología del ADN ocupan el siguiente espacio, junto con algunas reflexiones sobre el control social del desarrollo científico-tecnológico. Los dos últimos apartados se dedican al debate sobre las patentes de ADNc y al impacto económico de la biotecnología derivada del PGH.

Introducción

Las implicaciones éticas del PGH tienen que ver con los posibles conflictos que sus aplicaciones pueden suscitar en la práctica sanitaria, social y política. Es en el terreno de la praxis,)en sentido amplio, donde concurren los diversos intereses opuestos) los del ciudadano, los del científico, los del político, los del empresario...) y donde surge un amplio abanico de opciones posibles, compatibles unas con los intereses de la mayoría y restrictivas otras de derechos fundamentales. No bastaría una reflexión puramente sociológica, política o científica para sugerir alternativas razonables en caso de conflicto. Se requiere una reflexión de carácter ético, a la vez que interdisciplinaria, para aproximarnos hacia soluciones técnicamente razonables pero al mismo tiempo justas, de manera que las decisiones y medidas adoptadas sean compatibles con el respeto a los derechos individuales y las condiciones que hacen posible una convivencia pacífica.

Sin embargo, se trata de una reflexión ética «atípica». Se orienta preferentemente a la acción, y no tanto a la fundamentación; aprende de casos conflictivos concretos, y extrae de ellos criterios y pautas para analizar problemas de mayor envergadura; procede con cautela e inseguridad, atenta a las aportaciones de otras muchas disciplinas particulares (biología, medicina, genética molecular, sociología, epistemología, derecho...); y sugiere opciones sobre cuya racionalidad y moralidad no tiene más que un convencimiento provisional, a expensas de nuevos datos científicos o de un conocimiento más detallado de sus consecuencias prácticas.

En el ámbito del PGH, la reflexión ética ha intentado destacar los posibles elementos de conflicto personal, familiar o social, así como las consecuencias de aplicar sus resultados y tecnologías en contextos inadecuados.

1. La polémica recepción del PGH y el debate subsiguiente

1.1. Los estudios *ELSI* como parte del proyecto científico

Una característica que diferencia al PGH de otras grandes empresas científicas contemporáneas ha sido la preocupación desde el comienzo por los aspectos éticos, sociales y legales del desarrollo científico-tecnológico en su área de investigación, hasta el punto de que, en opinión de muchos, la reflexión de mayor envergadura sobre las implicaciones de la investigación científica y el desarrollo tecnológico se está produciendo hoy en el terreno de la biomedicina, y de la biología molecular en particular. Desde los primeros experimentos con ADN recombinante en los años 70, investigadores de gran prestigio tomaron la iniciativa en el estudio de las implicaciones éticas y sociales del desarrollo biotecnológico. Se impusieron a sí mismos una moratoria en los experimentos para evaluar adecuadamente sus riesgos y adoptar voluntaria y mayoritariamente algunos principios éticos que regularan sus investigaciones⁴³³.

Soy consciente de las dudas razonadas que algunos historiadores de la ciencia han manifestado acerca del significado y la sinceridad de esta moratoria en concreto⁴³⁴. No obstante, creo que en la Historia de la Ciencia reciente no se han dado otros casos «colectivos» similares. Muchas investigaciones en Física Nuclear, por ejemplo, se llevaron a cabo en el más absoluto secreto y no se abrieron cauces para un mínimo

⁴³³ Cf. la «Carta de Berg» a la revista *Science* [nº 188, 1975: 991-994; también P. BERG, *et al.*, *Nature*, 255, 1975: 422-444]. El premio Nobel, pionero en la clonación de genes, abogaba por una dilación en los experimentos hasta garantizar el suficiente control de los riesgos. La carta facilitó el acuerdo para la Conferencia de Asilomar (1975), cuyas recomendaciones (*Science*, julio de 1975) sirvieron de base para las directrices sobre investigación en genética adoptadas por los NIH de EE.UU., y que han regulado los experimentos con ADN desde 1976. Cf. también Norton D. ZINDER, «The Berg letter: a statement of conscience, not of conviction», *Hastings Center Report* 10, 1980: 14-15.

⁴³⁴ Cf. Susan WRIGHT, *Molecular Politics: Developing American and British Regulatory Policy for Genetic Engineering, 1972-1982*. University of Chicago Press, 1994. La autora sostiene que, bajo falsa apariencia de responsabilidad social, los científicos intentaron capitanear el debate sobre la investigación con ADN recombinante. De este modo pudieron continuar realizando astuta y egoístamente sus experimentos, al margen por completo de las incertidumbres sobre posibles riesgos para la salud pública. Puede que su preocupación inicial fuese por los peligros de su investigación para la salud pública, pero el factor decisivo fue, muy probablemente, el temor a un sentimiento hostil e irracional contra la ciencia, tras el período «Vietnam» y el creciente auge de los movimientos ambientalistas. Una actitud de estricta y auto-exigida responsabilidad social les pareció la mejor defensa contra la imposición, más que probable, de controles «externos» sobre su actividad. Cf. también Daniel S. GREENBERG, «Social irresponsibility», *Nature*, 374, 1995: 127-128.

control social de sus aplicaciones tecnológicas⁴³⁵. Por el contrario, el PGH incluye un presupuesto importante (3-5% del total) para estudiar de forma interdisciplinar las implicaciones éticas, sociales y legales (el llamado apartado «ELSI»: *Ethical, Legal, and Social Implications*, que en la literatura europea suele denominarse también «ESLA»: *Ethical, Legal, and Social Aspects*) de sus resultados. Los proyectos financiados abarcan muy diversas áreas:

1. Propuestas de una regulación jurídica eficaz para evitar posibles discriminaciones laborales o de cobertura social a los individuos con mayor riesgo de contraer enfermedades de base genética.

2. Regulación estricta de los cauces a seguir en la revelación de información genética personal, precisando cómo y a quién informar.

3. Estudio de las condiciones adecuadas para iniciar una prospección (*screening*) genética masiva) entre una población, grupo étnico, social o profesional) .

4. Orientaciones sobre la formación de los profesionales del consejo genético. En este apartado entran también numerosos proyectos educativos, de prospectiva social y divulgación⁴³⁶.

La propuesta de financiar tan generosamente estudios ELSI fue vista por algunos como una forma de acallar posibles críticas contra la investigación científica en genética humana, polémica desde sus inicios. Pero los estudios que van apareciendo no pueden considerarse, en conjunto, opiniones compradas ni parafernalia legitimadora subsidiada. A mi entender, están fomentando un debate interdisciplinar sin precedentes y una estrecha colaboración entre científicos, sociólogos, juristas, filósofos, educadores y otros profesionales, por sí misma enriquecedora. El debate ha puesto de manifiesto, en primer lugar, la necesidad de conocer el impacto social y la instrumentalización de los conocimientos sobre genética humana en el pasado.

1.2. Los precedentes de discriminación por causas genéticas

Éste ha sido uno de los apartados mejor estudiados en los últimos trabajos importantes sobre las implicaciones éticas y sociales del PGH, con numerosos proyectos de investigación ELSI a cargo del presupuesto global del PGH norteamericano y europeo. Sólo destacaré algunas aportaciones básicas bien

⁴³⁵ Cf. S. VILANOVA, *Chernobil: el fin del mito nuclear; el impacto informativo y biológico del mayor accidente de la industria electro-nuclear*. Anthropos, Barcelona, 1988.

⁴³⁶ Cf. NATIONAL CENTER FOR HUMAN GENOME RESEARCH, *Ethical, Legal, and Social Implications program. Funding Status Report*. Bethesda, Maryland, 1993.

conocidas para precisar el marco histórico de las preocupaciones sobre el uso social de la información genética.

1.2.1. El lastre de los programas eugenésicos y sus consecuencias

Cualquier investigación en el terreno de la genética humana viene lastrada, de antemano, por la importancia que las ideas eugenésicas tuvieron en el pasado y sus nefastas concreciones políticas. Las ideas eugenésicas se remontan al menos hasta Platón, pero fue a finales del XIX cuando sir Francis Galton (1822-1911) propuso un programa al que llamó «eugenesia» (del griego, $\epsilon\upsilon$ [bien] y (χ , ρ) [nacimiento]: *bueno de nacimiento o noble en herencia*), cuyo objetivo era “dar a las razas más convenientes o linajes de sangre mejor dotados una mayor oportunidad de prevalecer rápidamente sobre los demás”. Sus ideas tuvieron amplia aceptación a finales de siglo entre profesionales, médicos e intelectuales (Goddard, Davenport) y ciertos sectores del público, normalmente de la clase media blanca, en Norteamérica, Inglaterra y Alemania, entre otros países. En América se formó la *American Eugenics Society* (1923) para promover las ideas de Galton.

Hacia los años 20, el principal empeño de los eugenistas era prevenir la degeneración social que percibían en la sociedad industrial urbana. Consideraban el crimen, el chabolismo y la proliferación de enfermedades síntomas de patologías sociales que atribuían, en primer lugar, a causas biológicas (*de sangre*). Estaban convencidos de que la pobreza era el resultado no de escasas oportunidades educativas o económicas, sino de las ínfimas capacidades morales e intelectuales de los pobres, enraizadas en una biología defectuosa⁴³⁷.

Charles B. Davenport (1866-1944), director del Laboratorio Cold Spring Harbor de Long Island (Nueva York) y uno de los más prominentes científicos de la nación, investigó patrones mendelianos de heredabilidad para muchas supuestas categorías conductuales, incluyendo «nomadismo», «holgazanería» e «inutilidad» y «talasofilia» (el «amor al mar» de los oficiales, que debía estar asociado a un rasgo sexual recesivo porque, igual que la ceguera al color, se expresaba casi siempre en varones). Temía que el influjo de la Europa del Sudoeste rápidamente influenciaría a la población americana, «haciéndola más oscura en pigmentación, pequeña en estatura, más veleidosa/voluble y propensa a los crímenes de latrocinio, secuestro, violación, asesinato, estupro e inmoralidad sexual»⁴³⁸.

Los eugenistas buscaban también rasgos relacionados con el temperamento y la conducta que pudieran estar a la base del alcoholismo, la prostitución, la criminalidad

⁴³⁷ Cf. Daniel J. KEVLES, «Controlling the Genetic Arsenal», *Wilson Quarterly*, Spring 1992: 68-76.

⁴³⁸ Cf. KEVLES, *o.c.*, p. 70 [Traducción mía].

y la pobreza. Especial interés tenían por las enfermedades mentales («*feble-mindedness*»), consideradas la raíz de muchas variedades de conducta socialmente dañinas y fáciles de identificar con los recientemente inventados tests de inteligencia.

En el Norte de Europa y Estados Unidos, los eugenistas generalizaron patrones de adaptación y valor social que correspondían, predominantemente, a la clase media blanca y protestante. Las aplicaciones más aberrantes de las ideas eugenistas tuvieron lugar bajo el programa de política racial (*biopolítica*) desarrollado por los ideólogos de la Alemania nazi y las leyes de esterilización obligatoria, cuyas lamentables consecuencias forjaron los episodios más oscuros de la historia reciente.

1.2.2. Leyes de esterilización obligatoria

Parece claro que todo grupo humano debería poner los medios necesarios para evitar el deterioro progresivo de las capacidades y características de sus miembros. Pero esto no significa que para conseguirlo cualquier medio sea válido. Décadas atrás, el paso de la eugenesia negativa a la positiva (cf. Tomo I, p. 28) fue tan fácil como puede serlo el salto del conocimiento del genoma humano al fomento de cualidades deseables. Lo que sí conviene recordar es que los prejuicios eugenistas nunca desaparecen por completo; dependerán de diversas circunstancias sociales, económicas y políticas para resurgir con más o menos fuerza. Los regímenes autoritarios son su mejor caldo de cultivo⁴³⁹.

Las ideas eugenésicas a comienzos de siglo tuvieron su plasmación política en las *leyes eugenésicas de esterilización obligatoria*. En la década de los años 20, unos doce estados norteamericanos las tenían. Permitían a las prisiones estatales y a otras instituciones realizar vasectomías o ligaduras de trompas en presos epilépticos, dementes o débiles mentales (oligofrénicos), especialmente si habían sido encarcelados por atentados sexuales⁴⁴⁰. Hacia 1941, unas 36.000 personas habían sido esterilizadas en América bajo varios programas eugenésicos estatales⁴⁴¹.

⁴³⁹ Cf. Miguel MORENO, «La determinación genética del comportamiento humano. Una revisión crítica desde la Filosofía y la Genética Molecular», *Gazeta de Antropología* (ed.: *Laboratorio de Antropología*, Univ. de Granada), nº 11, enero de 1995: 46-58 [esp. pp. 46-47].

⁴⁴⁰ La Corte Suprema las declaró constitucionales en 1927 (*Buck v. Bell*). California era el estado líder, superando en 1930 la cantidad de gente esterilizada en todos los demás estados.

⁴⁴¹ Cf. D.J. KEVLES, «Out of Eugenics: The Historical Politics of the Human Genome», en D.J. KEVLES y L. HOOD (eds.), *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*, Harvard Univ. Press, Cambridge, Massachusetts, London, England, 1993: 3-36 [pp. 6-11].

1.2.3. La «biopolítica» del régimen nacionalsocialista en Alemania

Pero fue en la *Alemania Nazi* donde se dio la unión más estrecha entre investigación eugenésica y política pública. Con Hitler, los burócratas nazis dieron un fuerte apoyo a las instituciones eugenésicas, y sus programas fueron ampliados para complementar las metas de la política biológica/racial nazi. Las medidas de esterilización en Alemania estaban parcialmente inspiradas en las leyes de California. El movimiento eugenésico que en Norteamérica llevó a la esterilización de varios cientos de miles de personas condujo finalmente, en Alemania, a los campos de concentración⁴⁴².

1.3. El rigor de las investigaciones eugenésicas

En opinión de D. Kevles, uno de los mejores conocedores de las teorías y prácticas eugenésicas, pocas investigaciones eugenésicas en la herencia humana merecieron crédito y la mayoría resultaron carecer de valor y rigor científico. Los científicos eugenistas combinaban imprudentemente la teoría mendeliana con especulaciones temerarias, favoreciendo explicaciones relativamente simples, en términos de genes singulares mendelianos, y negando el hecho de que muchos rasgos están influenciados por más de un gen, fenómeno ya conocido en las primeras décadas del siglo. Prestaron además poca atención a influencias ambientales, culturales, económicas, etc., sobre las capacidades mentales. Y muchos de los rasgos (como las categorías conductuales de Davenport) eran vagos o absurdos, surgidos más bien de prejuicios de clase y raza⁴⁴³.

No obstante, sus ideas pueden considerarse expresión de una actitud muy persistente entre la comunidad científica: la tendencia a buscar explicaciones simples, en términos de características biológicas o genéticas identificables (cartografiables) en el genotipo individual, que ayuden a comprender, desde un punto de vista muy concreto (el biológico/genético) fenotipos humanos y conductas complejas que hasta hoy parecen escapar a cualquier análisis en términos de causalidad social, cultural o política simple. El caso del cariotipo XYY, comentado más adelante, ilustra perfectamente hasta qué punto las aportaciones de la ciencia, contrastadas o no, pueden ser instrumentalizadas en apoyo de prejuicios y actitudes sociales discriminatorias y racistas (cf. p. 288).

⁴⁴² Cf. KEVLES, *o.c.*, 1993: 10-11.

⁴⁴³ Cf. D. KEVLES, *In the Name of Eugenics: Genetics and the Use of Human Heredity*. New York, Knopf, 1985; *Id.*, *o.c.*, 1993: 11-12.

1.4. Algunos casos recientes de eugenesia negativa

Las ideas eugenésicas no son fáciles de camuflar hoy en sociedades democráticas, debido en parte a las garantías constitucionales de respeto a la dignidad y libertad del ser humano pero también al papel activo y militante de numerosas organizaciones sociales. El lugar idóneo para su resurgimiento y plasmación política hoy está en regímenes no democráticos y en sociedades que atraviesan períodos de crisis económica profunda. Tienen razón quienes opinan que en esos contextos no resultaría muy difícil el paso del conocimiento sobre el genoma humano al fomento de las cualidades deseables⁴⁴⁴. Entre algunos episodios recientes, pueden destacarse dos:

1. En 1988, la provincia de China Gan-Su adoptó una ley eugenésica según la cual se mejoraría la *calidad de la población* (eso decían las autoridades) prohibiendo el matrimonio de los retrasados mentales, a menos que se sometieran a esterilización. Leyes semejantes se han adoptado desde entonces en otras provincias, con la aprobación del primer ministro Li-Peng. «Idiotas engendran idiotas», era el lema de la campaña⁴⁴⁵.

2. En julio de 1988 la Comisión para el *European Genome Project* hizo una propuesta enormemente ambigua al Parlamento Europeo, titulada: «Medicina predictiva: el análisis del genoma humano». Su base racional descansaba en un simple silogismo: muchas enfermedades proceden de la interacción genes-entorno; sería imposible eliminar todas las causas ambientales de la sociedad; por tanto, los individuos podrían defenderse mejor de enfermedades a las que son genéticamente vulnerables previniendo la transmisión de susceptibilidades genéticas (diabetes, cáncer, infarto, enfermedades coronarias...) a las próximas generaciones. Pensaban que esto haría a Europa más competitiva, ayudando así a disminuir la tasa de gastos en cuidados sanitarios y fortaleciendo su base científica y tecnológica⁴⁴⁶.

⁴⁴⁴ El primer ministro de Singapur, Lee Kuan Yew, echó una regañina a las mujeres educadas de su país por la tasa de nacimientos alarmantemente baja, cuando se suponía que ellos eran los poseedores de inteligencia. Esa negativa de la élite a reproducirse estaba disminuyendo, según él, la calidad de la dotación genética del país. Desde entonces ofrece a tales élites matrículas especiales en la escuela e incentivos varios para incrementar su fecundidad. A sus hermanas menos educadas les han ofrecido los mismos incentivos para que se esterilicen voluntariamente, tras el primer o (excepcionalmente) segundo hijo. [Información aparecida en *El País*, febrero de 1993. No dispongo de la referencia exacta.]

⁴⁴⁵ Desde hace años el gobierno chino viene sorprendiendo con periódicas iniciativas eugenésicas. Un reciente proyecto de ley incluye la propuesta de prohibir el matrimonio a los individuos con una historia médica de rasgos indeseables. Cf. «China's misconception of eugenics», *Nature* 367, 1994: 1-2.

⁴⁴⁶ Tales consideraciones económicas parecen ser un fuerte incentivo para la futura eugenesia negativa. Al menos lo fue en la emergencia de los primeros movimientos eugenésicos (cf. KEVLES, o.c., p. 73: «Cada 48 segundos nacía un deficiente mental en EE.UU., y sólo cada siete minutos y medio nacía una persona de alto grado, con capacidad para el trabajo creativo y cualidades de liderazgo» [trad. mía]).

2. Las ideas eugenésicas tras el desarrollo de la biología molecular

Desde que los abstractos «factores hereditarios» de Mendel fueron conocidos y descritos a nivel bioquímico como nucleótidos o combinaciones de los mismos formando genes, la genética ha sido el cajón de sastre donde situar cómodamente el origen y control de múltiples características, simples o complejas, de la naturaleza humana. El avance prodigioso de la biología molecular y los últimos desarrollos en técnicas de análisis y modificación del material genético han proporcionado infinidad de ejemplos sobre la importancia que tiene el genotipo individual para explicar la constitución biológica de un ser vivo, sus posibilidades) o deficiencias) metabólicas, motoras y cognitivas, así como gran parte de sus reacciones o comportamientos habituales.

Pero los avances en genética continuaron acompañados por el mismo ruido de fondo. Las nuevas propuestas de «tecnologías sociales» de corte eugenésico, en coherencia con los «datos» aportados por la ciencia de lo hereditario en cada etapa de su desarrollo, han ganado en complejidad y sofisticación, pero difieren poco de las iniciales en sus objetivos discriminatorios y racistas. La reciente aparición en EE.UU. de *The Bell Curve*, un libro escrito por Charles Murray, ideólogo conservador que trabaja en *The American Enterprise Institute*, y Richard J. Herrnstein, profesor de psicología en Harvard hasta su muerte en septiembre de 1994, nos remonta de nuevo a una polémica que baja de tono pero nunca cesa. Los autores vuelven a sugerir presuntos nexos entre raza y cociente de inteligencia, en términos muy parecidos a los utilizados por los eugenistas de comienzos de siglo. Afirmaciones como las que siguen han provocado una airada) y calculada) reacción en periódicos y revistas de gran tirada:

“La hostilidad de la élite blanca hacia los negros no es infrecuente y un factor clave en ello «es la creciente sospecha de que hay diferencias raciales básicas que explican las lagunas sociales y económicas que separan a blancos y a negros, y especialmente desequilibrios genéticos en inteligencia». (...) Puesto que la mezcla racial es mínima en EE.UU., la diferencia de 15 puntos en CI entre blancos y negros constituye un desequilibrio que se perpetuaría genéticamente. Esto explicaría quién tiene éxito en la América de los 90 y quién no, quién sale adelante y quién queda atrapado en el círculo vicioso de la pobreza y la miseria. «El éxito y el fracaso en la economía norteamericana, y todo lo que ello implica, son cada vez más un asunto de herencia genética». (...) El Gobierno pierde tiempo y dinero con los programas de ayuda, teniendo en cuenta que la naturaleza, es decir, los genes, tiene mucho más que ver con el éxito que la educación. Más todavía: esos programas son la raíz del mal, porque mantienen

la dependencia y contribuyen a la propagación de los bajos cocientes intelectuales”⁴⁴⁷.

Desde 1920 hasta hoy, coincidiendo casi siempre con períodos de crisis económica y social, se han venido sucediendo cíclicamente planteamientos similares. Ante la escasez de recursos, las situaciones de marginación, pobreza y desempleo generalizadas en grandes sectores de la población tienden a ser vistas por los responsables de política social como irreversibles y como signo evidente del fracaso de las medidas educativas y asistenciales tomadas anteriormente. Tales circunstancias constituyen el terreno abonado para una amplia aceptación de opiniones que sitúen en lo biológico, en lo genético o en la raza las causas de la marginación, el desempleo, la pobreza, los altos niveles de fracaso escolar, la delincuencia y el bajo cociente intelectual medio. La genética, en concreto, ha sido la disciplina preferida para dar el barniz pseudo-científico a planteamientos ideológicos, insolidarios y antisociales difícilmente digeribles en crudo. Algunos descubrimientos importantes en este terreno han servido de pretexto para amplificar el eco que dichos planteamientos, siempre presentes, no tienen en períodos de normalidad.

La actualidad y vigencia de las teorías eugenésicas es mayor de lo que cualquiera podría suponer. Constituye una fuente permanente de conflictos sociales, cuyas consecuencias estarán en función del tipo de sociedad que las reciba y de los contrapesos culturales, democráticos, sociales y jurídicos existentes. Contra hechos no valen argumentos, pero creo que puede desarrollarse una línea de argumentación filosófica eficaz contra los supuestos «científicos» y metodológicos que subyacen tanto a las propuestas eugenésicas como a las teorías hereditaristas de la inteligencia (y a sus prolongaciones más recientes en genética de la conducta). La estrategia argumentativa consiste en revisar filosóficamente (mejor dicho: epistemológicamente) las aportaciones recientes de la genética de la conducta y de la biología molecular, cuyos resultados tendrían que confirmar, total o parcialmente, las propuestas eugenistas y hereditaristas. Me limito aquí a dejar planteado el problema social y dejo para el cap. 6 (pp. 361-380) el desarrollo de la argumentación filosófica.

2.1. La justificación mediante argumentos evolutivos y genéticos de actitudes extremistas y racistas. Impacto social de esta literatura

Grupos extremistas del más variado pelaje, desde neo-nazis hasta ecologistas radicales, centran todo su empeño en demostrar que las cualidades biológicas de la

⁴⁴⁷ *El País*, 20 de octubre de 1994, p. 33. El mismo diario publicó un comentario crítico el 13.1.95.

especie humana están en crisis. En sus manifiestos, expresan una sensación compartida de «emergencia» ante lo que ellos consideran una «catástrofe inminente». Desde distintos puntos de vista, vienen a coincidir en que el futuro del planeta dependerá del control político y social de la reproducción. En su retórica, destacan el dramatismo de la situación económica, apelando a valores y creencias muy arraigados en la cultura popular de cada país. Grupos derechistas como *Resistencia Aria Blanca*, *Naciones Arias*, *Skinheads* y la *Fraternidad Nazi Americana* hacen de los argumentos evolutivos el eje de su retórica. Por ejemplo:

«La naturaleza puede ser inexorable al matar selectivamente al débil, al manso, a los inadaptados y a los degenerados, pero esto no significa que la naturaleza sea cruel. Por el contrario, asegurándose de que sobreviva el más fuerte, el más sano, el más competente y el mejor para procrear y traer a la próxima generación de una especie, la naturaleza está llevando a cabo su programa benevolente de construir una mejor especie y un mundo más ordenado»⁴⁴⁸.

Otro grupo titula su panfleto: «*Earth 's Most Endangered Species: THE WHITE RACE Help Preserve it*»⁴⁴⁹. Estos panfletos se limitan, en buena parte, a traducir artículos antisemitas aparecidos en la prensa alemana de los años 40, proponiendo sus criterios de actuación social:

«In a healthy community... sickly elements are normally nor allowed to reproduce»⁴⁵⁰.

Tanto en los Estados Unidos como en Europa, sociólogos y personas vinculadas al ámbito educativo advierten del notable incremento de incidentes raciales desde comienzos de los 80 hasta hoy. Algunos señalan, por ejemplo, que «el mensaje de odio e inferioridad llega hasta la calle, a los patios escolares, cala en la cultura popular y en la propaganda del odio de gran difusión» en diversos países⁴⁵¹. El mismo autor señala que el número de grupos radicales en esta línea pasó de 273 en 1990 a 346 en 1991, incrementándose en un 27%. En especial, los grupos neo-nazis pasaron de 160 a 203 en Estados Unidos, y su propaganda es vista cada vez como menos ofensiva en un

⁴⁴⁸ Ben KLASSEN, «Triage», *Racial Loyalty* 67, Jan./1991: 1-2 [cit. por NELKIN, Dorothy - M. Susan LINDEE, *The DNA mystique. The Gene as a Cultural Icon*. W.H. Freeman and Company, New York, 1995: 178-179 (trad. mía)].

⁴⁴⁹ Cit. por NELKIN - LINDEE, *ibid.*

⁴⁵⁰ Ben KLASSEN, «Racial Socialism», *Racial Loyalty* 67, Jan./1991: 7 [cit. por NELKIN - LINDEEN, o.c., p. 179]

⁴⁵¹ MATSUDA, Mari J., «Public Response to Racist Speech: Considering the Victim's Story», *Michigan Law Review*, 87, Aug./1989: 2320-2381 (trad. mía).

clima social en el que muchos ciudadanos norteamericanos dudan de si el Holocausto ocurrió realmente o no⁴⁵². No es de extrañar que a las autoridades educativas les preocupe considerablemente lo que se ha llamado la «aristocratización del racismo», es decir, el incremento progresivo de incidentes raciales y antisemitas en los campus norteamericanos y en los principales movimientos políticos⁴⁵³.

En el debate ecológico, frecuentemente se presentan dos contendientes en el escenario: la tierra y la especie humana. La catástrofe de la sobrepoblación justifica firmes controles sociales de la reproducción, poniendo el énfasis en el declive evolutivo de la especie. Mientras a los grupos anteriores está obsesionados por la pureza racial, a los ecologistas les preocupa sobre todo la salud del planeta. Ven la superpoblación como causa de «un daño irreversible al medioambiente y una amenaza para la seguridad global. Así, Sharon Camp, director del *Population Crisis Committee*, advierte contra el fenómeno de los «refugiados medioambientales», que se desplazan hacia áreas urbanas colapsando los servicios de la *city*. Arremete contra la inmigración ilegal en los Estados Unidos y pone como causa «las naciones del Tercer Mundo, con una fertilidad relativamente alta y bajos ingresos». Sugiere que los niños callejeros, el crimen y la violencia en las áreas urbanas son el resultado de las presiones demográficas procedentes de países cuyas poblaciones deben ser controladas y de los inmigrantes pobres que se reproducen más de lo necesario para cuidar de sí mismos⁴⁵⁴.

En línea parecida se sitúan los discursos que recurren al lenguaje de la supervivencia y hablan de «eco-catástrofe», «ética de salvavidas» y «poblaciones fuera de control»⁴⁵⁵. Exagerando los extremos, otros observan que «hemos sobrecargado los circuitos biológicos del planeta» y nos hallamos en un «estado de emergencia», de manera que el control de la población es nuestra «prioridad más urgente» ante el

⁴⁵² Michiko KAKUTANI, «Where History Is a Casualty», *New York Times*, 30 April 1993.

⁴⁵³ Por ejemplo, las proclamas sobre raza y genética de David Duke (presidente de la *National Association for the Advancement of White People* hasta 1990) en la campaña para elección de gobernador en Louisiana en 1991, como rasgos dominantes de las sociedades humanas, para demostrar que «los genes establecen profundas diferencias». Este mismo individuo firmaba en 1988 un artículo advirtiendo contra la «bomba de la población negra», cuya recomendación final era: «Tú y tus acciones en las próximas décadas decidirán quién se propagará y quién no, quién controlará y quién será controlado». Cf. F.F. MARCUS, «White-Supremacist Group Fills a Corner in Duke», *New York Times*, 14 Nov. 1991. Duke recordaba que la fuerza de América está en su descendencia europea, hoy amenazada. Su mensaje político hacía continuas referencias al «creciente bienestar de la subclase», amparándose en la impresión, bastante extendida entre los ciudadanos estadounidenses, de que la gente negra pobre están teniendo descendencia numerosa gracias a los dólares que reciben de sus impuestos (A. QUINDLEN, «(Same Old) New Duke», *New York Times*, 13 Nov. 1991).

⁴⁵⁴ Cf. NELKIN - LINDEE, o.c., pp. 180-181; CAMP, Sharon L., «Population Pressure, Poverty and the Environment», *Endangered Earth: An Evolutionary Perspective*, (conferencia), Univ. of California, Los Angeles, 17 Jan. 1990²: 4 y 23.

⁴⁵⁵ Cf. Bernard BERELSON, «The Great Debate on Population Policy: An Instructive Entertainment», *International Family Planning Perspectives*, 16:4, Dec/1990: 126-138.

mundo⁴⁵⁶. Toda esta literatura cuenta con abundantes e influyentes foros de recepción, en los que se proponen abiertamente cosas tales como penalización impositiva por exceso de hijos, distribución de bonos gratuitos para acceder a ciertos servicios en premio a una esterilización, prohibición de entrada a las familias inmigrantes con más de dos hijos, esterilización obligatoria de las madres que conciben niños afectados por el alcoholismo o la drogadicción materna, castración de los violadores, corte radical de los fondos para investigación de la infertilidad y desarrollo de técnicas de reproducción asistida, vasectomías masivas e incluso una «revisión del infanticidio femenino»⁴⁵⁷.

Aunque en España este tipo de corrientes y movimientos nos pueden resultar algo lejanos (en realidad no tanto, si seguimos la prensa diaria), lo cierto es que el fervor ecológico-evolutivo en sus versiones más folclóricas está calando profundamente en las sociedades occidentales y en todas sus manifestaciones culturales, desde la literatura especializada hasta la sociología y biología divulgativa, pasando por la música (grupos de *speed metal* que publican álbumes como «*Count Down to Extinction*»; músicos de Rock como David Byrne que cantan «*Monkey, Man, Dna, and Evolution, Slide Down, Say goodbye to Civilization... Evolution 's going Backward*»), “pines” (con el mensaje «*Gene Policy: You out of the pool*»), comics y la literatura de ciencia ficción, que desde los años 60 y 70 vienen explotando la vena argumental del declive y la extinción de la especie humana, la necesidad de mutaciones que la mejoren y cruces con alienígenas que eleven la calidad de su dotación genética; o las posibles manipulaciones genéticas necesarias para crear una superraza capaz de sobrevivir en un medio catastrófico y de dar el salto evolutivo hacia nuevos especímenes sobrehumanos más inteligentes, que no necesitan dormir, sin genes que les induzcan a la violencia y con un color de piel uniforme⁴⁵⁸.

2.2. ¿Hacia una limitación de los derechos reproductivos?

Junto con *The Bell Curve*, de Murray y Herrnstein —el más difundido y reseñado—, aparecieron en 1994 toda una oleada de libros de orientación política, con el rasgo común de destacar la importancia de los factores hereditarios, el «declive de la inteligencia en América» y las crecientes amenazas contra la calidad decreciente del

⁴⁵⁶ Cf. Paul EHRlich (autor en 1968 del bestseller *The Population Bomb*), en un art. de 1991 aparecido en *Zero Population Growth mailing* (cit. Por NELKIN - LINDEE, o.c., p. 181).

⁴⁵⁷ Cf. Feral APE, «Dear Shit for Brains», *Earth First*, 20 March 1991: 4.

⁴⁵⁸ Cf. STAPLEDON, W. Olaf, *Last and First Men*. Jeremy P. Tarcher, Los Angeles, 1988²: 81 [orig.: London, Methuen, 1930]; BRIN, David, *The Uplift War*. Bantam Spectra, New York, 1987: 631; KRESS, Nancy, *Beggars in Spain*. Avonova/Morrow, New York, 1993.; CLARKE, Arthur. C., *The Garden of Rama*. Bantam, New York, 1991; BUTLER, Octavia, *Dawn*. Warner Brooks, New York, 1991. [cf. NELKIN - LINDEEN, o.c., 182-183.]

pool genético⁴⁵⁹. Por lo general, comparten una serie de supuestos a cual más discutible:

1°. El cociente de inteligencia está genéticamente determinado y difiere en las diferentes razas.

2°. Es el CI lo que explica el estado actual de la sociedad norteamericana.

3°. Todas las barreras sociológicas y culturales a la promoción personal han sido eliminadas, por lo que ya puede afirmarse que el éxito social y un CI alto están perfectamente correlacionados: los individuos con un CI más alto son también los que ocupan la cúspide social. En consecuencia, los afroamericanos se hallan tan desproporcionadamente situados en los niveles inferiores de la escala económica porque son biológicamente inferiores. Además, los servicios sociales y las políticas de fertilidad no hacen más que subsidiarizar los nacimientos entre mujeres pobres, en el extremo más bajo de la distribución de inteligencia.

4°. El apoyo a las mujeres pobres y a sus hijos que presta el sistema de bienestar contribuye a generar crimen, pobreza y bastardos.

5°. Las mujeres de la élite blanca, con altos CI, llevan a cabo una conducta «disgenésica», puesto que tienden a tener menos descendencia que aquellas con los CI más bajos.

Este comportamiento de las élites contribuye a ejercer una presión a la baja sobre la distribución de las capacidades cognitivas en los Estados Unidos, por lo cual proponen adoptar medidas políticas urgentes, entre ellas abandonar las compensaciones educativas, pues los resultados no justifican su coste (quienes tienen menos inteligencia nunca llegarán a mejorar sensiblemente su rendimiento); y abandonar los programas sociales porque animan a las mujeres más pobres a reproducirse. En contrapartida, deberían implementarse políticas alternativas de apoyo a las mujeres de la élite (las que, supuestamente, tienen los CI más altos) para que procreen más. De este modo contribuirían a mejorar la calidad cognitiva de la población americana.

Yo estoy convencido de que si estos planteamientos llegaran a tener una difusión similar en nuestro país, provocarían una reacción parecida a la suscitada en los EE.UU. Allí, la prensa y emisoras de radio-televisión se hicieron ampliamente eco de las tesis de Murray y Herrnstein, y suscitaron intensas reacciones sociales muy polarizadas, en un claro indicio de que su difusión fue posible gracias al ambiente receptivo

⁴⁵⁹ Por ejemplo: ITZKOFF, Seymour W., *The Decline of Intelligence in America*. Westport, CT, Praeger, 1994; KAGAN, Jerome, *Galen's Prophecy: Temperament in Human Nature*. Basic Books, New York, 1994; WRIGHT, Robert, *The Moral Animal*. Pantheon, New York, 1994; RUSHTON, J. Phillippe, *Race, Evolution and Behavior*. Transaction Books, New Brunswick, 1994. Lo curioso es que varios de estos libros han sido apoyados por la *Pioneer Fund*, una fundación con 57 años de antigüedad interesada en promover la eugenesia, según otra publicación de notable difusión: MEHLER, Barry, «In Genes We Trust», *Reform Judaism*, 23/2, Winter 1994: 10-79.

proporcionado por creencias ampliamente arraigadas en la cultura popular⁴⁶⁰. Muchas de las reacciones eran continuación de propuestas aparecidas algunos años antes que exigían programas masivos de ligadura de trompas o implantación quirúrgica de contraceptivos de larga duración como el *Norplant*, con el fin de evitar que sean más prolíficas las mujeres con menos capacidad de mantener a su descendencia⁴⁶¹. El episodio más llamativo fue una sentencia de un juez de Visalia (California), que obligó a una madre beneficiaria del salario social con demasiados hijos a usar el contraceptivo como alternativa a una sentencia de cárcel más prolongada. Como justificación, aducía que el interés apremiante del Estado en la protección de los niños reemplaza este derecho individual a procrear⁴⁶². Entre 1991 y 1992 se presentaron propuestas legislativas en trece Estados destinadas a exigir el uso de *Norplant* como condición para acceder al salario social. Aunque no prosperaron por estrecho margen, la mayoría incluían incentivos económicos: las participantes recibirían 500 dólares al comienzo del programa y 50 dólares anualmente mientras tuvieran implantado el contraceptivo. De este modo se esperaba ahorrar a los contribuyentes millones de dólares ganados con su esfuerzo. Pero también se confiaba en alcanzar una sociedad mejor, asegurando que ciertos indeseables, generalmente hombres y mujeres de color con muy bajos ingresos, no se reproducirían⁴⁶³.

Desde entonces, como en décadas anteriores, no han faltado publicaciones que de forma explícita proponen la conveniencia de establecer ciertos patrones reproductivos estándar, de manera que sólo quienes los cumplan puedan reproducirse. Una propuesta de cierta difusión⁴⁶⁴ incluía en el «control de calidad reproductiva» el reconocimiento de las «características de personalidad genéticas y heredadas». Así, los débiles y los enfermizos no deberían reproducirse ni transmitir su dotación genética más allá de esta generación. También el resto de la población humana tendrá que soportar restricciones reproductivas, pues el agotamiento de los recursos hace la eugenesia no sólo legítima sino necesaria.

⁴⁶⁰ Se denunciaba, por ejemplo, la conducta irresponsable de muchas mujeres receptoras del subsidio social, que llegaban a tener tres, cuatro y cinco hijos, costeados con los impuestos pagados por gente más sensata dedicada a trabajar duro para mantener a esas irresponsable.

⁴⁶¹ NELKIN - LINDEE [o.c., pp. 184-187] ilustran perfectamente la polémica furibunda suscitada tras estas publicaciones y los protagonistas del debate posterior (medios de comunicación enfrentados, antiabortistas, jueces emitiendo sentencias contradictorias, políticos, periodistas, ciudadanos...).

⁴⁶² Cf. LEV, Michael, «Judge Is Firm on Forced Contraception, but Welcomes an Appeal», *New York Times*, 11 Jan. 1991.

⁴⁶³ Cf. MERTUS, Julie and Simon HELLER, «Norplant Meets the New Eugenicists», *Saint Louis University Public Law Review*, 11, 1992: 359-383.

⁴⁶⁴ Cf. FASNACHT, Randall, *Life Child: The Case for Licensing Parents*. Life Force Institute, Albany, New York, 1992.

2.3. Una mala literatura de divulgación científica, aliada de los prejuicios e ideas eugenistas

Hacia 1907, en plena difusión de la genética mendeliana, proliferaron las opiniones que situaban en el material genético (en los cromosomas, exactamente) el origen de todas las características del ser humano y de sus múltiples facetas, incluida la inmortalidad⁴⁶⁵. Los relatos de entonces sobre el plasma germinal, como otros artículos y libros publicados recientemente por editoriales de prestigio, destacaban su significado social tanto o más que el científico. El plasma germinal, lo mismo que el genotipo hoy en ciertas versiones, determinaba el carácter y la personalidad, era la fuente del orden social, el lugar de la inmortalidad. Más que un concepto científico, la noción de plasma germinal era una herramienta cultural, investida de significado moral y espiritual. Era un concepto orientador a la hora de resolver problemas sociales tan diversos como la criminalidad, el alcoholismo, el retraso mental y la pobreza, apuntando en una misma dirección: la regulación de la reproducción humana⁴⁶⁶.

Entre 1900 y 1935 la producción literaria popular sobre eugenesia fue muy abundante. De esa literatura, más de 500 títulos publicados en los Estados Unidos fueron escritos por no-científicos e iban dirigidos a una amplia audiencia popular⁴⁶⁷. Pero un listado bibliográfico de 1924 sobre eugenesia recogía más de 4.000 publicaciones, de las cuales unas 1.600 eran textos divulgativos o artículos publicados entre 1890 y 1924 en Estados Unidos⁴⁶⁸. El propio editor reconocía que la mayor parte de este material era «acrítico» [*uncritical*], y muy pocos trabajos fueron escritos con la competencia de un especialista de sólida formación. Es precisamente este material falto de sentido crítico el que proporciona la perspectiva adecuada para comprender las representaciones populares sobre los poderes del plasma germinal (y, seguramente, de las ideas actuales más difundidas sobre los riesgos y potencialidades de la biología molecular).

⁴⁶⁵ «Stored within heredity are all joys, sorrows, loves, hates, music, art, temples, palaces, pyramids, hovels, kings, queens, paupers, bards, prophets and philosophers... and all the mysteries of the universe» (BURBANK, Luther, *The Training of the Human Plant*. The Century Co., New York, 1907: 83). Y también: «Within the nucleus of the germ cell lie the most important things in the whole world, the chromosomes, which are the determiners of character and in reality responsible for our natural individuality» (COOK, Harry H., *Like Breeds Like*. San Aloi's Jersey Farm, Ontario, CA, 1931: 361). Fueron los eugenistas Paul POPENOE y Roswell Hill JOHNSON quienes anunciaron que la «inmortalidad» era una posibilidad real, puesto que el plasma germinal, portador del alma auténtica del individuo, pervivía en las sucesivas generaciones (*Applied Eugenics*. Macmillan, New York, 1920: 29).

⁴⁶⁶ Los primeros relatos eugenésicos no hablaban de «genes», sino de «factores» hereditarios. Entre los científicos, la difusión del término «gen» se produjo entre 1912 y 1917, aunque apenas se empleó en la literatura popular. Cf. CARLSON, Elof Axel, *The Gene: A Critical History*. Iowa Univ. Press, Ames, 1989; DARDEN, Lindley, *Theory Change in Science: Strategies from Mendelian Genetics*. Oxford Univ. Press, Oxford/New York, 1991.

⁴⁶⁷ Cf. NELKIN - LINDEE, o.c., p. 20.

⁴⁶⁸ Cf. HOLMES, S.J., *A Bibliography of Eugenics*. Univ. of California Publications in Zoology, 25:2, Jan./1924: 1-514.

La eugenesia no era una doctrina coherente, de unas pocas ideas claras. Era un cóctel de ideas con muy diversas orientaciones. La variedad de textos indica que la eugenesia interesó a mucha gente y fue tomada en serio por personas e instituciones de gran influencia social (asociaciones de viudas y amas de casa, profesores de educación primaria, ministros baptistas, sindicalistas, empresarios agrícolas, etc.)⁴⁶⁹. Además, fue promovida y difundida por personajes famosos de la época, entre ellos el inventor Graham Bell⁴⁷⁰, el presidente de la Universidad de Stanford David Starr Jordan, el industrial John Kellog y Charles Davenport, director del laboratorio Cold Spring Harbor de Nueva York, entre otros muchos. En 1928, de 499 colegios mayores y universidades investigados, 343 ofrecieron cursos sobre genética y eugenesia⁴⁷¹. El repaso de la literatura eugenésica muestra la persistencia de sus ideas, alimentadas sobre todo por textos y artículos no especializados, resultado más bien de especulaciones basadas en «agendas» sociales determinadas que de las ideas científicas de la época. Lo curioso es que ni científicos ni conocedores en profundidad de las teorías hereditarias se manifestaron contrarios a este folclore eugenésico divulgativo, sino que algunos (Goddard, Davenport, etc. — contribuyeron a reforzarlo.

Muchas de las investigaciones recientes sobre los movimientos e ideas eugenésicas han destacado la importancia de esta pésima literatura de divulgación científica como soporte de las políticas sociales eugenésicas que hoy consideramos aberrantes⁴⁷² y del conglomerado ideológico que hay tras sus propuestas: determinación biológica de la criminalidad y la propensión a la violencia, la necesidad de que el Estado tenga un control sobre el cuerpo femenino, en especial sobre el de las mujeres socialmente más desfavorecidas; la noción de «familias disgenésicas», dado que por ley divina «semejantes engendran semejantes»; la identificación de amplios colectivos sociales como «socialmente patológicos»; la consideración de características humanas complejas como rasgos hereditarios simples susceptibles de medida y, entre otros muchos, los mitos del «bebé física y mentalmente perfecto», de la familia ideal, de la eugenesia como la nueva religión cívica, la nueva cruzada de la que se espera la

⁴⁶⁹ Cf. NELKIN - LINDEE, o.c., pp. 20-21.

⁴⁷⁰ Cf. BRUCE, Robert V., *Bell: Alexander Graham Bell and the Conquest of Solitude*. Little Brown, Boston, 1973.

⁴⁷¹ Cf. LITTLE, C.C. *et al.*, «Report of the Committee on Formal Education», *Papers of the American Eugenics Society*. Conferencia dada en la *American Philosophical Society Library*, Philadelphia, 1928.

⁴⁷² Cf. BENSON, Keith R. *et al.*, *The Expansion of American Biology*. Rutgers Univ. Press, London, 1991: 231-261; RAFTER, Nicole Hahn (ed.), *White Trash: The Eugenic Family Studies*. Northeastern Univ. Press, 1988; PERNICK, Martin, *The Black Stork: Eugenics and the Death of "Defective" Babies in American Medicine and Motion Pictures Since 1915*. Oxford Univ. Press, New York, 1995; PERNICK, Martin, «Sex Education Films, U.S. Government, 1920s», *Isis*, 84/4, 1993: 766-768; CASTLE, William, *Genetics and Eugenics: A Textbook for Students of Biology and a Reference Book for Animal and Plant Breeders*. Harvard Univ. Press, Cambridge, 1920; HALLER, Mark H., *Eugenics: Hereditarian Ideas in American Thought*. Rutgers Univ. Press, New Brunswick, NJ, 1963; LUDMERER, Kenneth M., *Genetics and American Society*. Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore, 1972; y PICKENS, Donald, *Eugenics and the Progressives*. Vanderbilt Univ. Press, Nashville, TN, 1968.

salvación de la especie humana en riesgo de inminente declive; y de la pureza racial que requiere una sociedad sana y moralmente elevada.

2.4. Secuelas del debate sobre las técnicas de ADN recombinante

Al recuerdo de las políticas inspiradas en las ideas y prejuicios eugenésicos se suma el debate sobre las aplicaciones de las tecnologías del ADN recombinante⁴⁷³ a mediados de los setenta y la moratoria sugerida por científicos de EE.UU., sobre todo a instancias de los Nobel Paul Berg y Jim Watson⁴⁷⁴. El potencial de la nueva tecnología molecular disponible centró la atención del público sobre los riesgos asociados a esta clase de experimentos:

1°. *La utilización bélica de microorganismos mortales* genéticamente programados para resistir a cualquier tipo de antibiótico o vacuna conocida, en cuya investigación nadie podría asegurar hoy que no se está trabajando, al amparo del secreto militar.

2°. *La replicación autónoma de plásmidos bacterianos* que puedan introducir determinantes genéticos para la resistencia a antibióticos. Los expertos temían, por ejemplo, la diseminación incontrolada de bacterias mutantes de *Escherichia coli*, presente en el tracto intestinal humano y utilizada frecuentemente como soporte biológico para el clonado de moléculas de ADN recombinante. Para reducir al mínimo estos riesgos se propuso la utilización de **barreras biológicas** (haciendo uso sólo de cepas incapaces de sobrevivir en ambientes naturales, o manejar únicamente elementos autorreplicantes como plásmidos o virus/vectores que sólo puedan crecer en huéspedes específicos); y mantener las **barreras físicas** empleadas en el manejo de otros virus infecciosos: presurización, trajes especiales, entrenamiento del personal adecuado, etc. Lo cierto es que no se han notificado accidentes significativos de este

⁴⁷³ Cf. STICH, Stephen P., «The Recombinant DNA Debate», *Philosophy & Public Affairs*, 7, 1978/3: 187-205; JACKSON, David A. and Stephen P. STICH, *The Recombinant DNA Debate*. Englewood Cliffs, Prentice-Hall, (1978?); BALTIMORE, D., «Genetic engineering: The future; potencial uses», *Research with Recombinant DNA*, Natl. Acad. Sci. USA, Washington, D.C., 19??; RABINO, I., «The Impact of Activist Pressures on Recombinant DNA Research», *Science, Technology and Human Values*, 16, 1/1991: 70-87.

⁴⁷⁴ «Carta de Berg» a *Science* (1975), ya citada. Paul Berg fue pionero en la clonación de genes y su inserción mediante plásmidos en células diana. Los trabajos con el virus SV40 (que provoca tumores en mamíferos) y la posibilidad de introducir con ellos genes de toxinas botulínicas en *E. coli* hicieron pensar en una catástrofe potencial si las bacterias salían del laboratorio. Abogaba por una dilación en los experimentos hasta garantizar el suficiente control de los riesgos. En concreto, proponía:

1. No insertar genes que codifiquen toxinas en bacterias infecciosas para humanos.
2. No experimentar con genes que proporcionen resistencia a antibióticos en organismos capaces de infectar a humanos.
3. No introducir oncogenes en tales organismos.

La carta facilitó el acuerdo para la Conferencia de Asilomar (1975), cuyas recomendaciones (publicadas en *Science*, julio de 1975) sirvieron de base para las orientaciones en genética publicadas por los NIH y que han regulado los experimentos con ADN desde 1976. Tras miles de experimentos, sin embargo, no se ha tenido noticia de accidentes significativos.

tipo.

3°. Las «*neobacterias*» creadas para absorber el nitrógeno atmosférico, disolver las mareas negras o impedir la formación de cristales de hielo sobre las hojas de las patatas, por ejemplo, *podrían emanciparse, mediante mutaciones, del control humano* y distorsionar el equilibrio ecológico, no preparado para tales intrusiones. El estudio de ecosistemas muestra que la existencia de todos los organismos vivientes está estrechamente interrelacionada. Millones de años de éxitos y errores continuos han creado el actual equilibrio, y su modificación puede resultar catastrófica. Esto conlleva una enorme responsabilidad para el usuario o creador biológico, pero no podría justificar una prohibición absoluta de la investigación en este terreno.

4°. Existe el *peligro de degradar a la persona humana y convertirla en un objeto más de experimentación o manipulación*. Algunos profesionales de prestigio como Jacques Testart reconocían que el afán de prestigio y los enormes intereses comerciales en juego difícilmente cederán ante las recomendaciones de los comités de ética respecto a la manipulación con embriones humanos en estadios avanzados, para obtener datos científicamente útiles. Se insistía en que las barreras éticas deberían imposibilitar la realización de lo que puede ser una amenaza contra la dignidad del hombre técnicamente accesible. Con excesiva frecuencia el único criterio considerado por las empresas y equipos investigadores es la factibilidad (técnica/económica) de un proyecto, sin plantearse objetivos o fines que puedan limitar de algún modo las experiencias deshumanizadoras⁴⁷⁵.

Aunque el debate sobre las técnicas de ADNrec y su aplicación a humanos pueda parecer hoy algo desfasado, lo cierto es que generó entre muchos sectores de la población (asociaciones culturales, ciudadanas, etc.) una seria preocupación sobre las eventuales consecuencias sociales de una investigación cuyas aplicaciones tecnológicas potenciales van desde lo aberrante hasta el desarrollo de terapias o fármacos «ideales».

3. Estructuras sociales y uso de la información genética

A comienzos de siglo algunos científicos destacados fueron los partidarios más entusiastas de materializar políticamente lo que hoy consideramos «especulaciones

⁴⁷⁵ «Creo que ha llegado el momento de pedir una pausa; de que el propio investigador fije sus límites. Porque el científico no es un ejecutor obligado de cualquier proyecto salido de una lógica inherente a su propia técnica. Situado en el eje del remolino de posibilidades, el investigador adivina antes que nadie la dirección de la curva; la novedad que trae un alivio, pero también aquella que rompe, censura, reniega. Yo, "experto en *procreación asistida*", he decidido parar. No en el trabajo de investigación destinado a mejorar lo que ya podemos hacer, sino en aquel que se asoma a un cambio radical de la persona humana, allí donde la medicina procreativa se une con la medicina predictiva». Cf. TESTART, Jacques, *El embrión transparente*. Granica, Barcelona, 1988: 25.

temerarias» (KEVLES) y que, para ellos, eran conocimientos científicos aportados por la genética clásica, básicamente mendeliana, sobre la herencia de rasgos y talento en humanos. Hoy, los riesgos derivados de un empleo generalizado de las biotecnologías en las sociedades democráticas no se centran tanto en su instrumentalización política con fines eugenésicos (sin que por esto queden descartados) como en el tratamiento de la información personal, familiar y colectiva que permiten obtener.

La información genética en sí misma no es dañina ni perjudica a nadie, como es obvio. Los problemas surgen cuando su obtención, manejo y difusión se producen dentro de unas estructuras jurídicas, administrativas, sanitarias y sociales inadecuadas. Si añadimos un desconocimiento importante entre sus receptores y los innumerables prejuicios políticos, ideológicos y sociales que distorsionan muchas interpretaciones de los datos genéticos, tenemos elementos de sobra para prever equívocos y conflictos importantes en este terreno.

La información genética resulta valiosa porque proporciona la base sobre la que adoptar decisiones responsables en el ámbito reproductivo y personal. La variedad de contextos, situaciones familiares, sociales y personales desde las que se afrontan estas decisiones dificulta enormemente la propuesta de orientaciones y criterios de actuación comunes. Entre muchas cuestiones pendientes, pueden señalarse cuatro prioridades de estudio y debate:

- 1ª. Garantizar la justicia y la imparcialidad de las decisiones que tienen en cuenta información genética personal. En este contexto, «justicia» significa libertad frente a la discriminación sobre la base del genotipo.
- 2ª. Garantizar la confidencialidad de la información genética privada/personal. «Confidencialidad» aquí significa un control del individuo sobre la obtención y desvelamiento de información genética relativa a él/ella.
- 3ª. Establecer mecanismos que permitan una adecuada difusión (si procede) de los datos originados en la práctica de los médicos, consejeros y laboratorios que obtienen y suministran información genética.
- 4ª. Finalmente, proporcionar la educación e información multidisciplinar necesaria para que tanto responsables políticos, profesionales de los cuidados sanitarios, biólogos y sociólogos, así como el público en general, lleguen a ser conscientes de los nuevos conocimientos y de los problemas y oportunidades asociados.

Trataremos brevemente cada apartado, comenzando por algunas experiencias previas que arrojaron criterios de interés en relación con el uso adecuado de la información genética.

4. Lecciones del pasado: los primeros programas de cribado genético masivo

La experiencia adquirida tras las primeras iniciativas encaminadas a detectar portadores de alteraciones genéticas concretas para prevenir su transmisión a la descendencia ha puesto de relieve tres factores muy importantes para el desarrollo futuro de cualquier programa similar: (i) las condiciones generales del grupo a examinar; (ii) la importancia de los factores culturales, educativos y sociales; y (iii) las peculiaridades del sondeo genético entre individuos pertenecientes a minorías étnicas.

4.1. El contexto étnico y social de la información genética

Ciertas alteraciones genéticas tienen una incidencia especial en determinados grupos étnicos. Esta circunstancia y algunas experiencias previas obligan a ser cautelosos en la obtención/difusión de toda información genética asociada a cualquiera de estos grupos. En Grecia, en los años 70, se aplicaron masivamente tests para la anemia falciforme⁴⁷⁶, que por entonces era percibida no como un problema social, sino como el problema de unos pocos individuos y de sus parientes. El resultado de esos tests fue la marginación de los portadores y el aumento de la incidencia de la enfermedad⁴⁷⁷.

En Norteamérica, el sondeo masivo y obligatorio para diagnosticar la anemia falciforme, sin control alguno por parte de los afroamericanos, llegó a ser politizado hasta el punto de que la enfermedad fue considerada como «la enfermedad de los negros». Los resultados de los tests fueron así usados como pretexto para políticas de empleo discriminatorias (impedir la entrada en el ejército a los afectados, denegarles empleo, etc.). Sin embargo, el sondeo para la enfermedad de Tay-Sachs en los EE.UU. fue controlado e impulsado por descendientes de los judíos Ashkenazíes, y su resultado fue un programa efectivo y voluntario de cribado genético. Son dos ejemplos muy diferentes de posibles estrategias a adoptar.

Las percepciones étnicas de la información médica son cruciales, y la información genética no debería ser simplemente volcada en el tejido social sin una adecuada comprensión de estas dinámicas sociales. Si el grupo además ya afronta problemas de discriminación social o económica y tiene pocos recursos para comprender la información y sus implicaciones, sería irresponsable difundirla.

⁴⁷⁶ Un defecto de forma en los glóbulos rojos que dificulta la absorción de oxígeno por la sangre, sobre todo en entornos pobres en oxígeno.

⁴⁷⁷ Los portadores de la enfermedad, especialmente las mujeres, fueron estigmatizados por el resto de la población, a pesar de que eran perfectamente sanos. Cuando llegaron a la edad de casarse, sólo los otros portadores los/las podían considerar elegibles. Así, el propósito inicial de evitar en lo posible la transmisión de la enfermedad a los descendientes, vía paterna y materna, se vino abajo. Lo que de hecho produjo el sondeo fue un aumento del riesgo general para contraer la enfermedad en esa población. Cf. Christopher JOYCE, «Your genome in their hands», *New Scientist*, 11/8/1990: 52-55.

5. Discriminación en la obtención de cobertura social y empleo. Un caso concreto

Ya se conocen casos en los que se ha negado empleo y cobertura social a personas identificadas como portadores de una alteración genética o con predisposición a cierta enfermedad hereditaria. Sue Levi-Pearl, el coordinador científico de la Asociación *Síndrome de Tourette* y miembro del comité ELSI sobre seguros, informó recientemente (1994) de algunas prácticas discriminatorias. Un conocido arquitecto, autoempleado, acudió a la asociación porque después de que a su hijo le diagnosticaran un síndrome de Tourette⁴⁷⁸ leve, el arquitecto y su familia perdieron su cobertura social. La compañía aseguradora determinó que *el trastorno heredado del niño, y por tanto pre-existente, llevaría inevitablemente a desarrollar un tumor cerebral y requeriría una indemnización médica costosa*. Esta información, completamente errónea, fue entonces introducida en una extensa base de datos muy consultada por la industria médica y por aseguradoras, excluyendo así la posibilidad de que el arquitecto pueda obtener cobertura social en cualquier otra institución y bajo ningún precio⁴⁷⁹.

En el terreno laboral se plantean problemas similares. Muchas personas intelectualmente capacitadas y cualificadas, afectadas por el ST, tienen dificultades para encontrar empleo. La base genética de la enfermedad, recientemente confirmada, sólo ha venido a complicar el problema. Incluso un candidato al trabajo con síntomas leves podría posiblemente tener hijos afectados con el ST y causar gastos importantes al empresario, en un sistema socio-sanitario como el estadounidense. Esta sospecha bastaría para denegarle el empleo.

Por consiguiente, han pasado ya los días en los que sólo el paciente y el médico conocían la enfermedad. A medida que dispongamos de mejores métodos diagnósticos para averiguar riesgos y predisposiciones a enfermedades, esta clase de problemas se agudizarán en el futuro, sobre todo en sistemas socio-sanitarios que ya están en crisis.

5.1. Perspectiva jurídica sobre las repercusiones de la información genética en las relaciones laborales

⁴⁷⁸ Es un trastorno que provoca movimientos involuntarios (tics). La esperanza de vida de los afectados, a diferencia de lo que sucede a gente con fibrosis quística o enfermedad de Tay-Sachs, es idéntica a la del resto de la población. El trastorno tiene una amplia variedad de expresiones, desde tics leves que desaparecen en la infancia hasta tics motores y vocales que duran toda la vida. Datos recientes sugieren que la gran mayoría de los afectados tienen la variedad leve y que *nunca* requieren atención médica. El perfil típico de un afectado es una persona sana, con trabajo, de unos 25 años, que está tomando una medicación genérica no muy cara, y que todavía no puede conseguir cobertura social (en Estados Unidos).

⁴⁷⁹ Cf. Gerald FRIEDMAN y Richard REICHEL, «ELSI: Ethical, Legal and Social Implications», en N. Grant COOPER, *The Human Genome Project: Deciphering de Blueprint of Heredity*. University Science Books, Mill Valley, California, 1994: 305-306.

La Constitución establece la no discriminación por razón de nacimiento, raza, sexo, religión u opinión, extendiéndola a «cualquier otra condición o circunstancia personal o social» (art. 14), lo que permite incluir como factor de no discriminación la salud de las personas. También reconoce el derecho a la intimidad personal y familiar (art. 18.1). La Ley General de Sanidad (25.4.86) recoge igualmente el principio de no discriminación y el derecho a la intimidad, dentro del catálogo de derechos de los pacientes (art. 10.1), y son aplicables tanto en las administraciones públicas sanitarias como en los servicios sanitarios privados. La Ley 8/1980, de 10 de marzo, del *Estatuto de los Trabajadores*, en el art. 4.2,c), 2º § (referido a los derechos de los trabajadores en la relación de trabajo) indica que «tampoco podrán ser discriminados por razón de disminuciones físicas, psíquicas y sensoriales, siempre que se hallaren en condiciones de aptitud para desempeñar el trabajo o empleo de que se trate»; y la letra e) del mismo precepto reconoce el derecho «al respeto de su intimidad y a la consideración debida a su dignidad». Por lo tanto, eventuales intentos de las empresas de realizar sondeos genéticos entre sus trabajadores estarían prohibidos en la medida en que supongan una intromisión en su intimidad y no se trate con ello de diagnosticar enfermedades ya presentes, sino tan sólo el riesgo de padecerlas en un futuro no inmediato⁴⁸⁰.

Incluso en el caso de haber obtenido dicha información por cualquier procedimiento, el mero diagnóstico de predisposiciones sería contrario al art. 4.2 en la medida en que el hallazgo de alguna en el trabajador no afecte a su aptitud para el desarrollo de su actividad laboral (por lo que serían injustificables en nuestro ordenamiento jurídico discriminaciones como la mencionada por Síndrome de Tourette). Si la información sobre predisposiciones a enfermedades de origen genético es obtenida con el consentimiento del trabajador, su conocimiento debería inducir a modificar el ambiente de trabajo, con el fin de que no contribuya a desencadenar la aparición de aquéllas cuando así lo sugieran estudios científicos fiables. Esta mejora del entorno laboral podría ser obligatoria si nos atenemos a la normativa vigente sobre seguridad e higiene en el trabajo, ya que estas técnicas permiten conocer aspectos relativos a la salud laboral y a la prevención antes ignorados. Parece de sentido común que el uso correcto de la información genética sobre predisposición a enfermedades apunte más a la modificación de entornos laborales químicamente polucionados que a la contratación de trabajadores más resistentes a los agentes químicos potencialmente peligrosos, por ejemplo. La reubicación dentro de la empresa de aquellos individuos especialmente susceptibles sería otra alternativa) de ser inviable una mejora en la higiene y polución del lugar); pero no creo que deba admitirse la exigencia de cribado genético obligatorio con el pretexto de estudiar posibles reubicaciones del personal en el entorno laboral, por razones obvias.

⁴⁸⁰ Cf. ROMEO CASABONA, Carlos M., «El Proyecto Genoma Humano: Implicaciones jurídicas», J. GAFO (ed.), *Ética y biotecnología*. Serv. Publicaciones, UPCO, Madrid, 1993: 173-174.

5.2. La información genética en la concertación de seguros y la obtención de autorizaciones o licencias administrativas

Las compañías de seguros han percibido rápidamente que el análisis genómico de sus futuros clientes puede ser de capital importancia para concertar un seguro de vida o de enfermedad y establecer de acuerdo con los resultados unas condiciones más o menos rigurosas, el tipo de prima aplicable al cliente o incluso rechazar la prestación de cobertura. Es, sin duda, el sector más interesado en las investigaciones sobre el genoma humano. Aquí entran en conflicto los legítimos intereses de estas compañías (regidas por el principio del beneficio económico) con los de los clientes, interesados en asegurar de forma digna su futuro o el de sus allegados, sin sentirse discriminados y al menor coste posible.

Pero la prevención de perjuicios para ambas partes requerirá, probablemente, una revisión de la legislación correspondiente, con el fin de conciliar los diferentes intereses y evitar al mismo tiempo discriminaciones. Como criterio general, Romeo Casabona sugiere que la mera identificación de la predisposición a contraer una enfermedad, pero no de la enfermedad en sí, no debería ser un elemento suficiente para variar las condiciones del contrato⁴⁸¹. El jurista parece tener en cuenta aquí el problema de la base racional sobre la que descansa el establecimiento de asociaciones entre características genéticas «predisponentes» y el desencadenamiento de la enfermedad que, como veremos en el cap. 6 (pp. 393-425), resulta ser un tema peliagudo donde los haya.

En cuanto a los **seguros de enfermedad obligatorios** por parte de los trabajadores, en sistemas sanitarios donde sólo los proporcionan compañías privadas, algunos han sugerido la contribución «compensatoria» del Estado en los casos de individuos especialmente desfavorecidos, en los que el diagnóstico genético revela no ya una predisposición, sino una seguridad o alta probabilidad de aparición de la enfermedad. Habría que conseguir, primero, una considerable depuración y estandarización de las técnicas empleadas hoy. Pero, aun así, esta propuesta no elimina el riesgo de que, en la práctica, puedan establecerse «techos asistenciales» en función del genotipo individual, lo que a todas luces me sigue pareciendo discriminatorio. No lo sería si la contribución del Estado en estos casos extremos redundase en una igualdad efectiva de las condiciones asistenciales respecto a quienes reciben la cobertura de compañías privadas.

⁴⁸¹ *Ibid.*, p. 175.

Las **autorizaciones o licencias administrativas** que requieren un reconocimiento médico previo tampoco deberían dar lugar a discriminación, ni deberían ser obligatorias las pruebas. No obstante, de ser obligatorias en el futuro, y detectarse una predisposición, podría establecerse la obligatoriedad de la realización de tales pruebas con una periodicidad más corta para comprobar la aparición o no de la enfermedad invalidante de la licencia o autorización, sin que hasta ese momento pudiera negarse o retirarse la misma⁴⁸².

En definitiva, a la hora de proporcionar/solicitar cobertura social, tanto compañías aseguradoras como asegurados pueden hacer un uso irregular de la información genética: el asegurador para amparar sólo a los individuos con menor riesgo de padecer enfermedades graves y el asegurado contratando una prima de seguros más barata que la normal cuando sepa, por el diagnóstico genético, que tiene escasos riesgos de padecer las enfermedades más comunes. Incluso es imaginable que un particular, conocedor de su predisposición a una enfermedad grave e incurable tras haberse sometido a un test genético, desee cubrir tal eventualidad sin poner su condición en conocimiento de la compañía al suscribir la póliza correspondiente. En el primer caso se intenta hacer de la aseguradora una empresa rentable a toda costa, sin margen de riesgo (se pasaría de un sistema de seguros basado en el riesgo compartido a otro basado en previsibilidad de resultados garantizados); en el segundo, se hace imposible la distribución de los gastos económicos entre el resto de la población, para poder cubrir los casos menos «rentables», o se reducen peligrosamente los márgenes de riesgo admisibles por la empresa. En todo caso, las medidas a proponer deberán equilibrar los intereses de aseguradores/asegurados y de empresarios/trabajadores, respetando los derechos fundamentales.

6. La regulación social y legal del acceso a la información privada

6.1. Protección de la intimidad genética. Consecuencias de la obtención y difusión de información genética personal

La información genética puede dar a conocer aspectos muy importantes de un individuo, por lo que afecta de forma muy directa a su esfera íntima. En palabras de un jurista:

«Su difusión constituiría un grave peligro, en primer lugar por el riesgo de convertir al ser humano en ciudadano “transparente” o de “cristal”; además, por

⁴⁸² *Ibid.*

la susceptibilidad de propiciar discriminaciones de cualquier tipo, de carácter personal o familiar, laboral, para concertar seguros de vida o de jubilación, para obtener determinados permisos o autorizaciones oficiales, etc. A ello hay que añadir que, debido a la ingente información que se ha de acumular y para que resulte utilizable, es necesario su tratamiento informático, con todas las ventajas que comporta, pero al mismo tiempo aumenta la vulnerabilidad de la información así procesada, en cuanto característica común a los datos de carácter personal sometidos a tratamiento automatizado»⁴⁸³.

Queda claro, con estas observaciones, que la normativa jurídica debe plantearse como objetivo prioritario el aseguramiento de la confidencialidad de esta información, como medio fundamental para proteger la intimidad de los ciudadanos en un contexto de rápida difusión de las técnicas de diagnóstico genético y de empleo masivo de los recursos informáticos como soporte de almacenamiento. Las exigencias de protección jurídica de los datos y del secreto profesional se extienden también a la información genética de cada individuo, en la medida que corresponde únicamente a él la decisión de a quién, cuándo y con qué extensión revelar esa información. Por esta razón debe quedar vedada la transmisión a terceros de la información obtenida mediante el análisis genómico sin el expreso consentimiento del interesado o de sus representantes legales, incluso cuando ese tercero sea un familiar del afectado y solicite la información para despejar dudas sobre la posible presencia en él de un gen patológico con características similares a las del gen descubierto en el familiar e igualmente heredado de los padres⁴⁸⁴.

6.2. Insuficiencias de la actual protección penal del secreto

Según Romeo Casabona, las insuficiencias de la actual protección penal del secreto en el ordenamiento jurídico español son conocidas por todos los especialistas, aunque resulte algo más satisfactoria si el obligado es un funcionario público (art. 367 CP). La Ley Orgánica 1/1982, de 5 de mayo, pretendía garantizar la protección civil del derecho a la intimidad personal y familiar, al honor y a la propia imagen. Según dicha Ley, constituye una intromisión ilegítima la revelación de los datos privados personales

⁴⁸³ *Ibid.*, p. 169. Aunque el autor incorpora (¿acríticamente?) expresiones propias de la mentalidad reduccionista compartida por muchos biólogos moleculares, que induce a atribuir propiedades «exageradas» a la información genética («hacernos transparentes» [?]) y un poder predictivo por el momento inexistente (conocer algunos datos sobre el genotipo de un individuo parece algo así como tener acceso a su esencia, a su sustancia, y casi nos permite averiguar su «destino biológico»), lo cierto es que se trata de información comprometedor [o de “sensible” es una cursilada] fácilmente manipulable y potencialmente valiosa para individuos/instituciones con intereses opuestos a los del propio sujeto. Cf. también ROMEO CASABONA, C.M., *Poder informático y seguridad jurídica*. Fundesco, Madrid, 1988: 12 y ss.

⁴⁸⁴ Cf. ROMEO CASABONA, o.c., 1993: 170.

o familiares conocidos a través de la actividad profesional u oficial de quien los revela (art. 7.4).

Más recientemente fue promulgada la Ley Orgánica de regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal, de 29 de octubre de 1992 (LORTAD), que refuerza con diversas medidas la protección de los datos que se refieren a la salud de las personas y establece las condiciones para su tratamiento automatizado por los profesionales sanitarios y los centros públicos o privados de esta naturaleza. Esta ley remite, en definitiva, a la legislación sanitaria que regula el acceso a la información y la confidencialidad (art. 7.3 y 8), cosa que algunos expertos consideran a todas luces insuficiente, al menos a corto plazo, por las características de esa información y de las personas que pueden tener acceso a ella. En concreto, remite (entre otras) a la Ley General de Sanidad de 1986, que reconoce la confidencialidad como derecho de los pacientes y usuarios de la sanidad (arts. 10.3 y 61) y cuya normativa es aplicable también en estos casos⁴⁸⁵.

Las limitaciones de la legislación vigente se deben en buena parte al desarrollo vertiginoso de los procedimientos de diagnóstico y obtención de información genética y a los nuevos conocimientos sobre la función y valor biológico de determinadas secuencias genéticas, hasta hace poco de función desconocida. La legislación vigente podría amparar algunos de los supuestos más frecuentes de atentado contra la intimidad personal y familiar en este contexto, pero dejaría fuera otros muchos.

Entre otras cosas, junto al derecho a la información, o derecho a saber, extensible también a la información genética que concierne al individuo (art. 10, nº 5 de la Ley General de Sanidad), expertos y legos opinan que

«ha surgido su opuesto, es decir, el derecho “a no saber”, precisamente al hilo del desarrollo de las ciencias biomédicas en general y de los conocimientos en genética humana en particular, dado ese peculiar componente predictivo que presenta, de forma que se estima legítimo y respetable que una persona no quiera tener conocimiento sobre la aparición de una enfermedad en el futuro, especialmente si es mortal y no cuenta todavía en el momento actual con una terapia adecuada, con el fin de evitar el decisivo condicionamiento de sus experiencias personales que supondría tal conocimiento fatal. La vulneración a este derecho hay que traducirla en el ámbito penal a las lesiones de la libertad individual y comprobar si el medio utilizado para perpetrar aquélla se adecua a

⁴⁸⁵ El Consejo de Europa estaba preparando en 1992 una Recomendación sobre la Protección de Datos Médicos que incluía regulaciones específicas sobre los datos genéticos y cuya fecha de aprobación y contenido no conozco en estos momentos.

los tipos penales correspondientes, y en el civil a la causación de daños o perjuicios indemnizables.»⁴⁸⁶

Habría que ver hasta qué punto las medidas de protección son aplicables, por ejemplo, a personas portadoras de genes asociados a enfermedades graves cuyos síntomas son de aparición tardía (35-40 años) y que no quieren conocer su condición genética (cf. nota 488), cuando sí quiere/n disponer de esa información alguno/s de sus descendientes, pero no puede/n someterse a la prueba por ser menor/es de edad. La casuística aquí puede ser abrumadora y el legislador no lo tiene fácil. Algunos expertos en medicina legal sugieren optar por la propuesta de criterios generales que sirvan de orientación en lugar de adoptar una normativa muy detallada, pues corre el riesgo de quedar desfasada con mucha rapidez⁴⁸⁷.

7. Problemas relacionados con el acceso a los servicios de diagnóstico y asesoramiento genético

7.1. Infraestructura médica necesaria para la obtención y manejo de información genética: Los sistemas sanitarios deberían garantizar a todos igualdad en el acceso a las técnicas de diagnóstico genético, útiles para prevenir daños importantes en la descendencia mediante un buen conocimiento de las características genéticas personales. La falta de medios para proporcionar información fiable sobre la base genotípica desde la que una pareja deberá afrontar sus decisiones reproductivas puede favorecer decisiones reproductivas irresponsables. Si tenemos en cuenta el enorme gasto que para el sistema sanitario supone la atención a individuos con deficiencias hereditarias importantes, urge el desarrollo y difusión de los medios que ayuden a reducir, prevenir, y evaluar su incidencia en la población. Las últimas técnicas de diagnóstico genético están todavía muy limitadas a los entornos académicos. Mientras la carrera de medicina siga proporcionando una preparación tan escasa en conocimientos moleculares, la tecnología de diagnóstico molecular difícilmente llegará a los centros públicos de salud. Su difusión no depende exclusivamente de los medios disponibles, aunque por el momento resulte cara. Lo que sí puede resultar más

⁴⁸⁶ Cf. ROMEO CASABONA, o.c., 1993: 171. [Nótese cómo el jurista incorpora expresiones que dan por supuesto el carácter predictivo y «fatal» de la información genética en general, cuando en realidad este carácter predictivo sigue siendo más un deseo que una realidad en un gran número de casos importantes, como veremos en el cap. 6 en relación con ciertos tipos de cáncer, la fibrosis quística y otras alteraciones para cuya detección se han desarrollado sondas genéticas.]

⁴⁸⁷ Cf. José A. LORENTE, conferencia sobre «Aplicaciones forenses de las tecnologías del ADN», en el seminario *Retos éticos y sociales de las nuevas tecnologías en biomedicina*, dentro de los Cursos Internacionales de la Universidad de Granada, desarrollados en el Centro Mediterráneo de Motril, 18-23 de septiembre de 1995.

complicado son los desarrollos educativos, sociales y legales previos que su implantación generalizada requiere.

7.2. Confidencialidad en la obtención de información genética: Los datos médicos no son, como pudiera parecer, asunto exclusivo del paciente y de su médico. Esos datos son obtenidos a menudo por terceras personas (analistas de laboratorio, ATSs, empresas que exigen una revisión médica al firmar el contrato, aseguradoras, etc.), normalmente con el consentimiento del afectado. Pero sobre un individuo se puede obtener información genética bastante fiable a partir, por ejemplo, de otros datos genéticos de sus parientes más cercanos, sin necesidad de consultarle para nada; o incluso de análisis hechos con otra finalidad perfectamente conocida y asumida por el individuo, ignorante de la información adicional que ciertas muestras/pruebas pueden aportar en manos de un especialista con los medios adecuados. Las garantías jurídicas deberían concretarse en la exigencia de una infraestructura material y humana que reduzca al mínimo estos riesgos.

7.3. Negativa a conocer la propia información genética: Muchos individuos con riesgo de padecer ciertas enfermedades genéticas no desean conocer información genética alguna sobre sí mismos, especialmente cuando los tests disponibles no son altamente fiables y, en caso de diagnóstico positivo, no hubiese medidas terapéuticas que aplicar⁴⁸⁸. Si en una misma familia coexisten individuos con decisiones opuestas respecto al conocimiento de su información genética, podemos imaginar situaciones conflictivas adicionales. En la enfermedad de Huntington, por ejemplo, la aparición de los síntomas suele ser tardía. Un adulto joven podría querer someterse al test para su detección aunque su padre/madre con riesgo no tengan síntomas y no quieran saber si los tendrán. Si los resultados del test confirman que el hijo es portador del gen asociado a la enfermedad, los padres pueden deducir que también son portadores, aunque de ningún modo deseen saberlo. El caso opuesto surge cuando los padres quieren que sus hijos sean sometidos al test, pero el hijo, cuando alcanza la madurez, reconoce que hubiera preferido no conocer los resultados. De momento, la práctica de muchos laboratorios (correcta, a mi juicio) es aplicar el test solamente a individuos

⁴⁸⁸ Cuando las personas con riesgo de padecer la enfermedad de Huntington son informadas de que existe un test predictivo gratis, sólo el 10% aceptan someterse al test. La razón está en que los primeros síntomas de la enfermedad de Huntington comienzan a aparecer a los 30-40 años, produciendo una degeneración progresiva e irreversible del sistema nervioso central. El test resulta fiable, pero si da positivo el individuo recibe un fuerte impacto psicológico y muchas deficiencias o errores de explicación normal son atribuidos a un inicio de sus síntomas, de modo que la sensación de angustia psicológica puede llegar a ser insoportable. Cf. FARRER, «Suicide and Presymptomatic Testing in Huntington Disease», *American Journal of Medical Genetics* 26, 1987: 319-320; EVER-KIEBOOMS, SWERTS *et al.*, «The Motivation of At-Risk Individuals and Their Partners in Deciding for or Against Predictive Testing for Huntington's Disease», *Clinical Genetics* 35, 1989: 29-40.

adultos que pueden otorgar consentimiento informado. Se da por supuesto que los padres no deberían conocer las condiciones genéticas de un hijo menor sin contar con su consentimiento informado⁴⁸⁹.

7.4. Formación de los profesionales encargados del consejo genético:

Comienzan a ser frecuentes decisiones como la de abortar un embrión cuyo genotipo presenta uno/varios rasgos asociados a enfermedades importantes. Parece claro que la mujer implicada debería disponer de una información genética fiable (por ejemplo, sobre el margen de error del test) como factor a considerar antes de decidir. Asimismo, es pertinente para su decisión el conocimiento de que los síntomas de enfermedades hereditarias como el síndrome del X-frágil pueden variar desde muy graves hasta prácticamente imperceptibles, y que para algunas enfermedades existen terapias disponibles o en desarrollo avanzado. Teniendo en cuenta el rápido progreso del PGH, muchos se preguntan si los encargados del asesoramiento genético serán capaces de hacer frente a la demanda potencial de información, dada la magnitud de los conocimientos genéticos obtenidos y su importancia médica. Esto justifica la importancia que últimamente se está dando al tipo de formación científica y complementaria que deberían tener los profesionales destinados a estos servicios, difícil de conseguir mediante máster o especialidad similar de dos años (donde existe, no en España)⁴⁹⁰.

7.5. ¿Consejo genético directivo o informativo?: Los profesionales del asesoramiento genético parecen decantarse mayoritariamente por un ejercicio no directivo de su tarea. Esto significa que en lugar de «recomendar» o «proponer» unas alternativas u otras en una situación dada, su tarea consiste más bien en *informar* al cliente de los *hechos* que directa o indirectamente deriven del diagnóstico genético, con el fin de proporcionar el mayor número de elementos para su decisión final. Pero a veces resulta problemático informar al cliente de «todos los hechos» relacionados con su genotipo (cuando un test genético rutinario para la fibrosis quística, por ejemplo, revela que el individuo no es hijo de quien considera su padre legal y biológico).

Es bien sabido que entornos laborales químicamente polucionados pueden desencadenar los síntomas de ciertas enfermedades en individuos con predisposiciones genéticas a las mismas. En tales casos el asesoramiento genético no se limita a ser meramente informativo, sino que se aconsejan los necesarios cambios de estilo de vida y ambiente de trabajo para prevenir en lo posible la enfermedad. En ese contexto no se considera que el estilo de consejo directivo esté limitando la autonomía del

⁴⁸⁹ Cf. G. FRIEDMAN y R. REICHEL, o.c. (nota 479), pp. 308-309.

⁴⁹⁰ *Ibid.*, p. 310.

paciente. Ciertos hechos hacen, por sí mismos, que unas alternativas parezcan a todos más razonables que otras, si tenemos en cuenta la información pertinente. El respeto a la autonomía del cliente es compatible aquí con un pronunciamiento aconsejando las medidas necesarias para que exista la base de salud física y mental sobre la cual un individuo desarrolla su autonomía.

Naturalmente, el argumento no puede aplicarse tal cual a situaciones cuyo desenlace serán determinadas decisiones reproductivas y que afectan a la vida de terceros, no sólo a la salud o calidad de vida individual. Aquí entran en juego puntos de vista y valores personales distintos a los del asesor genético, que éste no tiene por qué discutir ni criticar. Sólo le corresponde informar de los hechos relevantes para que el cliente pueda decidir consciente, libre y responsablemente, en función de sus circunstancias y criterios morales. En este caso, ciertos hechos no hacen, por sí mismos, que unas alternativas parezcan a todos más razonables que otras, porque median circunstancias, valores personales y criterios sobre el respeto a terceros imposibles de universalizar. El respeto a la autonomía del cliente/paciente exige una actitud informativa, no directiva y axiológicamente neutral, en lo posible⁴⁹¹.

Lo que sí conviene desterrar de una vez para siempre es la creencia ingenua en la posibilidad de un asesoramiento *exclusivamente informativo*⁴⁹². Cuando hablamos de proporcionar «información relevante» o «toda la información pertinente» estamos dando por supuesto que será el informador quien seleccione, entre el cúmulo disponible y conocido por él, los elementos que hacen al caso. Y la selección se realiza en función de criterios científicos y médicos, pero no exclusivamente. Cuando el diagnóstico genético muestra un perfil *asociado* a rasgos de comportamiento, es difícil que la información proporcionada no incluya valoraciones sobre esas conductas y tomas de posición personal sobre el fundamento científico de tal asociación. Para aclarar las ideas al respecto, recordemos un ejemplo paradigmático:

• **El caso del cariotipo XYY:** La pretendida relación entre el cariotipo XYY y una conducta violenta o criminal⁴⁹³ en varones adultos suscitó un gran debate científico y

⁴⁹¹ Esta diferencia de contextos y sus repercusiones sobre el argumento de respeto a la autonomía no es tenida en cuenta por Dianne Bartels, el director administrativo del Centro para Ética Biomédica en la Universidad de Minnesota, en su intervención recogida por FRIEDMAN y REICHEL, *o.c.*, pp. 310-311.

⁴⁹² Cf. A. CAPLAN, «Neutrality Is Not Morality: The Ethics of Genetic Counseling», en BARTELS, LEROY *et al.* (eds.), *Prescribing Our Future: Ethical Challenges in Genetic Counseling*. Hawthorne, New York: Aldine de Gruyter, 1993: 149-165.

⁴⁹³ El primer estudio sobre el asunto lo publicó la revista médica británica *Lancet* en 1961. Pero fue el 25 de diciembre de 1965 cuando Patricia JACOB y cols. publicaron en *Nature* su trabajo «Comportamiento agresivo, subnormalidad mental y el varón XYY», realizado entre 197 individuos del manicomio escocés de alta seguridad de Carstairs, definidos como «pacientes varones mentalmente subnormales, con propensiones peligrosas, violentas o criminales». Descubrieron que el 3,5% de las células extraídas de muestras de sangre de esos individuos presentaban claras anomalías cromosómicas: 47 cromosomas en lugar de 46, por un cromosoma Y en exceso. Y todos ellos tenían un historial documentado de enfermedad mental o comportamiento agresivo.

social⁴⁹⁴. Pero esa asociación está ahora prácticamente descartada, después de comprobar que los estudios se hicieron sobre una población de varones XYY altamente seleccionada, todos ellos prisioneros por varios crímenes. Y posteriormente no se ha publicado, creo, ningún estudio sobre XYY entre la población general que apoye una asociación inequívoca con la conducta violenta; parece, más bien, que la mayor parte de la gente con XYY no manifiesta esos síntomas ni otros que justifiquen hablar de síndrome bien caracterizado⁴⁹⁵.

En caso de que el cariotipo del embrión o feto muestre el perfil XYY, ¿debe el consejero genético informar a la mujer/pareja del debate al respecto o limitarse a señalar que el individuo será probablemente normal? Si los clientes conocen la polémica en relación con el cariotipo XYY, ¿no tienen elementos para pensar que lo mejor sería interrumpir el embarazo y esperar hasta concebir un individuo genéticamente «más normal»? Supongamos que una pareja manifiesta su voluntad de tener un hijo varón y de interrumpir el embarazo en caso contrario. ¿Está siendo directivo el consejero cuando les dice que esa razón es trivial y que su decisión carece de fundamento⁴⁹⁶? No resulta tan sencillo proporcionar exclusivamente «información relevante», ni tampoco conseguir un asesoramiento genético no directivo, axiológicamente neutral, en terreno tan complejo. De ahí que esté siendo objeto intenso de estudio la educación y formación de consejeros genéticos capaces de afrontar profesionalmente estos problemas.

7.6. La fiabilidad de los métodos de diagnóstico en relación con las nociones de “destino genético” y “clase genética”: Los problemas asociados a los programas de cribado genético masivo e individual obligan a precisar las peculiaridades del diagnóstico prenatal de anomalías genéticas y del diagnóstico presintomático de anomalías genéticas en adultos. En concreto, la fiabilidad de los métodos de diagnóstico, el soporte estadístico de sus resultados y la asociación con predisposiciones a ciertas enfermedades deben ser cuidadosamente examinadas. En la práctica, tienden a establecerse conexiones causales entre mutaciones en el ADN y determinados síndromes, trastornos o predisposiciones, donde no hay más que *asociaciones* de naturaleza muy compleja. La noción de «destino biológico» o «destino genético» ha sido y puede seguir siendo estirada hasta invadir rasgos físicos y psicológicos no determinados, en absoluto, por la sola base genética, e ignorando

⁴⁹⁴ Cf. D. SUZUKI y P. KNUDTSON, *Genética. Conflictos entre la ingeniería genética y los valores humanos*. Tecnos, Madrid, 1991: 126-141.

⁴⁹⁵ *Ibid.*, 137-141.

⁴⁹⁶ Algunas clínicas y laboratorios se niegan a proporcionar información sobre el género de los niños no nacidos.

supinamente la complejidad inherente a este tipo de asociaciones, puesta de manifiesto en fenómenos de gran importancia experimental como la regulación epigenética⁴⁹⁷.

La importancia de la imbricación entre naturaleza y cultura se está replanteando ahora bajo la luz de los nuevos conocimientos genéticos (idénticas mutaciones genéticas no provocan siempre los mismos síntomas, como sabemos). Pero sobre todo han sido muy cuestionadas expresiones y actitudes que directa o indirectamente supongan clasificar a los seres humanos en clases o categorías, en función de su genotipo y de las predisposiciones a determinadas enfermedades o síndromes que éste revele. Trabajo, cobertura social y tribunales son contextos especialmente propensos a que la información genética personal sea utilizada con fines discriminatorios y terminen por imponer, en la práctica, «techos» laborales y sociales a los individuos genotípicamente menos favorecidos. Estos riesgos aumentan entre grupos pertenecientes a minorías raciales o étnicas que ya afrontan problemas de marginación. Un control adecuado de la obtención, almacenamiento y distribución de los datos genéticos personales resulta imprescindible para impedir su manipulación arbitraria por parte de gobiernos e instituciones de poder, entre otras instancias.

8. Interrogantes ético-jurídicos planteados por la terapia génica

Los progresos de la ingeniería genética han llevado a desarrollar poderosos métodos de diagnóstico. Pero hacen posible, además, diversas intervenciones en el material genético humano. Entre todas, destaca por sus potencialidades la terapia génica, entendida como «la curación de enfermedades o defectos graves debidos a causas genéticas, actuando directamente en los genes, mediante la adición, modificación, sustitución o supresión de genes». Es aplicable a defectos genéticos de diversa índole: *i)* hereditarios, cuando son transmitidos por “los genes” de los padres; *ii)* No hereditarios, cuando las anomalías se producen por errores imprevistos en la formación de las células sexuales; y *iii)* congénitos, cuando ocurren durante el desarrollo embrionario. Por el momento, se trata en su mayoría de intervenciones para corregir defectos de origen monogénico. Como especificamos en el capítulo anterior, cabe distinguir intervenciones en células somáticas y en células de la línea germinal.

8.1. TG somática: La terapia por transferencia génica en tejidos somáticos plantea cuestiones éticas muy limitadas, puesto que el éxito o el fracaso en el intento afectará sólo al paciente enfermo. El asunto entra dentro de las preocupaciones típicas en torno a cualquier tipo de experimentación con humanos, exactamente dentro del

⁴⁹⁷ Cf. STROHMAN, Richard, «Epigenesis: The missing Beat in Biotechnology», *Biotechnology*, vol. 12, feb. 1994: 156-164; y las reflexiones del cap. 6 sobre el asunto (pp. 393-425).

cálculo de beneficios y riesgos para el individuo. Existe unanimidad en exigir una evaluación cuidadosa del riesgo que implica el uso de vectores virales, incluyendo su capacidad para infectar las líneas celulares del progenitor y el potencial daño colateral de la inserción.

Las intervenciones sobre células somáticas (en el páncreas, por ejemplo, para combatir la diabetes) no afectan, en principio, a la dotación genética de la persona sometida a ellas, pues no intervienen en los procesos reproductores del ser humano. Pero, desde el punto de vista jurídico, las células somáticas y sus componentes (incluidos los genéticos) forman parte de la integridad personal (física o psíquica del individuo), dentro de lo que podríamos considerar como subcategoría de «integridad genética» y, por consiguiente, se benefician de la protección jurídico-penal otorgada a ese bien jurídico. De lo dicho podemos derivar algunas conclusiones de carácter ético-jurídico:

1ª. La TG en la línea somática se circunscribe, en su calificación jurídico-penal, a la valoración jurídica de cualquier tratamiento, sin perjuicio de las matizaciones que corresponde tener en cuenta cuando se trata de un tratamiento nuevo o en fase de experimentación, esto es, de que constituya lo que se viene conociendo como «experimentación terapéutica», que implica el sometimiento a las directrices y limitaciones generales comúnmente aceptadas sobre esta modalidad terapéutica (principalmente la ponderación de riesgos y beneficios y el consentimiento informado del interesado)⁴⁹⁸.

2ª. La TG somática conforme a la *lex artis* no sólo es en principio lícita, sino que ni siquiera realiza el tipo de los delitos de lesiones corporales.

3ª. Cualquier otra acción no terapéutica, que comporte la alteración o modificación de los componentes genéticos de las células de una persona, realiza el tipo de lesiones corporales, en la medida en que suponga un menoscabo en su integridad corporal, o en su salud física o mental (art. 420 del CP español), dependiendo el tipo aplicable de las medidas asistenciales que sean necesarias para su sanidad, de ser ésta posible (arts. 420, 421 ó 582 del CP español), o de cuál sea la configuración de estos delitos en el CP que resulte aplicable⁴⁹⁹.

Romeo Casabona considera estas acciones lícitas, no obstante, si están amparadas por una causa de justificación, donde juega una función primordial el consentimiento del interesado (portador del bien jurídico protegido) y la eficacia que en relación con la integridad corporal o la salud le reconozca a dicho consentimiento el ordenamiento jurídico correspondiente (frecuentemente a través del nº 11 del art. 8 del CP: ejercicio

⁴⁹⁸ Cf. ROMEO CASABONA, o.c., 1993: 184.

⁴⁹⁹ *Ibid.*

legítimo de un derecho o profesión, siempre que se encuentre apoyo en algún sector del ordenamiento jurídico).

8.2. Transferencia génica en línea germinal. Objeciones

La transferencia de genes a células germinales (gametos, cigoto) o a embriones humanos tiene poca demanda práctica, de momento, y suscita importantes reservas, sobre todo científicas, pero también éticas. Es probable que el diagnóstico de embriones llegue a ser pronto una realidad en la atención médica, como ha sucedido en los estudios con ratón. Si esta opción está disponible para una pareja que desea evitar la transmisión a su descendencia de una enfermedad heredada de modo recesivo, parecería más lógico permitir la implantación de un embrión normal (tres de cada cuatro) en lugar de intentar la corrección de un embrión afectado (uno entre cuatro). Las tecnologías actuales de transferencia y sustitución tienen tasas de éxitos notablemente bajas (1/1.000-1/100.000) o dan lugar a recombinaciones ilegítimas en las que el gen se inserta en lugares indebidos, a veces en medio de otro gen. Tales inserciones al azar han provocado enfermedades en embriones de ratón⁵⁰⁰. Por tanto, la corrección de alteraciones mediante transferencia génica en la línea germinal no sólo plantea controversias sino que ofrece, además, poco valor práctico para el ser humano.

Con esta clase de técnicas pueden barajarse, en principio, los mismos criterios que para las intervenciones en la línea somática. No se plantea la cuestión de la protección de los gametos y del cigoto totipotente como tales, sino la capacidad reproductora de individuos que presentan anomalías en sus células reproductoras o que se manifiestan inmediatamente después de su unión.

No obstante, la TG en línea germinal plantea otros problemas éticos y jurídicos de índole mayor. Aunque en el futuro pueda contribuir a erradicar defectos genéticos en las estirpes intervenidas, también tendrá efectos de modificación definitiva del componente genético intervenido y de transmisión a las generaciones sucesivas, cuya trascendencia para la especie humana no se conoce todavía con precisión ni es posible, por lo mismo, controlar sus potenciales efectos negativos, en su mayoría todavía desconocidos. Los recelos ante efectos imprevisibles llevaron a algunos especialistas a proponer una prohibición absoluta de esta modalidad terapéutica y a solicitar otros un aplazamiento o moratoria hasta que se tenga más información al respecto. Unos pocos, en fin, entienden que no deben cerrarse totalmente las puertas a esta terapia en la medida en que no se pueden apreciar por el momento riesgos reales para el ser humano como especie, siempre y cuando se garantice su no transmisión, vía reproductiva, a otros seres humanos, y pueda establecerse, en caso

⁵⁰⁰ Cf. HARTUNG, S., R. JAENISCH, and M. BREINDL, «Retrovirus Insertion Inactivates Mouse " 1(I) Collagen Gene by Blocking Initiation of Transcription», *Nature*, 320, 1986: 365-367.

contrario, un seguimiento y control de sus consecuencias en varias generaciones posteriores [?]. Las puntualizaciones habituales sobre el asunto destacan tres aspectos:

1º. Determinar qué debe entenderse en estos casos por terapia en sentido estricto y su posible diferenciación de las manipulaciones con fines de transferencia génica experimental o encaminada a una mejora genotípica o fenotípica⁵⁰¹.

2º. Puesto que otras intervenciones no terapéuticas en la línea germinal serán transmitidas genéticamente a la descendencia, procede determinar si está presente algún otro bien jurídico que trasciende a la colectividad, digno de protección y sobre el cual sea necesaria su identificación⁵⁰².

3º. Esta segunda consideración orientaría respecto a si debe ser lícita y permitida cualquier manipulación en la línea germinal; o, de no serlo, sobre si la prohibición debe trasladarse al ámbito penal y constituir delito.

A la vista de la situación actual, parece más prudente ética y jurídicamente apoyar la tesis de la moratoria en lo que se refiere exclusivamente a la terapia en la línea germinal. Romeo Casabona no considera oportuno, por el momento, la incriminación de estas prácticas experimentales en la investigación⁵⁰³. Es partidario de que permanezcan «en el ámbito de lo ilícito administrativo y en el de la toma de decisiones sobre restricciones en la concesión de fondos públicos de apoyo a esas actividades y a la investigación de las que sean tributarias, sin perjuicio de admitir como alternativa que puedan realizarse, previa aprobación de comités de expertos, con fines terapéuticos en cada caso concreto y previa ponderación de las garantías que se ofrezcan de evitación de mutaciones o aberraciones no deseables»⁵⁰⁴.

8.3. El Derecho español no excluye la TG en línea germinal: Nos remite a la Ley sobre Técnicas de Reproducción Asistida, que admite la terapia génica (art. 1.3) en embriones y fetos en el útero únicamente si se cumplen ciertos requisitos, entre ellos el de disponer de una lista de enfermedades en las que la terapéutica sea posible desde criterios estrictamente científicos. Dicha lista debe aprobarla el Gobierno de la nación por Real Decreto (disposición final 1ª, d), siempre que no se influya en los

⁵⁰¹ Cf. ROMEO CASABONA, o.c., 1993: 185.

⁵⁰² *Ibid.*, p. 186; y ROMEO CASABONA, C.M., «Límites penales de la manipulación genética», en *Proyecto Genoma Humano: Aspectos legales*, Fundación BBV, 1994?

⁵⁰³ En este sentido se manifestó la Asociación Internacional de Derecho Penal, en su *XIV Congreso Internacional de Derecho Penal*, Viena, 1989 (Resol. 6.8, Secc. II de las Actas), previendo como garantía de la moratoria el establecimiento al menos de directrices deontológicas y/o de una política de autorización restrictiva (Cf. ROMEO CASABONA, o.c., 1993: 186).

⁵⁰⁴ *Ibid.*

caracteres hereditarios no patológicos ni se busque la selección de los individuos o la raza (art. 13.3.c y d, resp.).

«La amplitud de los términos de este último requisito permite pensar que la Ley española no excluye, en principio, la TG en la línea germinal, sin perjuicio de las restricciones que pueda introducir a este respecto la lista de enfermedades mencionada cuando se publique.»⁵⁰⁵

8.4. La selección de sexo con fines terapéuticos: Relacionada con la TG está la selección de sexo con fines terapéuticos, como medio de impedir la transmisión de enfermedades hereditarias ligadas a los cromosomas sexuales, así como la creación de mosaicos genéticos beneficiosos por medio de la cirugía, al transplantar células, tejidos y órganos de los embriones o fetos a enfermos en los que están biológica y genéticamente alterados o faltan, también permitidos por la Ley (art. 8.2.c de la Ley 42/1988). No se contempla la selección de sexo con fines distintos.

8.5. Otro argumento en favor de posibles transferencias génicas en línea germinal a humanos: Algunos autores delimitan un campo especial de reflexiones sobre la manipulación en línea germinal, relacionado con la «ventaja genética». En veterinaria, se está desarrollando una intensa investigación sobre la resistencia a enfermedades. ¿Debería ser tenida en cuenta también la resistencia humana a la enfermedad? Caskey habla, por ejemplo, de la pérdida generalizada en la especie humana de uricasa (sus consecuencias son la enfermedad de la gota), de síntesis de vitamina C (su carencia provoca escorbuto) y el gen de resistencia a la gripe (incrementa la sensibilidad a la gripe). Es perfectamente imaginable que en el futuro, de alguna manera, la manipulación genética de un individuo en la línea germinal pueda ser emprendida para introducirle o reintroducirle el gen de resistencia a la enfermedad⁵⁰⁶. De ser así, las consideraciones sobre el riesgo-beneficio tendrán que cambiar significativamente respecto a las que figuran en las orientaciones institucionales vigentes (las del *Institutional Review Board*, por ejemplo): el principal problema ético será el riesgo de daños actuales en comparación con el beneficio para la salud de las futuras generaciones⁵⁰⁷.

⁵⁰⁵ *Ibid.*

⁵⁰⁶ CASKEY, C. Thomas, «DNA-Based Medicine: Prevention and Therapy», en D. J. KEVLES y L. HOOD, *Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Cambridge-London, Harvard University Press, 1993: 129-133.

⁵⁰⁷ *Ibid.*, p. 133.

El papel de las mutaciones somáticas en las enfermedades adquiridas ya es evidente en las neoplasias celulares T y B. Puesto que los métodos basados en el ADN son (eventualmente) precisos y de alta sensibilidad, muchos confían en que esta tecnología experimentará una notable expansión en el diagnóstico precoz de la malignidad. Lo que no está tan claro es si un número sustancial de desórdenes tienen un gen para susceptibilidad que pueda ser detectado, como veremos en el cap. 6. Alteraciones como el xeroderma pigmentoso, el síndrome de Bloom y la anemia de Fanconi, en las que la reparación de los defectos en el ADN termina en un incremento de la susceptibilidad a mutaciones en muchos *loci*, entrarían en una categoría aparte. Los modelos del retinoblastoma, neurofibromatosis, enfermedad de von Hippel-Lindau, enfermedad de Gardner y otras proporcionan una primera aproximación a la susceptibilidad para la malignidad. En estos casos, un alelo heterocigoto hace a un individuo susceptible de desarrollar un tumor maligno. Los entusiastas del PGH confían en una rápida mejora de la capacidad para identificar genéticamente susceptibilidades en los individuos, incluyendo la incorporación de estas técnicas al repertorio de procedimientos comunes para vigilancia y prevención de enfermedades genéticas. Presumiblemente, la «vigilancia genética» basada en el análisis del ADN añadirá precisión y exactitud predictiva al diagnóstico prenatal; con el tiempo, puede que también eficacia terapéutica⁵⁰⁸, aunque para desarrollar este segundo aspecto se necesiten nuevos enfoques en la investigación, como veremos en el capítulo siguiente.

9. Aplicaciones forenses y legales del conocimiento proporcionado por el PGH

9.1. Los análisis de ADN como pruebas en contexto forense: Aunque la genética forense se aplica sobre todo a la investigación de la paternidad, los conflictos más agudos han surgido en la utilización de análisis genéticos como pruebas inculpatórias en los juicios. La tecnología del ADN para uso forense comenzó a ser introducida quizás demasiado rápidamente, creando falsas expectativas y sin garantizar un valor identificador indiscutible. Dado el polimorfismo del ADN entre individuos, una identificación definitiva es, en principio, posible (cf. ilustración “Ejemplo de polimorfismo VNTR”). Pero en la práctica sólo muy poco ADN puede ser usado para la identificación⁵⁰⁹. Los métodos utilizados son propensos a dos tipos de errores:

⁵⁰⁸ «It is virtually certain that DNA-based genetic surveillance will add to the accuracy of early diagnosis and to therapeutic efficacy. [...] these [leucemias *B* y *T*, leucemia mieloide crónica, cánceres de pulmón, retinoblastoma, tumor de Wilms, aniridia, etc.] are diseases for which it might be possible, given the ability to search for mutations within oncogenes, to predict susceptibility» (*ibid.*).

⁵⁰⁹ La herencia biológica está cifrada en los tres millones de nucleótidos que recibimos de cada uno de nuestros padres. La probabilidad de que dos individuos que no sean gemelos tengan el mismo ADN es de uno entre muchos trillones. Se puede descartar, por tanto, la coincidencia accidental. Pero las pruebas utilizadas en los tribunales no se basan en el análisis de todo el ADN de un individuo (llevaría años y costaría miles de millones de pesetas, en una especie de PGH a la carta), sino de una fracción muy pequeña, entre ocho y diez de los llamados genes VNTR (número variable de repeticiones en

i) Relativo a la *independencia de los genes* estudiados. Supongamos que en España la proporción de individuos adultos que son rubios es de 1:1.000; y que la proporción de los que tienen ojos azules es también de 1:1.000. Se concluiría que ambas características (rubio con ojos azules) sólo se darán con la frecuencia de un individuo por cada millón; pero, de hecho, aparecen casi en uno por cada mil individuos. La razón es que no se trata de características independientes, porque los rubios frecuentemente tienen los ojos azules. Este problema se resuelve asegurándose de que los genes son verdaderamente independientes, para evitar falsos emparejamientos o exclusiones y descartar en lo posible la probabilidad de que el ADN procedente de la escena del crimen encaje con el del acusado, aunque el culpable sea otro⁵¹⁰.

ii) Una *incorrecta elección del grupo de referencia* o población con el/la que va a ser comparado el defendido, pues diferentes grupos étnicos difieren en la frecuencia de sus patrones de ADN. Supongamos que sólo uno de cada diez millones de españoles tiene los genes (VNTR) A, B, C y D. Si se comprueba que el asesino tiene esos genes y se encuentra a un español también con ellos, parecería muy probable que fuera él quien cometió el crimen. Pero puede ser el caso de que el asesino sea anglosajón, entre quienes la incidencia de esos cuatro genes es (en la hipótesis) mucho más alta. Por lo tanto, el grupo de referencia a escoger depende, de manera bastante compleja, de las circunstancias del caso. Esto dificulta enormemente la elección de grupos de referencia cuando el crimen se produce en zonas limítrofes con poblaciones heterogéneas, donde la presencia de grupos étnicos diferentes es importante⁵¹¹.

tandem). Así como los genes responsables del color de los ojos varían entre individuos, también los VNTR son polimórficos, pero en mayor medida. Cada variante se da frecuentemente en menos del 5% de los individuos. Si a partir de una gota de sangre se determina la combinación de ocho genes, cada uno con frecuencia del 5%, la probabilidad de que una persona seleccionada al azar tenga esa combinación es de uno entre 10.000 millones. Si el acusado tiene esa combinación, se deduce que la muestra de sangre le pertenece a él.

⁵¹⁰ Cf. R.C. LEWONTIN, «The Dream of the Human Genome». *The New York Review*, 28/5/1992: 31-40. El autor afirma que «hay muchas empresas, incluido el FBI, interesadas en vender métodos de emparejamiento genético, bastante caros (a pesar de su no excesiva fiabilidad) y, por supuesto, fuera del alcance del presupuesto corriente de los acusados, defendidos normalmente por un abogado de oficio».

⁵¹¹ Una de las primeras críticas dirigidas contra el uso de datos genéticos procedentes de bancos de datos del FBI es que sus patrones eran muy heterogéneos, obtenidos a partir de hispanos, negros, amerindios, chilenos del sur, etc. Y las comparaciones fueron hechas con unas estimas de frecuencia muy conservadoras. Cuando víctima y acusado pertenecen a grupos marginales de los que apenas se tienen patrones de frecuencia, la cosa se complica aún más. Por eso en 1992, un Comité de la Academia de Ciencias de EE.UU. recomendó, como solución práctica, utilizar para cada gen la incidencia más alta conocida entre los diferentes grupos étnicos del país. Así, se elimina en primer lugar la posibilidad de culpar al inocente y, además, las probabilidades de determinar la culpabilidad pueden incrementarse simplemente aumentando el número de genes (VNTR) analizados, lo cual aumenta el coste pero no excesivamente (unos 1.000 dólares más, aproximadamente).

Cuestiones técnicas aparte, Lewontin afirma que quienes criticaron el empleo de este método en los tribunales y su escasa fiabilidad han sido objeto de considerables presiones, incluso amenazados por fiscales u obligados a revisar sus artículos. La conclusión de Lewontin (basada en la tecnología disponible hace unos tres años) es que no hay ningún informe definitivamente claro sobre el uso forense de la tecnología del ADN. Incluso hay serios intentos por recomendar de forma general la exclusión de las pruebas de ADN como evidencia ante los tribunales, pues se reconoce que los investigadores (científicos forenses) no tienen control sobre la naturaleza, condición, forma o cantidad de la muestra con la que deben trabajar.

C. Wills, uno de los biólogos que abiertamente cuestionó el uso forense de análisis genéticos, parece compartir con los fiscales el punto de vista de que la naturaleza de la evidencia es menos importante que la convicción de culpabilidad. Pero otros autores⁵¹² señalan como beneficio mayor de estas técnicas su contundencia para *determinar la inocencia* del acusado⁵¹³. Cuando se trata de identificar al culpable, la prueba del ADN no debería ser considerada el indicio decisivo, sino uno más entre otros de igual o mayor pertinencia en el caso. Esto sugiere que la culpabilidad o inocencia del acusado debe evaluarla el juez teniendo en cuenta todos los elementos, no el científico que presenta los resultados del análisis de laboratorio⁵¹⁴.

Se tiene noticia de casos recientes en el Reino Unido en los que algunos científicos forenses ocultaron detalles de sus pruebas⁵¹⁵, y todos sabemos que en el sistema judicial vigente la ofuscación puede favorecer a una de las partes. Cuando se duda de los resultados y se solicita un nuevo test, los científicos forenses tienden a mantenerse en la misma posición de su primer testimonio. Esto hace aconsejable que cualquier revisión de los resultados sea hecha por un equipo diferente.

⁵¹² Cf. D.J. BALDING y P. DONNELLY, «How convincing is DNA evidence?», *Nature* 368, 1994: 285-286.

⁵¹³ Miembros del *London Metropolitan Police Forensic Science Laboratory*, por ejemplo, reconocen que prácticamente el 20% de los sospechosos de violación son descartados por el análisis del ADN (*ibid.*, p. 285).

⁵¹⁴ Según BALDING y DONNELLY, los casos típicos para solicitar la prueba de ADN como medio de obtener evidencias incriminatorias son aquellos en los que se carece de evidencias adicionales.

⁵¹⁵ *Ibid.*, o.c., p. 285.

9.2. El punto de vista jurídico sobre el asunto en el Derecho español: Según Romeo Casabona, la libertad de decisión y otros derechos fundamentales (integridad e intimidad personal, el derecho a no declarar contra sí mismo) afectan también al análisis genómico para determinar la paternidad o la comisión de un delito en un proceso civil o penal, en tanto el resultado de aquél puede aportar pruebas decisivas

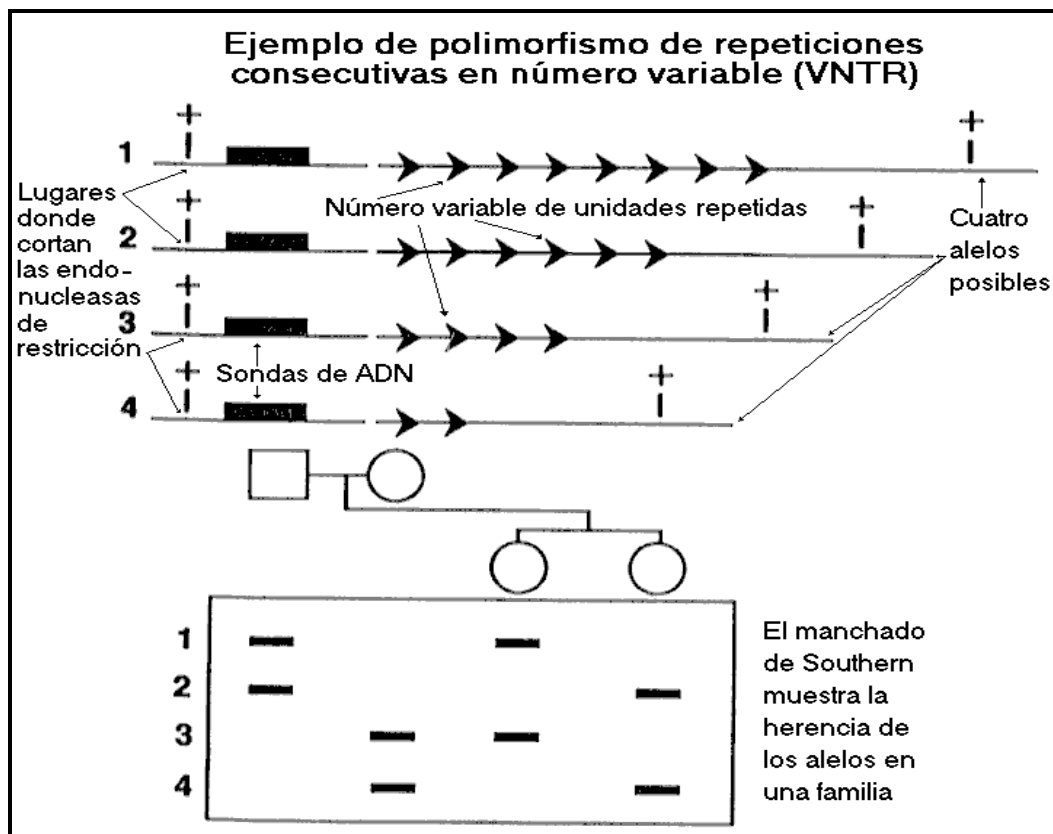


Ilustración 40

para confirmar las sospechas o refutarlas. Se trata de ver si una persona puede ser sometida a estas pruebas para tales fines contra su voluntad, qué infracción penal constituiría de no estar justificado y la validez procesal de las pruebas obtenidas por este procedimiento.

Al respecto, la Constitución española de 1978 autoriza que la Ley posibilite la investigación de la paternidad (art. 39.1). Esta autorización constitucional ha sido recogida por el Código Civil, y permite que en los juicios sobre filiación se investigue la paternidad y la maternidad mediante toda clase de pruebas, incluidas las biológicas (art.

127.1); por lo tanto, también las pruebas genéticas, aunque no se les reconozca valor de certeza absoluta⁵¹⁶.

Respecto a la investigación de algunos componentes del ADN de un individuo sospechoso de haber cometido un delito (también puede resultar muy útil para identificar el cuerpo desfigurado de la víctima de un delito o accidente), los resultados de un análisis comparativo de determinadas secuencias de ADN

«podrían facilitar la confirmación de la autoría y aportar pruebas de peso en el proceso (la llamada “huella dactilar genética” o “huella genética”). Para ello es preciso comparar el ADN de los restos biológicos del agresor hallados en la víctima con el ADN sospechoso.»⁵¹⁷

Pero los problemas que estas técnicas plantean son varios e importantes:

1º. Sobre la legitimidad del procedimiento y, en consecuencia, sobre la validez probatoria de la obtención coercitiva de una muestra para realizar una prueba de estas características, sin el consentimiento del interesado, incluso aunque se establezca legalmente la obligatoriedad de dicha prueba, pues afecta al “derecho a la autodeterminación de la información” y a la integridad personal.

2º. Tanto en la literatura norteamericana como en la alemana se ha criticado la facilidad con que los tribunales de justicia aceptan estas pruebas como irrefutables, no obstante las dudas mencionadas sobre su credibilidad y fiabilidad en muchos casos (por las técnicas utilizadas, por el estado de las muestras, etc.). Estos aspectos problemáticos indujeron a expertos en otros foros a recomendar la acreditación de los laboratorios que las realicen, de acuerdo con unas condiciones y pautas que garanticen su control⁵¹⁸.

Con la información disponible en 1993 y citando bibliografía de 1991 y 1992⁵¹⁹ (período álgido de la polémica sobre el uso forense de las «huellas genéticas»), Romeo Casabona estimaba que «estas técnicas no son defendibles en la actualidad y resulta

⁵¹⁶ La investigación de la paternidad presenta ciertas limitaciones derivadas de las presunciones de paternidad que señala el propio Código Civil. Por otra parte, el Tribunal Constitucional ha indicado que estas pruebas no pueden realizarse de forma obligatoria, contra la voluntad del afectado, sin perjuicio de que si éste se opone a su realización los tribunales de justicia puedan otorgar valor indiciario a dicha negativa en la determinación de la paternidad (ROMEO CASABONA, o.c., 1993: 171).

⁵¹⁷ Cf. ROMEO CASABONA, o.c., 1993: 171.

⁵¹⁸ Cf. CONSEJO DE EUROPA, *Recommandation N° R (92) 1, du Comité des Ministres aux États membres sur l'utilisation des analyses de l'acide désoxyribonucléique (ADN) dans le cadre du système de Justice pénale*, 1992: puntos 3, 6 y 7.

⁵¹⁹ Por ejemplo, PERIS RIERA, Jaime M., «La identificación genética y los derechos fundamentales», *Arbor*, 564, 1992: 45 y ss.

prematureo aplicarlas a causa de la existencia de fuentes de error todavía no controlables en la práctica forense, por lo que es necesaria una mayor discusión científica hasta encontrar un estándar aceptable. Este tipo de investigaciones debería estar regulado por la ley, partiendo del respeto a la libertad y a la intimidad de la persona, sin perjuicio de los efectos jurídicos que puedan derivarse de su decisión»⁵²⁰.

En mi opinión, y teniendo en cuenta todas estas observaciones, se puede afirmar, contra lo que dice Romeo Casabona, que *no existen razones inequívocamente claras para excluir los análisis de ADN como instrumento judicial*. Si se garantiza el necesario control en la obtención de las muestras, se estandarizan los polimorfismos a utilizar y los análisis son hechos por personal bien preparado, la pruebas pueden proporcionar datos de enorme fiabilidad⁵²¹. Lo oportuno, entonces, sería que los miembros del tribunal estuviesen bien preparados y asesorados para interpretar correctamente datos estadísticos de reconocida complejidad.

9.3. Bancos/bases de datos genéticos: normativa reguladora: Otra cuestión importante en el tema de la confidencialidad tiene que ver con las orientaciones que regularán el funcionamiento de los bancos de datos genéticos. En varios países (España entre ellos) el Estado ha montado laboratorios y bases de datos forenses donde se almacenan «huellas genéticas» de criminales o delincuentes declarados culpables (obtenidas, por ejemplo, a partir de restos de sangre, pelo o semen hallados en la escena del crimen), por las cuales podrían ser identificados después. En las mismas instalaciones se puede almacenar información genética personal sobre soldados, bomberos y otros colectivos para facilitar la identificación de cadáveres en caso de catástrofe. Si esa información fuese requerida por los tribunales para un juicio contra miembros de la policía, supongamos, deberían garantizarse los adecuados controles sobre las muestras y detallar inequívocamente los posibles usos de esa información, así como su manipulación por parte de profesionales competentes.

Muchos laboratorios y centros de investigación conservan datos de pedigrís sobre sujetos de investigación. Por el momento, no hay pautas normalizadas elaboradas específicamente para la protección de la información en estos bancos de datos. Pero continúa siendo tema pendiente la distinción entre información genética que debería ser guardada confidencialmente, o incluso no obtenida excepto a petición de la persona implicada, e información genética que debe ser difundida/aireada por razones de salud pública. Los conflictos entre intimidad y salud pública en un contexto

⁵²⁰ Cf. ROMEO CASABONA, o.c., 1993: 172-173.

⁵²¹ En términos parecidos se manifestaba Ángel CARRACEDO, catedrático de Medicina Legal y Director del Departamento de Ciencias Forenses (Univ. de Santiago de Compostela), en su ponencia «Genética Forense», en el *Seminario Nacional sobre «El Consejo Genético»*. Salamanca, 8-10 de abril de 1994.

de «tráfico» de información genética se asemejan a otros planteados en relación con el SIDA, por ejemplo. El nuevo Código Penal se hace eco de este tipo de problemas, contempla expresamente los atentados a la intimidad y castiga «al profesional [sea o no funcionario] que, con incumplimiento de su obligación de sigilo o reserva, divulgare los secretos de otra persona» con penas de uno a cuatro años de prisión, multa de doce a veinticuatro meses e inhabilitación especial de dos a seis años para el ejercicio de la profesión (penas tan graves que equivalen, de hecho, a las de imprudencia con resultado de muerte)⁵²².

10. Otros problemas éticos

10.1. Riesgos de desatender factores sociales de gran importancia clínica:

La disponibilidad de marcadores genéticos para detectar mutaciones asociadas a enfermedades y las nuevas herramientas de la genética forense pueden contribuir a enfocar nuestra atención preferentemente sobre la base genética de múltiples enfermedades y la identificación de violadores o delincuentes. Pero este enfoque favorece el desinterés por los demás factores (ambientales, personales, sociales) que desencadenan las enfermedades y por las estructuras o dinámicas sociales que inducen a un individuo a delinquir. La biología molecular hace posibles nuevas aproximaciones a la patología médica (¿y social?), pero no justifica el abandono de orientaciones y perspectivas tradicionales hasta ahora importantes para comprender los problemas de salud individual o social.

10.2. Riesgo de avanzar mediante una política de hechos consumados: La ingeniería genética hace posible experimentos de hibridación, recombinando material genético humano con el de otros organismos. Y en ciencia, como en otros terrenos, existe el riesgo de avanzar mediante hechos consumados: se deciden realizar experimentos de alto riesgo con material genético humano y no se informa de los mismos mientras no se obtengan resultados científicamente relevantes. La política de hechos consumados aquí puede originar verdaderos monstruos. Pero cualquier regulación de la investigación en este campo debe adoptarse tras su debate público, oídos los propios investigadores y demás expertos interesados (juristas, filósofos, médicos, educadores...) e interlocutores sociales. Estos aspectos llevan a otra discusión más amplia.

⁵²² No tengo la referencia directa del CP, sino del Boletín *Noticias de Prensa*, editado por el Colegio Oficial de Médicos de Las Palmas, diciembre de 1995.

10.3. El control social del desarrollo científico-tecnológico: Las propuestas de «vigilar» el desarrollo científico-tecnológico despiertan sospechas inmediatas, como lo hacen eventuales aplicaciones de sus resultados. Pero ¿qué tipo de control social sobre la investigación científica puede esperarse, cuando ni los propios estudiantes/futuros investigadores han tenido jamás oportunidad de reflexionar sobre las implicaciones sociales de su trabajo? Nadie cree que deban ser políticos los encargados de iniciar y moderar este debate, con su reconocida habilidad para manipular y confundir a la opinión pública. ¿Corresponde a periodistas en la sección de «divulgación científica» el proporcionar los criterios para que los ciudadanos se formen una opinión personal, crítica y bien fundamentada⁵²³, sobre el asunto? Por número e importancia, los problemas sociales, ecológicos, económicos, etc., que el desarrollo científico-tecnológico va planteando merecen un tratamiento mucho más sistemático. De lo contrario, pueden darse situaciones en las que partidos o colectivos radicales consigan imponer restricciones injustificadas a la investigación y provocar un retraso en áreas fundamentales del conocimiento⁵²⁴. En este sentido, la defensa de la libertad de investigación como un derecho fundamental debe seguir siendo un objetivo prioritario⁵²⁵, y sus limitaciones sólo tendrían sentido cuando, de manera evidente, entrara en colisión con otros derechos igualmente fundamentales.

10.4. El tratamiento del PGH y sus implicaciones en el sistema educativo: El caudal de información genética sobre el ser humano aumenta por semanas. Es preciso que la educación proporcione elementos de juicio para saber interpretarla en lo fundamental y adoptar, razonada y responsablemente, opciones que favorezcan la salud física y mental de la descendencia. Fomentar la capacidad de decisión personal en cuestiones de salud propia y reproductiva deber ser objetivo prioritario. Pero esta tarea exige profesionales del consejo/asesoramiento genético científica y profesionalmente bien preparados. En concreto, que puedan garantizar la comunicación directa de la información genética al afectado, el carácter privado de los informes médicos y su uso exclusivamente en beneficio del individuo. Las repercusiones del PGH son, no obstante, mucho más amplias, y a propósito de ellas surgen cuestiones mucho más generales sobre el control social del desarrollo científico tecnológico y los medios

⁵²³ Según GONZÁLEZ BLASCO, prensa no especializada y televisión son las principales vías utilizadas por los ciudadanos españoles para conocer las novedades científicas y sus aplicaciones [cf. «Los españoles ante la ciencia y la tecnología». *Revista Internacional de Sociología* 4, 1993: 233-270].

⁵²⁴ Una moratoria prolongada de las investigaciones en genética molecular humana, por ejemplo, provocaría un retraso difícilmente recuperable en el estudio y prevención de enfermedades como el cáncer, el SIDA, el mal de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares, diabetes, alergias, reumatismos y otras muchas, pues casi todas tienen alguna mutación genética a la base. Cf. Daniel COHEN, *Los genes de la esperanza. En busca del genoma humano*. Seix Barral, Barcelona, 1994: 41.

⁵²⁵ Cf. Diego GRACIA, «Libertad de investigación y biotecnología», en J. GAFO (ed.), *Ética y biotecnología*, UPCO, Madrid, 1993: 13-29.

adecuados para hacerlo. El terreno educativo sigue siendo, en mi opinión, el más adecuado para tratarlas de forma seria. El ministerio de educación francés estaba preparando diversas iniciativas para incluir el estudio de cuestiones de bioética en diferentes etapas del sistema educativo secundario y superior. En España la LOGSE ofrecería algunas posibilidades para hacerlo, bien como materias transversales o dentro de las optativas «Ciencia, Tecnología y Sociedad» e «Historia de la Ciencia». En el *Apéndice* de la Tesis incluyo una propuesta en este sentido, basada en los resultados de un sondeo sobre aspectos relacionados con el PGH realizado en colegios, institutos y facultades de Granada.

10.5. Insuficiencia de los enfoques exclusivamente legalistas del asunto:

El tratamiento jurídico apropiado a los diversos problemas suscitados por el PGH ha sido) y continuará siendo) el último gran foco de discusión. Muchos expertos señalan que *es preciso evitar un enfoque legalista del asunto*. Gran parte del debate sobre las implicaciones (ELSI) del PGH se ha planteado buscando antes una regulación restrictiva sobre el mismo que una difusión de los criterios y la información necesaria para suscitar una toma de posición personal y autónoma al respecto en la opinión pública. La opción por un análisis jurídico) el proporcionado fundamentalmente por profesionales del Derecho) puede restringir inapropiadamente el abanico de factores a tener en cuenta en el debate y a concentrarse exclusivamente en cuestiones muy puntuales. Bajo la apariencia de reflexión multidisciplinar, filósofos, sociólogos y científicos de la biomedicina pueden estar limitándose a reflexionar sobre los mecanismos reguladores a adoptar y marginar, de hecho, el tratamiento de otras muchas cuestiones subyacentes de importancia⁵²⁶.

10.6. Cuestiones atípicas como objeto de reflexión jurídica: Es evidente que deben establecerse garantías legales contra el acceso de compañías de seguros y empresarios a la información genética personal, o precisar muy bien en qué consistiría el derecho de las aseguradoras a limitar la cobertura social o a establecer tasas superiores para los individuos portadores de una predisposición genética a ciertas enfermedades. La casuística en este ámbito comienza a ser abrumadora. Pero la respuesta legal a problemas del tipo «si un test prenatal puede diagnosticar la fibrosis quística y una mujer embarazada se niega a realizarlo, ¿puede una aseguradora rechazarle cobertura al hijo afectado?» presupone otras muchas reflexiones y

⁵²⁶ Cf. Alexander CAPRON, «Legal Challenges of the Genome Project», en Mark A. ROTHSTEIN (comp.), *Legal and Ethical Issues Raised by the HGP*. Proceedings of the Conference Held in Houston, Texas, 7-9 March, 1991: 69-87.

respuestas de carácter científico-técnico, ético y social. Las normas en este terreno exigen una rigurosa y amplia reflexión interdisciplinaria previa.

Entre otras muchas, será preciso estudiar la cuestión del **conocimiento no deseado**. Es algo muy poco tratado por la ley en una sociedad liberal, porque va directamente contra el núcleo de sus presupuestos constitucionales y hábitos de investigación. Los casos aislados de *autorrestricción* por parte de científicos que se abstienen de introducirse en una materia cuyo conocimiento puede resultar peligroso si continúan desarrollándolo no constituyen la dinámica general de la ciencia. Aunque haya voces que se decanten en esta dirección, la idea de que el conocimiento por sí mismo es dañino resulta, tanto para el científico como para la sociedad liberal, un anatema. No existen razones indiscutidas para poner objeciones al desarrollo de los conocimientos científicos, excepto cuando ello implique la manipulación ilícita de individuos, etnias o minorías sociales y la difusión de información confidencial sobre los mismos. Pero en la práctica no resulta fácil distinguir entre medios apropiados e inapropiados para el desarrollo del conocimiento científico⁵²⁷. La mayoría de las cuestiones ético-sociales tratadas hasta ahora y las que siguen traspasan el ámbito de lo jurídico, tanto en los argumentos como en la información requerida para abordarlas.

11. El debate sobre las «patentes de genes» y ADNc humano

Otro gran foco de debate gira en torno a las solicitudes de patentes de miles de fragmentos de ADN complementario o genes completos, potencialmente útiles pero de función desconocida por ahora. El PGH está contribuyendo a localizar y secuenciar un gran número de genes humanos, y algunos científicos directamente implicados en él han planteado y exigido la patentabilidad de estos descubrimientos. Craig Venter, sin embargo, insiste en que no se ha exigido la patente «de los genes» descubiertos, sino de «secuencias parciales de ADNc secuenciado», gran parte de las cuales se obtuvieron al margen del PGH.

Conviene dejar claro que el trasfondo económico de la discusión es de primera magnitud, pues están en juego cuantiosos beneficios para los investigadores y empresas o laboratorios financieramente implicados. Además, el sistema de patentes es considerado un medio fundamental para generar recursos con los que sufragar los elevados costes de las investigaciones y permitir de este modo su continuación. Cualquiera que fuese la decisión finalmente adoptada, debería contar con el apoyo de un consenso internacional para su viabilidad. Dicho consenso choca con obstáculos importantes porque las posiciones se han aglutinado en dos direcciones:

⁵²⁷ Cf. CAPRON, *ibid.*

a) La norteamericana, en la que domina la pretensión de reconocer tal derecho, con serios intentos de conseguir las primeras patentes.

b) La europea que, con muchos matices, rechaza esa posibilidad, sin perjuicio de aceptar la patentabilidad de las técnicas o recursos utilizados para identificar y secuenciar el gen del que se trate.

Muchos investigadores opinan que la protección mediante patentes de los hallazgos constituye una buena forma de garantizar el progreso científico y de fomentar la investigación⁵²⁸. Pero otros creen que esa práctica en biomedicina retrasará considerablemente el intercambio de información y la publicación de resultados eventualmente claves para el desarrollo de nuevos fármacos o terapias contra el SIDA, el cáncer, etc.⁵²⁹ El tema es realmente complejo, pues en principio sólo puede ser patentado algo que sea realmente nuevo y resulte útil, y no cumplen este requisito los productos que se dan normalmente en la naturaleza. Sin embargo, han sido aprobadas patentes sobre productos naturales en formas modificadas por humanos. Bacterias o sustancias químicas recién aisladas y purificadas pueden ser patentadas en su estado aislado y purificado, si en la naturaleza sólo existen en estados impuros.

En coherencia con estos principios, han prosperado solicitudes de patentes sobre proteínas y secuencias de ADN humano, aisladas y purificadas mediante intervención humana⁵³⁰. Pero la exigencia de *utilidad* excluye de la protección mediante patente ciertos descubrimientos científicos que, aunque interesantes como objeto de posterior investigación, todavía no pueden ser utilizados para ningún fin humano práctico. Y esta parece ser la razón por la que los Institutos Nacionales de Salud norteamericanos decidieron no recurrir el dictamen de la Oficina de Patentes y Comercio, que rechazaba la patentabilidad de unas 4.000 secuencias parciales o totales de genes humanos presentadas. Al día siguiente, el Consejo de Investigación Médica (MRC) en Gran Bretaña anunció su decisión de cancelar también sus solicitudes de patentes. El director de los NIH, Harold Varmus, tras consultar a un completo panel de funcionarios, abogados, científicos e industriales, reconocía que buscar la patente de secuencias génicas parciales o completas cuya función y utilidad

⁵²⁸ En esta línea se decantaba Juan Ramón LACADENA (cf. «El Proyecto Genoma Humano y sus derivaciones», en J. GAFO (ed.), *Ética y biotecnología*. UPCO, Madrid, 1993: 116-120).

⁵²⁹ La profesora Marta Izquierdo, una de las grandes expertas en terapia génica contra tumores cerebrales (gliomas), informó recientemente de la negativa de un conocido hospital londinense a facilitar muestras de las que se espera obtener un producto génico potencialmente eficaz en posibles terapias génicas contra gliomas, obtenido a partir del brillante trabajo de una especialista británica en plantas tropicales (en concreto, de un tubérculo con una proteína, la linamarasa, que produce pequeñas dosis de cianuro gaseoso susceptibles de potenciar el efecto de genes suicidas), hecho público desinteresadamente por esta última. [Información facilitada en el seminario sobre *Retos éticos y sociales de las nuevas tecnologías en biomedicina*. Cursos Internacionales de la Universidad de Granada, Motril, 18-23 de septiembre de 1995.]

⁵³⁰ Cf. R.S. EISENBERG, «Patent Rights in the HGP», G.J. ANNAS and S. ELIAS (eds.), *Gene Mapping: Using Law and Ethics as Guides*. Oxford University Press, New York, 1992: 226-245.

práctica se desconocen no va en interés del público ni de los científicos; más bien parece un uso mezquino de los dineros estatales. En esta línea se decantaba también Thomas Caskey, presidente internacional de la Human Genome Organization hasta su paso reciente a la empresa privada⁵³¹.

A decir verdad, cada opción tiene sus argumentos. Muchos piensan que estos descubrimientos deben ser patrimonio de la humanidad y consideran indigno que se comercialice con lo humano. Otros son conscientes de los elevados costes de toda investigación que proporciona aplicaciones beneficiosas para la humanidad y estiman que la solicitud de la protección que brinda una patente es una consecuencia legítima de la investigación, como medio idóneo de estimular económicamente la investigación científica y de facilitar el acceso a los conocimientos y desarrollos tecnológicos derivados de la cartografía del genoma humano.

11.1. La legislación española sobre patentes: La legislación española sobre patentes no prevé ninguna regulación relativa a la patentabilidad del genoma humano, sino tan sólo sobre animales y vegetales. El principio general lo establece la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de *Patentes*, en su art. 4.1: «Son patentables las invenciones nuevas que impliquen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial». El art. 5 recoge las excepciones: «1. No podrán ser objeto de patente: a) Las invenciones cuya publicación o explotación sea contraria al orden público o a las buenas costumbres⁵³². b) Las variedades vegetales que puedan acogerse a la normativa de la Ley de 12 de marzo de 1975 sobre protección de las obtenciones vegetales. c) Las razas animales. d) Los procedimientos esencialmente biológicos de obtención de vegetales y animales. 2. Lo dispuesto en los apartados b), c) y d) no será, sin embargo, aplicable a los procedimientos microbiológicos ni a los productos obtenidos por dichos procedimientos.»⁵³³

Pero el debate es demasiado amplio como para quedar cerrado con estas consideraciones y ciertos aspectos requieren un rodeo mayor para ser entendidos.

11.2. ¿Existen alternativas al sistema de patentes?: No resulta fácil determinar cuándo la industria biotecnológica debe proteger sus invenciones mediante el «secreto industrial» o mediante patentes. La industria tradicional se decantaba por

⁵³¹ Cf. D. GERSHON, «US and British researchers agree not to seek gene fragment patents». *Nature*, 367, 1994: 583.

⁵³² En esto coincide con las *European Patent Office Guidelines*. Part C, chapter IV, p. 34.

⁵³³ Cf. ROMEO CASABONA, o.c., 1993: 183-184. Romeo Casabona parece dar por zanjado el asunto de las biopatentes con sus consideraciones respecto al Derecho español. Pero incluso en nuestra normativa quedan muchos aspectos de la discusión sin aclarar, como veremos en la reflexión posterior.

la primera opción, y la moderna biotecnología no parece tener otra alternativa que el recurso al sistema de patentes para proteger sus invenciones por diversas razones:

1ª. Buena parte de las compañías de biotecnología son pequeñas y carecen de recursos suficientes para introducir en el mercado sus productos. En la práctica, lo único que pueden vender son sus patentes, aunque también sería posible vender el secreto industrial mediante acuerdos.

2ª. La patentes, en realidad, sólo sirven para evitar que otras personas puedan producir, vender o utilizar libremente lo que alguien inventó.

3ª. Antes, los métodos y conocimientos artesanales se transmitían en círculos muy cerrados, fuera de los cuales era prácticamente imposible reproducir el invento. Hoy, sin embargo, muchas personas tienen acceso al conocimiento y a sus aplicaciones, de manera que un producto obtenido con tecnología avanzada puede ser fácilmente reproducido en muchos lugares diferentes.

4ª. Los avances en técnicas analíticas y las nuevas legislaciones obligan cada vez más a precisar la composición de los productos que se quieren comercializar, por lo que resulta casi imposible mantener el secreto industrial.

5ª. Sobre un mismo producto y con las mismas tecnologías suele haber muchas industrias trabajando e investigando simultáneamente. Esta circunstancia obliga a empresas e investigadores a competir en una carrera cronometrada para conseguir *su* patente antes que los demás.

Estas razones bastan para comprender que la obtención de una patente se ha convertido en el instrumento fundamental para que las industrias biotecnológicas puedan rentabilizar los enormes gastos que conlleva la innovación tecnológica y constituyen hoy un factor esencial para el desarrollo industrial de un país⁵³⁴. Por consiguiente, cualquier reflexión sobre los aspectos éticos de las biopatentes obliga a tener en cuenta la enorme presión que ejerce sobre las legislaciones el triángulo patente-rentabilidad-progreso.

11.3. Precisiones sobre el concepto de «patente»: La patente puede ser definida como «una concesión, por el Estado, de deberes y derechos exclusivos por un tiempo limitado respecto a una invención nueva y útil»⁵³⁵. Es importante tener en cuenta que estos derechos están limitados al territorio del Estado que concede la patente, de manera que para extender la protección a otros países es preciso presentar la solicitud de patente en cada uno de ellos.

⁵³⁴ Cf. José L. GARCÍA LÓPEZ, «Problemas éticos de las biopatentes», J. GAFO (ed.), *Ética y biotecnología*. Serv. Publicaciones, UPCO, Madrid, 1993: 75-93 [p. 76].

⁵³⁵ *Ibid.*, p. 77.

La concesión de una patente no incluye el derecho a poner en práctica o aplicar la invención, aspecto éste sometido a otras normativas del Estado. Esto significa, por ejemplo, que la concesión de una patente para introducir un fármaco no concede implícitamente el permiso para fabricarlo y venderlo, pues se trata de un permiso regulado por las autoridades sanitarias.

11.4. Tipos de patentes: Las patentes biotecnológicas pueden clasificarse en tres grandes categorías:

a) Patente *de producto* (invenciones relativas a organismos o material biológico *per se*. Sólo se acepta en España a partir de 1992).

b) Patente *de procedimiento* (invenciones relativas a procedimientos para la obtención de organismos o para la producción de material biológico).

c) Patente *de aplicación* (invenciones relativas al uso del propio organismo o del material biológico).

En cuanto a los **requisitos de patentabilidad**, se admite generalmente que sólo son patentables las invenciones nuevas que impliquen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial⁵³⁶. La invención «debe ser descrita en la solicitud de patente de manera suficientemente clara y completa para que un experto sobre la materia pueda ejecutarla» (LEP, art. 25.1). Como este requisito no es fácil de cumplir cuando se trata de materia viva, la mayoría de las legislaciones disponen (tras el Tratado de Budapest) que los microorganismos o células objetos de la invención deben depositarse en alguna de las colecciones internacionales reconocidas por la Oficina Mundial de la Propiedad Intelectual⁵³⁷.

La «reproducibilidad», muy dependiente de la estabilidad de la invención, no siempre es fácil de conseguir cuando se trata de seres vivos. Los animales transgénicos, por ejemplo, no serían reproducibles ni estables en el estado actual de la técnica, pues algunos expertos han aducido como criterio para rechazar su patentabilidad que es prácticamente imposible obtener dos animales transgénicos iguales y, en cualquier caso, no estaría asegurada su estabilidad.

11.5. Excepciones a la patentabilidad: Según la Legislación Europea de Patentes, no podrán ser objeto de patente:

⁵³⁶ *Ibid.*

⁵³⁷ *Ibid.*, pp. 80-81. El mismo autor incluye en la p. 80 los elementos de contenido y forma que debe contener la solicitud de patente.

- a) Los descubrimientos, teorías científicas y métodos numéricos (LEP, art. 4.2)⁵³⁸.
- b) La obras literarias o artísticas, o cualquier creación estética o científica.
- c) Planes, reglas y métodos.
- d) Formas de representar la información.
- e) Métodos de tratamientos quirúrgicos o terapéuticos del cuerpo humano o animal (LEP, art. 4.4).

En el art. 5.1 la LEP recoge como excepciones a la patentabilidad las plantas (5.1.b), los animales (LEP, 5.1.c) y los procedimientos esencialmente biológicos (LEP, art. 5.1.d). Aunque excluye los procedimientos microbiológicos y los productos derivados de éstos, que pueden ser patentados desde el 7.10.92 (LEP, art. 5.2 y 25.2) (RLEP, art. 6)⁵³⁹, las posibles definiciones de los procedimientos microbiológicos o esencialmente biológicos conllevan tantos matices que son objeto de continua controversia (DCCE, art. 5.2; art. 6)⁵⁴⁰.

La mayoría de las legislaciones, incluida la española, recogen otro aspecto: no se otorgará patente para las invenciones cuya publicación o explotación sean contrarias al orden público o a las buenas costumbres. Por esta razón el cuerpo o elementos del cuerpo humano como tales no son patentables; tampoco los procedimientos de modificación de la entidad genética del cuerpo humano con fines no terapéuticos y contrarios a la dignidad de la persona; ni los procedimientos de modificación de la identidad genética de los animales que supongan sufrimientos o perjuicios físicos sin utilidad para el hombre o el animal (DCCE, art. 2.3)⁵⁴¹.

11.6. El concepto de novedad: Una invención sólo se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica (LEP, art. 6.1), constituido éste por todo lo que antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente se ha hecho accesible al público en el propio país o en el extranjero, por una descripción escrita u oral, por una utilización o por cualquier otro medio (LEP, art. 6.2). La Ley de Patentes Americana es la única que confiere un período de gracia de seis meses antes de que la patente quede invalidada por su publicación.

⁵³⁸ Ley 11/1986, de 20 de marzo, «Ley de Patentes», *BOE*, nº 76, 26 de marzo de 1986.

⁵³⁹ REAL DECRETO 2.245/1986, de 10 de octubre, «Reglamento de la Ley de Patentes», *BOE*, 261, 31 de oct., 1986.

⁵⁴⁰ Cf. DCCE, *Directiva del Consejo de las Comunidades Europeas COM (92) 589 final-SYN 159, 10.12.91*. DOCE, nº C 44/36, 16 de febrero de 1992; y GARCÍA LÓPEZ, o.c., p. 78.

⁵⁴¹ Cf. DCCE, *ibid.*; DOCE, *ibid.*

El aspecto más delicado de la cuestión tiene que ver con la *dificultad para distinguir entre invención y descubrimiento*, ya que por sentido común cualquiera se resistiría a considerar nueva una sustancia biológica o un organismo que ya se encuentra libremente en la naturaleza. La Guía para Examinadores de la Oficina Europea de Patentes (EPO) lo aclara explícitamente:

«una sustancia que aparece libremente en la naturaleza es un nuevo descubrimiento y, por lo tanto, no es patentable. Sin embargo, si una sustancia encontrada en la naturaleza debe ser primero aislada de su medio, desarrollándose un procedimiento para su obtención, dicho procedimiento es patentable. Además, si la sustancia puede ser caracterizada adecuadamente, ya sea por su estructura, por su procedimiento de obtención o por otros parámetros, y si es nueva en el sentido de no haberse reconocido previamente su existencia, entonces la sustancia *per se* puede ser patentable.»⁵⁴²

No obstante esta normativa, con muchos productos naturales resulta muy difícil establecer la diferencia, y las decisiones sientan jurisprudencia. Esto ha sucedido en casos en los que el producto era de conocimiento público, pero no se había determinado su utilidad (caso de la Antamadina) o bien no se había determinado su utilidad (caso de la prostaglandina PGE₂ o de la vitamina B₁₂). Las patentes más controvertidas suelen ser las que reivindican la utilización combinada de productos ya conocidos. En estos casos sólo suelen aceptarse las combinaciones en las que se demuestra un claro efecto sinérgico entre las sustancias (caso de la combinación de interferón con derivados de guanina)⁵⁴³.

11.7. El concepto de «actividad inventiva»: Una invención implica una actividad inventiva si aquélla no resulta del estado de la técnica de una manera evidente para un experto en la materia (LEP, art. 8.1). Como criterio de juicio, se admite la actividad inventiva cuando el producto resuelve algún problema técnico no superado hasta entonces (por ejemplo, que mejora el rendimiento o abarata el proceso). El concepto de «obiedad» en las patentes suele ser el punto más delicado de las patentes biotecnológicas⁵⁴⁴.

⁵⁴² Cf. GARCÍA LÓPEZ, o.c., p. 79.

⁵⁴³ *Ibid.*

⁵⁴⁴ *Ibid.*

11.8. El concepto de «aplicabilidad industrial»: Una invención es susceptible de aplicación industrial cuando su objeto puede ser fabricado o utilizado en cualquier industria, incluida la agrícola (LEP, art. 9). Este concepto es importante por su relación con la patente de sustancias biológicas cuya utilidad se desconoce *a priori*. Bajo este concepto caben sin dificultad las técnicas analíticas en la medida en que puedan tener aplicación en alguna actividad industrial. Los plásmidos, por ejemplo, no presentan problemas de patentabilidad, pues la «aplicabilidad industrial» incluye las prácticas en investigación.

11.9. Perspectiva histórica sobre el sistema de patentes: Desde un punto de vista histórico conviene recordar que hasta la segunda mitad del siglo XIX el concepto de invención patentable alcanzaba sólo a la materia inanimada, por lo que las invenciones biotecnológicas no eran patentables. La única excepción eran los procedimientos tradicionales de fermentación (alcohol, vinagre, cerveza), patentables porque se ignoraba que estos productos surgían como consecuencia del metabolismo de organismos vivos.

La primera patente sobre un organismo vivo la concedió en 1873 la Oficina de Patentes de Estados Unidos a Luis Pasteur, sobre una levadura libre de gérmenes patógenos. La Convención de París, de 1883, estableció el principio de igualdad de tratamiento para el inventor nacional o extranjero (WIPO: *World Intellectual Property Organization*). Hacia 1930, el descubrimiento de la penicilina planteó muchos problemas a las oficinas de patentes, porque resultaba muy difícil describir el microorganismo productor. Por este motivo se exigió en 1949, en Estados Unidos, el depósito del organismo. En 1961, a través del Convenio de París, se crea la Unión Internacional para la Protección de Obtenciones Vegetales (UPOV). Y pocos años después se aprueba en EE.UU. «The Plant Variety Act», para la protección de plantas de reproducción sexual. En este mismo año se firma en Washington el tratado de Cooperación de Patentes para las Demandas Internacionales. El 5 de octubre se crea en Munich la *European Patent Convention* (EPC), que entra en vigor en 1978 y que agrupa a 14 países. Se trata del primer estatuto de patentes que introduce una normativa específica para la Biotecnología⁵⁴⁵.

El 15 de diciembre de 1975 se establecen en Luxemburgo las normativas de patentes para los miembros de la Comunidad Europea, y ese mismo año España firma el Convenio sobre Protección de las Obtenciones Vegetales. En 1977 se firma el importante Tratado de Budapest (entra en vigor en 1980), que recoge la necesidad de depositar los microorganismos antes de solicitar la patente o de su concesión. A partir de esta fecha es cuando surgen las mayores polémicas sobre patentes biotecnológicas,

⁵⁴⁵ *Ibid.*, p. 81.

que comienzan con la concesión en 1980 de la denominada patente de Chakrabarty sobre una bacteria del género *Pseudomonas*⁵⁴⁶. Desde este momento se admite la patentabilidad sin restricciones especiales de los microorganismos. En 1985, por ejemplo, EE.UU. admite que las plantas, semillas y cultivos puedan ser patentados bajo la ley ordinaria de patentes. Ese mismo año la OCDE publica la primera investigación crítica sobre las patentes biotecnológicas.

Para España, la fecha importante es 1986. En este año se firmó el Convenio de la Patente Europea (EPC) y se publica la Ley de Patentes, recogiendo los datos anteriores. Los animales superiores puedan ser patentables en EE.UU. a partir del 3 de abril de 1987, siempre que estas invenciones fueran el resultado de la intervención del hombre y su objeto no fuera el propio hombre. Aplicando este principio, el 12 de abril de 1988 se concede al Harvard College la primera patente sobre un mamífero transgénico no humano (US 4736866), denominado el «oncorratón». Para mayor complicación, ya existían dos patentes USA y EPO de 1984 y 1986 reivindicando el método para obtener animales transgénicos.

El 13 de enero de 1989 la Comunidad Europea publica la «Directiva sobre Protección Legal de las Invenciones Biotecnológicas», revisada más tarde⁵⁴⁷. A pesar de esta directiva y de múltiples batallas legales, la EPO acepta en 1992 la patente sobre el oncorratón de Harvard. A partir del 7 de octubre de 1992 España se incorpora a los países con legislación más actualizada sobre patentes y admite la denominada «patente de producto». El último gran desafío a las oficinas de patentes lo protagonizó, en primer lugar, Craig Venter, de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, al presentar solicitudes de patente de unas 2.750 secuencias parciales de ADN humano y, en segundo lugar, la directora de los NIH, Bernardine Healy, que elevó el número de solicitudes de patente sobre el mismo material a más de 4.000⁵⁴⁸.

11.10. El debate sobre la justificación ética de las patentes de seres vivos:

El caso Chakrabarty, resuelto por el Tribunal Supremo de Justicia de los EE.UU. en junio de 1980, sentó precedente para reconocer el derecho a patentar los microorganismos modificados o no genéticamente. Desde entonces, el reconocimiento de la patentabilidad de los microorganismos se ha extendido en las legislaciones de los países más industrializados y parece que son minoría los que rechazan la patentabilidad de seres vivos, una vez que los avances tecnológicos permiten la

⁵⁴⁶ Una detallada evaluación del caso *Diamond vs Chakrabarty* (206 United States Patent Quarterly, 193) junto a otros planteamientos interesantes sobre el asunto, puede verse en Thomas D. KILEY, «Patents on Random Complementary DNA fragments?», *Science*, 257, 1992: 915-918.

⁵⁴⁷ DCCE, *Directiva del Consejo de las Comunidades Europeas COM (92) 589 final-SYN 159, 10.12.91*. DOCE, nº C 44/36, 16 de febrero de 1992.

⁵⁴⁸ Cf. D. GERSHON, o.c. (nota 531), p. 583.

manipulación genética de plantas y animales. Lo que el episodio alimentó fue la polémica sobre dónde debe establecerse la frontera entre los seres vivos que pueden ser objeto de patente y los que no.

El otro aspecto en discusión es si la proliferación de patentes biotecnológicas puede entorpecer el desarrollo de la ciencia o impedir el flujo de una información científica de indudable valor para la salud y el bienestar social. De ser así, parece obvio que las patentes en este campo deberían ser rechazadas. La cuestión está en determinar qué tienen de especial las patentes biotecnológicas y por qué éstas y no otras pueden impedir el flujo de la información.

En favor de la patentabilidad se alega que las patentes no interfieren con la investigación académica, ya que las legislaciones en general contemplan que el uso experimental de una patente no constituye infracción de la misma (EPO, art. 31). Además, desde el momento en que se presenta la solicitud de patente se puede tener libre acceso a la información contenida en ella, y constituye una fuente de datos de tanto valor como el de otras publicaciones científicas especializadas. El tiempo que puede transcurrir antes de publicar los resultados para poder cumplir con el precepto de novedad no parece ser un tiempo excesivo. Posiblemente sería mucho más perjudicial para el desarrollo de la ciencia que las empresas recurrieran al secreto industrial para proteger sus invenciones. En algunas legislaciones, fundamentalmente en los países menos desarrollados, se considera que las patentes son un elemento positivo para favorecer la transmisión de conocimientos, y se obliga al inventor a patentar la invención antes de poder comercializarla, para que de esta forma la sociedad tenga acceso a la tecnología.

Quizás lo que se rechaza en el caso de las patentes biotecnológicas sea el hecho de que la información referente a los procesos que determinan las funciones de los seres vivos, o la información referente a leyes que gobiernan la naturaleza, no debe ser ocultada, controlada o manipulada en ningún sentido, porque se considera patrimonio de la humanidad. Por el mismo criterio, los seres vivos no deberían ser sometidos a monopolio. Si se demostrara que las patentes biotecnológicas atentan contra la biodiversidad, contribuyen a deteriorar los recursos genéticos y a favorecer el desequilibrio entre países ricos y países pobres, por ejemplo, el argumento tendría mucho mayor peso. Pese a lo que algunos afirman⁵⁴⁹, el sistema de patentes contribuye a una mayor implicación de la industria en los sectores agroalimentario, farmacéutico, químico y energético. En una estructura productiva y económica cada vez más internacionalizada, el sistema de patentes beneficia a los países mejor situados tecnológicamente e industrialmente, en detrimento de los más atrasados, que se ven

⁵⁴⁹ Cf. GARCÍA LÓPEZ, o.c., p. 84.

obligados a importar tecnología y se mueven con márgenes de beneficios más reducidos por el uso de tecnología y productos de patente extranjera⁵⁵⁰.

En relación con la biodiversidad, no parece que las patentes tengan una influencia directa en su disminución. Es más bien el uso de determinados productos y la elección generalizada de unas mismas especies animales o vegetales por su rentabilidad lo que contribuye a reducirla. Con patente o sin ella, tales productos o especies modificadas se comercializarían de todas formas.

Un problema diferente plantea la concesión de patentes de carácter ambiguo, perjudiciales o beneficiosas según el uso que se les dé. En estos casos se procede a evaluar los beneficios de la invención para el hombre y los perjuicios que puede ocasionar al medio ambiente, a la biodiversidad o, en su caso, los trastornos que supone para el animal objeto de la invención. El oncorratón, por ejemplo, ofrecía importantes beneficios para la investigación sobre el cáncer, claramente superiores a todos los perjuicios imaginables. Sin embargo, en el caso de un ratón transgénico para el estudio de sustancias estimuladoras del crecimiento del pelo se consideró lo contrario⁵⁵¹.

11.11. La patentabilidad de los seres vivos en la normativa europea y estadounidense: Acerca de los seres vivos, la propuesta de Directiva de la Comunidad Europea⁵⁵² dice:

1. Art. 2.1. El objeto de una invención no será excluido de la patentabilidad por la simple razón de estar compuesto por materia biológica, utilizar materia biológica o ser aplicado a esta última.

2. Art. 3. Se consideran patentables la materia biológica, incluidos los vegetales y los animales, así como las partes de vegetales o animales, con excepción de las variedades vegetales o las razas animales.

⁵⁵⁰ Europa reconoce que la no protección de variedades de plantas generadas por tecnologías genéticas puede frenar la inversión en I+D. El Congreso USA ha aprobado una ley que prohíbe a la Agencia Internacional para el Desarrollo dar asesoramiento científico a países que puedan competir con las exportaciones USA si no reconocen los derechos de propiedad. Esto hace pensar que el sistema de patentes siempre perjudicará económicamente a los países menos desarrollados y no les deja más alternativa que recurrir a la capacitación industrial y comercial para intentar alcanzar cotas de competitividad en el mercado interior primero y luego en el internacional. Algunos de estos países impusieron proteccionismos excesivos en un intento de reducir la «dependencia estructural» del «centro» industrializado. Pero la consecuencia de este proteccionismo fue una parada y un deterioro de sus ya pobres sistemas de comercialización, que produjo una inadecuación entre la existencia de materias primas disponibles y productos manufacturados. Cf. Carlos Alonso BEDATE, «Biotecnología: países en desarrollo y Tercer Mundo», en J. GAFO, (ed.), *Ética y biotecnología*. UPCO, Madrid, 1993: 163-164.

⁵⁵¹ Cf. GARCÍA LÓPEZ, o.c., p. 85.

⁵⁵² DCCE, *Directiva del Consejo de las Comunidades Europeas COM (92) 589 final-SYN 159, 10.12.91*. DOCE, nº C 44/36, 16 de febrero de 1992.

3. Art. 4. Se consideran patentables las utilidades de las variedades vegetales o de razas animales o de procedimientos que sirvan para su obtención, con excepción de los procedimientos fundamentalmente biológicos de obtención de vegetales y animales.

Según un dictamen de 1980 de la Corte Suprema de los EE.UU., se considera patentable «cualquier cosa bajo el sol que esté hecha por el hombre»⁵⁵³.

La legislación europea establece disposiciones específicas para la patentabilidad de las plantas⁵⁵⁴, de los animales⁵⁵⁵ y del material humano, y cada uno de estos elementos ha provocado su debate específico. El Legislador se enfrenta al hecho de que, en relación con las plantas transgénicas, una gran parte del material genético utilizado para inducir resistencia a las enfermedades y plagas procede de plantas resistentes que crecen en los países menos desarrollados, razón por la cual algunos países han reivindicado su cuota de participación en los beneficios derivados de las patentes. Yo creo que en esta dirección se percibe el verdadero trasfondo del sistema de patentes en biotecnología y quiénes son sus principales beneficiarios.

Otras propuestas de la Directiva parecen insuficientemente definidas y se prestan a la controversia, por ejemplo:

⁵⁵³ Cf. S.E. BENT *et al.* (comps.), *Intellectual Property rights in biotechnology worldwide*. Stockton Press, MacMillan Publishers Ltd. Hants., United Kingdom, 1987.

⁵⁵⁴ Para las plantas existen dos tipos de protecciones legales específicas: Derechos de los Cultivadores y Derechos sobre las Variedades de las Plantas, y cada entidad sólo puede ampararse en una de las dos. Estas leyes confieren a los cultivadores el derecho a usar las semillas que ellos mismos produzcan en su granja y el derecho a utilizar la variedad protegida para obtener una nueva variedad. Ya se admitieron, por ejemplo, la patente de Ciba-Geigy sobre una planta resistente a herbicidas, obtenida por tratamiento químico, y una patente de Lubrizol Genetics para producir variedades híbridas por manipulaciones genéticas (cf. GARCÍA LÓPEZ, o.c., p. 86). En la práctica, sin embargo, resulta difícil definir qué se entiende por variedades vegetales y procedimientos esencialmente biológicos. De momento se pueden patentar los métodos en agricultura y horticultura, las técnicas de propagación y las aplicaciones de los cultivos de células de plantas, dejando la puerta abierta para las patentes de las plantas transgénicas. En EE.UU., las plantas pueden ser protegidas por la Ley de Patentes o por el Certificado de Protección de Variedades. La primera patente fue «Hibberd», de *Molecular Genetics and Development*, sobre un maíz hiperproductor de triptófano. La legislación japonesa admite también la protección de plantas por la Ley de Patentes o por la Ley de Semillas y Plantas.

⁵⁵⁵ La normativa europea considera patentable la materia biológica, incluidos los animales, aunque no pueden patentarse las razas animales. Esta ambigua propuesta originó una polémica considerable. La exclusión de las razas animales deja abiertas las puertas para las patentes de animales transgénicos. Aunque las directrices de la EPO sólo aceptan patentes de animales cuando los beneficios de su uso sean superiores a los perjuicios potenciales, este argumento difícilmente bastaría para la adopción de resoluciones jurídicas homologables en todos los países.

Los obstáculos sociales contra este tipo de patentes han sido importantes en Europa, porque los ciudadanos de algunos países europeos consideran inadmisibles la creación de animales transgénicos como el oncorratón, diseñados exclusivamente para sufrir. Otros aducen que la falta de estabilidad y reproducibilidad de estos animales contradicen los principios básicos de la legislación sobre patentes y no deberían ser concedidas. Pero EE.UU. y Japón no están oponiendo gran resistencia a la patentabilidad de animales transgénicos y Europa ya ha dado el primer paso en este sentido. Sólo una convención internacional para adoptar resoluciones mundiales podría imponer una limitación de este tipo de patentes. Cf. GARCÍA LÓPEZ, o.c., p. 86-87.

i) Art. 2.3: «Las invenciones cuya publicación o explotación sean contrarias al orden público o a las buenas costumbres se excluyen de la patentabilidad». La diversidad de criterios sobre qué son buenas costumbres es notable en el territorio de la UE, sobre todo en lo referente a temas como el trato a los animales y los problemas relativos al mantenimiento de la biodiversidad. Por lo tanto, los jueces de cada país pueden aplicar criterios muy diferentes al respecto, imposibilitando la concesión de una patente en Europa⁵⁵⁶.

ii) Art. 2.3.a.: «No serán patentables el cuerpo o elementos del cuerpo humano como tales.» El problema aquí radica en qué se entiende por elementos del cuerpo humano. Un miembro, un órgano, una célula, un gen o una proteína son todos ellos elementos del cuerpo humano, y con arreglo a un criterio tan amplio no podría patentarse nada correspondiente a niveles inferiores al orgánico, cuando de hecho ya existen patentes en este sentido.

iii) Art. 2.3.b.: «No serán patentables los procedimientos de modificación de la identidad genética del cuerpo humano con fines no terapéuticos y contrarios a la dignidad de la persona humana». De esto puede inferirse que si el procedimiento de modificación genética tiene un sentido terapéutico, sí podría ser patentado. Pero la expresión «sentido terapéutico» ha sido objeto de discusiones interminables, como también la de «dignidad de la persona humana», definida por muy diversos criterios en diferentes culturas y tradiciones religiosas. Esta ambigüedad oscurece el precepto.

iv) Art. 8: «No se considerarán patentables los métodos de tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo humano o animal.» La distinción entre procedimientos de modificación genética con fines terapéuticos (art. 2.3.b) y métodos de tratamiento terapéutico (art. 8) no parece oportuna⁵⁵⁷.

v) Art. 3: «Se considerará patentable la materia biológica..., con excepción de las variedades vegetales y de las razas animales». Pero el art. 4 dice: «se considerarán patentables las utilizaciones de variedades vegetales o de razas animales o de procedimientos que sirvan para su obtención». Aunque no resulte fácil definir variedad vegetal o raza animal, parece claro que el solicitante de una patente no puede adquirir la exclusividad sobre el objeto, raza animal o variedad vegetal, pero sí sobre su utilización o el procedimiento de obtención, que viene a ser lo mismo porque impide a terceros que puedan beneficiarse de estos animales o vegetales. Aunque no sean tan sólidas como las de producto, las patentes de procedimiento o utilidad sí pueden serlo cuando se trata de animales o plantas.

vi) Art. 5.2: «Un procedimiento que consista en la sucesión de una serie de pasos se considerará procedimiento microbiológico si al menos un paso esencial del procedimiento es microbiológico». Con este criterio, la obtención de animales o plantas

⁵⁵⁶ *Ibid.*, p. 89.

⁵⁵⁷ *Ibid.*, p. 90.

transgénicas podría ser considerada un procedimiento microbiológico, ya que muchos pasos esenciales son microbiológicos. Luego procedimientos de obtención de plantas y animales transgénicos serían patentables según el art. 5.1., que considera «patentables los procedimientos microbiológicos».

7. Art. 6: «No serán patentables los procedimientos esencialmente biológicos. Para determinar esta exclusión se tendrá en cuenta la intervención humana y los efectos de la misma en el resultado obtenido». Lo que no queda claro es el grado de intervención humana a partir del cual se considera que ésta ha sido decisiva; se deja en manos del juez su interpretación.

Las células humanas o animales han sido hasta ahora consideradas como un material microbiológico y, por lo tanto, susceptibles de ser objeto de patente. Aunque las leyes ordinarias no permitan por ahora la manipulación genética de embriones humanos y no se concedería una patente sobre algo que está prohibido, no ocurre lo mismo con las células o los embriones animales. En consecuencia, no parece descabellado pensar que en un futuro se solicitarán patentes sobre embriones o gametos animales⁵⁵⁸.

11.12. La patentabilidad del material humano: Es preciso, en primer lugar, establecer los distintos niveles de complejidad de este material humano:

1. *Nivel molecular:* Incluiría todas las moléculas de origen humano, ya sean genes, proteínas y otras sustancias.
2. *Nivel celular:* Entran todas las células del organismo.
3. *Nivel orgánico:* Constituido por todos los órganos humanos.
4. *Nivel superior:* El propio ser humano.

Según la legislación actual, el primer nivel no plantea demasiados problemas éticos en la concesión de patentes. Se han concedido numerosas patentes de genes humanos que son la base de la producción industrial en microorganismos de sustancias de interés por técnicas de ADN recombinante. Estos genes o secuencias de ADN codifican proteínas de indudable valor terapéutico y, por lo general, se consideran estas invenciones éticamente aceptables.

Pero no todas las patentes de secuencias de ADN parecen aceptables, dependiendo en ocasiones de los procedimientos utilizados para obtener el producto objeto de la patente. Fue famoso el rechazo a la solicitud de patente de la relaxina humana, en el que se consideró inmoral la utilización de un tejido ovárico extirpado tras la suspensión de un embarazo ectópico para el aislamiento y caracterización de la

⁵⁵⁸ *Ibid.*, p. 91.

hormona. En la impugnación (también rechazada) se adujo que la suspensión de un embarazo ectópico es esencial para preservar la vida de la madre y constituye una práctica moralmente admitida⁵⁵⁹.

En el *nivel celular*, es práctica frecuente admitir como invenciones patentables las líneas celulares humanas mantenidas *in vitro* en el laboratorio y cultivadas industrialmente a gran escala. El hecho de que las células sean incapaces de organizarse en estructuras de mayor nivel parece que evita la controversia, pues en cierta forma estas células pueden considerarse como microorganismos y, de hecho, para poder patentarse tienen que ser previamente depositadas en las mismas colecciones internacionales que otros microorganismos. Un elemento discutido en ocasiones es quién debe ser el propietario de la patente, el individuo del que se ha aislado la primera célula o el investigador que la ha aislado y cultivado. Hasta ahora, siempre el fallo se ha decantado por el investigador.

Por último, si bien en todas las legislaciones el hombre como tal parece estar muy lejos de poder ser considerado objeto de patente, no parece fácilmente evitable que en un futuro más o menos próximo se llegue a plantear el problema de la patentabilidad de los órganos humanos obtenidos por medios biotecnológicos.

• En cuanto a **la patentabilidad de unas 4.000 secuencias de ADNc humano de función desconocida**, presentadas por las unidades de los NIH implicadas en el PGH, y de más de 1.000 por el Consejo de Investigación Médica de Gran Bretaña (MRC), la furibunda polémica suscitada⁵⁶⁰, con dimisiones incluidas, se ha resuelto con una desestima de la Oficina de Patentes y la renuncia del MRC y los NIH a su impugnación⁵⁶¹. Los partidarios de este tipo de patentes alegan que pueden servir para proteger a las industrias que quieran desarrollar productos basados en estas secuencias. Los detractores de la política de patentes opinan que puede entorpecer las colaboraciones y el libre intercambio de datos.

El problema más serio de estas solicitudes, como dijimos al comienzo, es que por desconocerse la función de las secuencias objeto de la patente no se puede especificar coherentemente una aplicación, requisito imprescindible para su patentabilidad. Tampoco parecen cumplir el requisito de actividad inventiva, puesto que

⁵⁵⁹ Green Party vs Howard Florey Institute of Experimental Physiology and Medicine (cit. por GARCÍA LÓPEZ, o.c., p. 88).

⁵⁶⁰ EISENBERG, R., «Genes, patents, and product development», *Science*, 257, 1992: 903-908; CRESPI, R.S., «What's immoral in patent law?», *Trends in Biotechnology*, 10, 1992: 375-378; ADLER, R.G., «Genome research: Fulfilling the public's expectations for knowledge and commercialization», *Science*, 257, 1992: 908-914; KILEY, T.D., «Patents on random complementary DNA fragments?», *Science*, 257, 1992: 915-918; SWINBANKS, D., «Japanese researchers rule out gene patents», *Nature*, 356, 1992: 181; ANDERSON, C., «More questions than answers», *Nature*, 345, 1991: 174; ÍD., «Gene wars escalate as US official battles NIH over pursuit of patent», *Nature*, 359, 1992: 467; ÍD., «NIH cDNA patent rejected; backers want to amend law», *Nature*, 359, 1992: 263; ÍD., «US to seek gene patents in Europe», *Nature*, 357, 1992: 525; ALDHOUS, P., «MRC follows NIH on patents», *Nature*, 356, 1992: 98.

⁵⁶¹ Cf. D. GERSHON, o.c. (nota 531), p. 583.

la obtención de secuencias de ADNc de forma indiscriminada es una labor trivial, obvia y automatizada, que se encuentra dentro del estado de la técnica. Además, muchas de las genotecas de ADNc que se están utilizando son comerciales y algunas de las secuencias que se quieren patentar contienen fragmentos de fácil localización en otras secuencias ya descritas en los bancos de datos. Por lo tanto, difícilmente cumplirían el requisito de novedad (criterio éste que haría prácticamente imposible patentar cualquier gen). Tras este episodio, algunos consideraron justificada la intuición de que el sistema de patentes puede ser un buen medio de garantizar el desarrollo científico-tecnológico en general, pero quizás no sea el más adecuado en todas las ramas de la biomedicina⁵⁶².

11.13. Conclusiones: El rápido avance de la biotecnología en la última década, especialmente en manipulación genética, ha puesto en evidencia la falta de previsión de las legislaciones de patentes para enfrentarse con el hecho de que los seres vivos puedan ser objeto de patente. El potencial de las técnicas de manipulación genética es tal que algunos sectores de la sociedad manifiestan su repulsa ante muchas de sus aplicaciones, contrarias en principio a la sensibilidad ética de muchos ciudadanos. Otros consideran esta reacción comprensible, ante el temor (históricamente bien conocido) que toda nueva tecnología poderosa infunde en los seres humanos y que requiere cierto tiempo para su asimilación social. El sistema de patentes, en la medida que constituye un elemento importante para el desarrollo tecnológico, no es ajeno a estas preocupaciones sociales, y es necesario adaptar rápidamente las legislaciones a las nuevas demandas que la biotecnología plantea. Buena parte de las críticas contra las patentes biotecnológicas van dirigidas no tanto contra el propio sistema de patentes, sino contra el tipo de investigación que dará lugar a los productos objetos de patente y si puede afectar negativamente al medio ambiente, a la biodiversidad, al bienestar de los animales o a la dignidad humana, en cuyo caso la protección jurídica resultaría un contrasentido.

Las críticas más directas contra el sistema de patentes tienen que ver, justificadamente, con sus posibles repercusiones sobre el incremento del desequilibrio Norte-Sur, al restringir el acceso de los países menos desarrollados a una tecnología que, además, está basada en el uso de seres vivos o de productos presentes mayoritariamente en su entorno natural y que constituyen un patrimonio común de la humanidad.

Los países que, como Estados Unidos, consideran objeto de patente todo aquello que haya sido manipulado por el hombre, sostienen que las patentes garantizan el progreso tecnológico, porque de otra forma sería imposible recuperar las inversiones

⁵⁶² Me remito de nuevo al testimonio de la profesora Marta Izquierdo (nota 529).

realizadas. Mantienen que las patentes no restringen la transferencia de información y no suponen una apropiación de la naturaleza, ya que sólo conceden el monopolio por un corto espacio de tiempo. Pero todos sabemos que las patentes no sólo permiten compensar las inversiones realizadas, sino que constituyen una garantía de beneficios cuantiosos para las empresas y particulares que las obtienen y contribuyen a concentrar cada vez más la riqueza mundial en un reducido número de países y en un puñado de grandes empresas.

Aunque el hombre como individuo no es considerado objeto de patente, sus genes, sus células o sus órganos son ya o podrán serlo en breve objeto de patente. La terapia génica y la posibilidad real de manipular genéticamente los embriones humanos plantean un nuevo reto a las legislaciones de patentes, que tendrán que tomar una postura al respecto, para anticiparse a futuras demandas. Para disminuir la alarma social numerosas voces reclaman un Convenio Internacional para establecer los criterios de patentabilidad aplicables a los seres vivos. Los principales obstáculos contra esta iniciativa serán la gran diversidad cultural, las enormes diferencias en desarrollo tecnológico entre países y, sobre todo, los enormes intereses económicos que se encuentran en la trastienda de la biotecnología⁵⁶³.

12. Repercusiones económicas del PGH y de las biotecnologías relacionadas: El desafío y la novedad de la biotecnología⁵⁶⁴ no radica en saber utilizar inteligentemente las características de los seres vivos, ni siquiera en poder modularlas voluntariamente, sino en saber utilizar la lógica de las operaciones por las que los seres vivos realizan sus funciones de producción o regulación. El conocimiento de «la lógica de construcción de lo vivo» permitirá individualizar los sistemas de producción y producir maquinarias similares a las existentes en los organismos naturales, no nativas, quizás menos complejas, pero sí más eficientes en términos de producción. En este sentido, la biotecnología es una ciencia reverenciada (puede ser la panacea para resolver muchos problemas) y temida a la vez (puede ser peligrosa, incontrolable y hasta inmoral)⁵⁶⁵. El

⁵⁶³ Cf. GARCÍA LÓPEZ, o.c., p. 92. Para una información más completa sobre el asunto de las patentes de productos biotecnológicos animales, vegetales o humanos pueden consultarse todas las conferencias y comunicaciones incluidas en *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano*, vol. II. Fundación BBV, Bilbao, 1994: 131-277, con intervenciones de Craig Venter y Rebecca S. Eisenberg, entre otras. Y datos más recientes para seguir la polémica: STONE, R., «Religious Leaders Oppose Patenting Genes and Animals», *Science*, 268, 26 May 1995: 1126; CASKEY, C. Thomas, «HUGO and gene patents», *Nature*, 375, June 1995: 351.; TURNER R.C., «Religion and Gene Patenting», *Science*, 270, 6 Oct. 1995: 52; ABBOTT, A., «Europe tries again on biotechnology patents», *Nature*, 378, 23 Nov. 1995: 328; «Go fish for patents», *Nature*, 378, 30 Nov. 1995: 424; DICKSON, D., «Open access to sequence data `will boost hunt for breast cancer gene», *Nature*, 30 Nov. 1995: 425.

⁵⁶⁴ Según la OCDE, por «biotecnología» se entiende «la aplicación de los principios científicos y de ingeniería al procesamiento de materiales producidos por agentes biológicos para la provisión de bienes y servicios». Implica la utilización de catalizadores biológicos como microorganismos, células de plantas o animales y enzimas.

⁵⁶⁵ Cf. Carlos Alonso BEDATE, o.c. (nota 550), pp. 143-166.

secreto desvelado por la biología, del que se ha aprovechado la biotecnología, es que el funcionamiento de los fenómenos complejos no resulta simplemente de la suma de las transformaciones de sus componentes individuales, sino que de la interacción entre los elementos emerge una nueva propiedad capaz de realizar funciones nuevas no contenidas en ninguno de sus elementos. El éxito de la biotecnología no radica en su capacidad para mejorar los sistemas existentes, sino en la posibilidad de integración de los elementos contenidos en ambientes ecológicos dispersos, que derivan de la biodiversidad contenida en la microbiología, fisiología, bioquímica y genética, y de los conocimientos que proceden de la ingeniería, tanto física como química. El verdadero biotecnólogo ha de saber determinar con precisión cuáles son las conformaciones espaciales de los términos de una reacción, cuáles son los tipos de interacciones requeridos para que los elementos de una reacción originen biocatalizadores o reactores específicos y los determinantes ecológicos requeridos para su perfecta operatividad. Por esta razón, el desarrollo de avances competitivos en la biotecnología durante las próximas décadas dependerá de mejoras en ingeniería de bioprocesos, genética, inmunología y bioquímica, y en las ciencias de apoyo como la informática y el control de procesos⁵⁶⁶.

• **Repercusiones económicas de la biotecnología en diversos sectores:** Las biotecnologías ya han tenido un considerable impacto económico en el sector de la alimentación, pues desde 1990 se han hecho operativos sistemas de diagnóstico y bioconversión de almidón; se han comercializado edulcorantes y flavorizantes, se han diseñado procesos de producción de jugos, aminoácidos, pigmentos y vitaminas; productos de fermentación, enzimas para elaboración de quesos, productos lácteos y levaduras híbridas. Para el período 1995-2000 se prevé comercializar bacterias y enzimas modificadas genéticamente, como elementos flavorizantes que mejoran la calidad de los alimentos, así como biocatalizadores y biosensores para la industria de producción y monitorización.

En el sector agrícola, ya existen variedades transgénicas de tomates, patatas, algodón, tabaco y soja, experimentadas a nivel de campo en pequeños reductos que presentan características de resistencia a herbicidas, virus, insectos y cualidades específicas. Algunos están comercializados ya en 1995 y otros deberán pasar algunos controles que retrasarán su entrada en el mercado hasta casi el 2000, y su impacto previsible en la economía será hacia el 2005, probablemente. En los países en desarrollo, ese impacto se retrasará dos o tres años más.

Dentro de sectores no alimentarios, la biotecnología ha influido en los sistemas de producción de metano o etanol, por fermentación anaerobia de biomasa, y en el crecimiento selectivo y propagación de árboles y plantas ornamentales. Las técnicas más utilizadas son las de ADNrec, ingeniería de proteínas y procesos e ingeniería de

⁵⁶⁶ *Ibid.*, p. 145.

producción de anticuerpos monoclonales) un área muy limitada de la biotecnología), que han revolucionado en un corto espacio de tiempo campos como el diagnóstico de enfermedades infecciosas y genéticas, la monitorización de procesos industriales y la producción de variedades de microorganismos capaces de elaborar sustancias farmacológicas o alimenticias y de metabolizar aceites para eliminar contaminaciones. El mercado de enzimas ha sufrido una auténtica revolución, especialmente por la variedad de productos de investigación ofrecidos a los profesionales.

• **Aplicada a la medicina**, muchos vaticinan que la biotecnología revolucionará los métodos terapéuticos de tratamiento de las enfermedades hereditarias, mediante las diversas modalidades de TG o los tratamientos antimieloma por inyección de TIL (linfocitos T infiltrados), transformados con TNF (factor necrótico de tumores). Los primeros productos desarrollados por sistemas biotecnológicos)insulina humana, interferón gamma y anticuerpos monoclonales⁵⁶⁷) fueron los prototipos de una nueva generación de productos naturales y artificiales, producidos a pequeña escala (laboratorio) y fruto de una investigación biomédica enraizada en la investigación básica de determinados procesos celulares, sin dirección biotecnológica expresa. En 1991, ya se habían sometido a regulación 130 productos farmacológicos obtenidos por estos procedimientos en USA. Para el año 2000 se espera contar con un elevado número de test para diagnóstico genético y fármacos y vacunas para combatir enfermedades parasitarias. En sus orígenes la biotecnología ha estado mantenida con fondos públicos, pues casi todas las aplicaciones eran consecuencia directa de una investigación básica académica. Pero rápidamente proliferaron multitud de compañías de biotecnología, grandes y pequeñas, que aportan la mayor parte de las inversiones en el sector. El número de patentes relativas a la producción de antibióticos, enzimas y coenzimas, productos farmacéuticos, química fina, biomasa, aminoácidos, polímeros, ácidos orgánicos, aditivos para la industria alimentaria y esteroides ha aumentado significativamente en las dos últimas décadas.

12.1. Impacto de la biotecnología en la economía global: Dentro de los países de la OCDE, pueden darse algunas cifras:

⁵⁶⁷ *Ibid.*, p. 146.

IMPACTO ECONÓMICO DE LA BIOTECNOLOGÍA EN LOS PAÍSES DE LA OCDE					
Año	Agricultura y alimentación	Productos sanitarios	Productos químicos	Energía	Total (mill. dólares)
1980	37%	37%	12%	11%	5-20.000
1990	21%	29%	13%	37%	20-40.000
2000	48%	22%	12%	18%	45-200.000

Fuente: OCDE⁵⁶⁸

Estos datos permiten inferir que la riqueza generada por los productos biotecnológicos estará determinada por los requerimientos en alimentación, agricultura y sanidad. El sector químico y energético representará sólo una pequeña parte. Mientras el valor estimado para productos agrícolas y alimentarios sufrió un retroceso en la estimación de 1990, el valor del sector de la energía se triplicó. Las expectativas de transformación de plantas no han dado durante este tiempo los resultados esperados. La estimación del sector energético tampoco ha sido correcta porque la producción de metano a partir de biomasa no ha podido cubrir los volúmenes esperados, debido a problemas técnicos y económicos de rendimiento, y a que ha disminuido el entusiasmo inicial en esta fuente de energía como alternativa a las fuentes fósiles.

12.2. Importancia económica del sector sanitario: Si se divide el impacto económico por el volumen en tonelaje de producto final, la sanidad domina la economía en términos de valor añadido, tanto por la producción de sustancias relacionadas con la salud humana como por la repercusión de estas sustancias en la calidad y cantidad de alimentos generados a partir de fuentes animales. Esta tendencia parece que ha de ser la dinámica del futuro y que la sanidad en todas sus vertientes será el motor de una economía en progreso. Es necesario tener en cuenta que mientras los requerimientos alimentarios en una sociedad desarrollada pueden alcanzar su techo (como sucede en muchos países) la sanidad y la educación en estas mismas economías están en niveles deficitarios de servicio. Por esta razón, mientras que en décadas pasadas era la industria pesada y de material de equipo, junto con la agricultura, el grupo que representaba el mayor volumen de riqueza, en el futuro será la industria sanitaria y eugenésica, en su sentido positivo más amplio, la que servirá como marcador de la riqueza económico-social de las naciones desarrolladas⁵⁶⁹. Desde este punto de vista podemos comprender mejor el enorme interés manifestado por los países biotecnológicamente desarrollados en controlar el mayor número posible de patentes relacionadas con la biomedicina.

⁵⁶⁸ *Ibid.*, p. 148.

⁵⁶⁹ *Ibid.*, p. 149.

Muy probablemente, los desarrollos biotecnológicos más significativos de la próxima década se concentrarán en la producción de materiales con alto valor añadido, especialmente de aquellos utilizados en el campo biomédico y agrícola. A corto plazo el avance más espectacular se realizará en el campo biomédico; a medio plazo será en el industrial, y a largo plazo lo será en el agrícola. Aunque las aplicaciones médicas parecen las concreciones más inmediatas de la tecnología genética, es probable que, a medio plazo, sea la agricultura el sustrato de mayor actividad biotecnológica en volumen de impacto económico y social⁵⁷⁰.

La OCDE reconoce que en la década de los ochenta los descubrimientos que prometían un florecimiento espectacular de la agricultura fueron más rápidos de lo que se esperaba, pero que, sin embargo, la «Revolución del Conocimiento» no condujo inmediatamente a la «Revolución Agrícola». Los cambios genéticos inducidos en animales y plantas requieren, según parece, un mínimo de 20 ó 30 años para generar frutos. La causa de este retraso tiene que ver con factores económicos, restricciones legales y de seguridad, actitudes públicas y políticas industriales.

12.3. Impacto en las relaciones comerciales: A escala nacional e internacional es preciso adoptar políticas específicas que orienten el desarrollo de procesos biotecnológicos, especialmente en el Tercer Mundo y los países en desarrollo, para suavizar los posibles conflictos que se derivan de la competitividad excesiva entre pequeños países sin necesidad de poner barreras proteccionistas (que sólo las pueden establecer los países ricos, los únicos que disfrutaban de ellas) los pobres las padecen). Estas políticas deberían decidirse por alguna de las tres alternativas posibles, en función de la capacidad tecnológica disponible:

1ª. Tecnologías que generen productos de alto volumen de producción, pero de bajo valor añadido, como metano, etanol, biomasa, alimento animal, purificación de aguas y tratamientos de materiales de desecho;

2ª. O tecnologías que generen productos de menor volumen y de valor añadido intermedio, como aminoácidos y ácidos orgánicos, productos alimenticios, levaduras, acetona, butanol, polímeros, metales y otros similares.

3ª. Los productos de bajo volumen y alto valor añadido se sitúan en otra escala de decisión política, como los antibióticos, productos farmacológicos, enzimas, vitaminas y las tecnologías de transformación genética aplicadas a la salud (terapias génicas y no génicas) y agricultura (producción de organismos genéticos transformados).

⁵⁷⁰ *Ibid.*, p. 150.

Las actividades del tipo (3), para obtener productos finales de alto valor añadido, requieren normalmente un fuerte capital como inversión a largo plazo, plantas industriales especializadas y procesos sofisticados con altos costes de mantenimiento. Las del tipo (2) exigen inversiones moderadas y operaciones menos complejas, pero llevan a producir materiales de no muy elevado valor añadido, como alimentos y bebidas, pesticidas y enzimas no purificadas. Los productos del tipo (1), de bajo valor añadido y originados por procesos fermentativos sin alta especificidad, como biogás y proteínas microbianas obtenidas de caldos de cultivo que utilizan materiales de desecho, no requieren alta tecnología ni tampoco inversiones elevadas. La mayoría de los países no desarrollados o poco desarrollados sólo tienen acceso a esta última y, como mucho, a producciones del tipo (2).

Además, es preciso tener en cuenta que la opción inmediata por una determinada actividad biotecnológica condicionará la economía derivada y el desarrollo de nuevas elecciones. Apostar sin planificación por actividades biotecnológicas fáciles, que requieren bajo capital inversor y baja tecnología, supone a la larga estancarse en niveles de producción de materiales de baja calidad y escaso valor añadido. Por esta razón los países de la OCDE han optado por establecer políticas sistemáticas sobre ciencia y tecnología coordinadas y prioridades comunes, con énfasis especial en la competitividad internacional. Entre estas prioridades destaca especialmente el desarrollo de biotecnología útil para el desarrollo de la microelectrónica, optoelectrónica, robótica e informática. De hecho, la biotecnología es una ciencia típicamente multidisciplinar, cuya velocidad de desarrollo viene dictada por el propio desarrollo de estas ciencias «auxiliares». Este tipo de biotecnología, unida a la biotecnología tradicional de fermentación, será la primera en dar frutos, dado el avance espectacular de la electrónica y la robótica. Interesa a cada gobierno decidir qué áreas deben recibir financiación específica, como incentivo para su desarrollo económico, pero también estratégico y a nivel internacional⁵⁷¹. Creo que estas consideraciones arrojan nueva luz sobre la importancia de la «justificación tecnológica y económica» del PGH, en comparación con su más resaltada «justificación médica».

12.4. Biotecnología y factores de competitividad internacional: Por «competitividad» se entiende la disponibilidad de un país para producir y comercializar bienes y servicios a más bajo costo que las compañías que generan el mismo producto en otros países. Es un concepto relativo a precios y sistemas de producción y distribución. Entre los factores necesarios para la competitividad económica de un país a escala internacional figura, en primer lugar, el nivel de integración de su actividad industrial y el número y calidad de las compañías capaces de comercializar los productos, tanto en el propio país como en el extranjero. Es preciso, además, evaluar

⁵⁷¹ *Ibid.*, pp. 151-152.

detenidamente sus capacidades económicas, la disponibilidad de personal cualificado, los recursos financieros de origen público y privado destinables al desarrollo de una investigación básica y aplicada acorde con los requerimientos de la industria y las directrices políticas estatales de apoyo financiero y fiscal. Asimismo, es de vital importancia la capacidad de captación de transferencia e importación de tecnología internacional, la disponibilidad de una buena infraestructura informática/comunicaciones y de una normativa adecuada sobre propiedad intelectual y relaciones industria-centros de investigación, tanto a nivel nacional como internacional⁵⁷².

Por consiguiente, no se puede encuadrar en un mismo marco el desarrollo biotecnológico de países que ya utilizan alta tecnología, aunque sea prestada, como varios del sureste asiático (República de Corea, Singapur, Taiwan, Hong-Kong y Tailandia), y el desarrollo de países que están en una etapa tecnológicamente primitiva. En este contexto, la elección más difícil está en saber si se ha de financiar o no un desarrollo tecnológico en agricultura y sanidad, que se adelante a las exigencias puramente mercantiles y cuyos móviles no sean otros que los meramente derivados de su rentabilidad monetaria.

Puesto que tanto la biotecnología de primera generación como, sobre todo, la de segunda generación (tipo 3), estará disponible sólo en los países con alto nivel tecnológico y de conocimientos de ciencia básica, por razones económicas y técnicas la biotecnología afectará a las relaciones de intercambio comercial entre los países. Una competitividad internacional en este área regida sólo por el móvil económico condenará al aislamiento económico y social a los países no desarrollados, relegados al nivel de productores de bienes de servicio para los países desarrollados, con un valor añadido intermedio o casi nulo. Los productos biotecnológicos que ya están en el mercado son más caros que los producidos por sistemas tradicionales, y no es difícil averiguar por qué. Si las tecnologías tradicionales han creado una situación en la que el 20% de la población más rica acumula el 82,7% de los ingresos, el 81,2% del comercio, el 94,6% de los préstamos comerciales, el 80,6% del ahorro interno y el 80,5% de la inversión; y el 20% más pobre acumula el 1,4% del ingreso mundial, el 1% del comercio, el 0,2% del préstamo y el 1,5% de la inversión, ¿cuál será la situación, cuando el negocio de valores futuros gire en torno a productos de manufacturación sofisticada? Es inevitable pensar que aumentará la ya casi insuperable distancia establecida: en 1960, el 20% de la población más rica tenía 30 veces más que el 20% de la población más pobre. En 1990 el 20% más rico tiene 60 veces más que el resto⁵⁷³.

12.5. Algunos desequilibrios asociados a la irrupción de las biotecnologías:
Aparte de su contribución a un empeoramiento de las ya deterioradas relaciones

⁵⁷² *Ibid.*, pp. 152-153.

⁵⁷³ *Ibid.*, pp. 153-154.

económicas entre los países industrializados y los no industrializados, estas tecnologías han provocado grandes sobresaltos en los industrializados. En las décadas de los ochenta y los noventa, los progresos biotecnológicos en estas naciones han continuado de forma ascendente, pero la mayor parte de las industrias biotecnológicas de EE.UU. ha perdido dinero y sólo el 20% de todas ellas han sobrevivido al año 1990, siendo rentables. Las economías de los países en desarrollo no pueden permitirse estos fallos. En la explicación de este fracaso algunos aducen que las tecnologías del ADNrec pronto dejaron de ser patrimonio de unos pocos afortunados y se han convertido en rutina para muchos laboratorios. Por otra parte, el desarrollo de los productos derivados ha sido y es más lento de lo que se esperaba. Y se han establecido regulaciones muy definidas y exigentes, en términos de control de calidad, para la aprobación de los productos.

El intercambio de productos agrícolas y, sobre todo, sanitarios indica hasta qué punto se ven alteradas las relaciones entre países industrializados y países en vías de desarrollo. En 1990, el mundo desarrollado tenía aproximadamente el 24% de la población mundial y el 85% de la actividad económica; y se calculaba que para su consumo necesitaba alrededor del 50% de la producción total de grano. Esto supone que el 76% de la población del Tercer Mundo se beneficia sólo del 15% de la actividad económica y cuenta, para su alimentación, con el otro 50% del grano. Pero la alimentación en el Tercer Mundo está basada sobre todo en el consumo de grano, mientras que la del mundo industrializado está mucho más diversificada⁵⁷⁴. Disparidades parecidas se dan en el consumo de energía. Si no se garantiza que los países no desarrollados puedan acceder a productos de alto valor añadido como los sanitarios, la distorsión puede ser aún mayor y conducir a una nueva modalidad de esclavitud e hipocresía,

«como la que refleja el interés en producir fármacos y vacunas para veterinaria porque es rentable y dejar de producir los fármacos necesarios para preservar la vida de aquellos que simplemente no pueden pagar, aunque pudieran alimentarse. Con respecto a los productos sanitarios, podría ser irrisorio el ejemplo clásico de que el Tercer Mundo necesita vender varias toneladas de producto bruto de hierro para pagar una espiral de reloj.»⁵⁷⁵

En esta situación, parece que la única alternativa es una política de desarrollo regulada a escala mundial, para que pueda recibir el nombre de desarrollo humano. Las instituciones que contribuyen al progreso científico en este terreno no deberían someterse sin más al oportunismo de una visión mezquina de la economía, regida sólo el principio de lucro monetario.

⁵⁷⁴ *Ibid.*, p. 156.

⁵⁷⁵ *Ibid.*, p. 157.

«El problema no es si llegará o no llegará a ser una realidad un planteamiento biotecnológico a escala mundial, sino cuál ha de ser el grado de sacrificio que se ha de pedir a la humanidad antes de caer en la cuenta [de] que prevenir no es solamente mejor y más rentable que curar, sino que, aun en términos monetarios, produce mayores beneficios. Sería penoso y desde luego nada humano que la planificación y las tragedias vengan impuestas por fuerzas egoístas que se revuelven contra sus promotores y que no sea la inteligencia colectiva la rectora de la historia.»⁵⁷⁶

Un informe de la OCDE ha puesto de manifiesto que la biotecnología es claramente una tecnología de las naciones muy industrializadas, con importantes recursos destinados a I+D y gran potencial de mercado. En estas naciones, una industria biotecnológica poderosa permitirá explotar la genética de plantas y llegar a reemplazar las materias cosechadas en el Tercer Mundo. Esto apunta hacia un incremento de la concentración del mercado mundial en el área de la OCDE. Además de reducirse en volumen de tonelaje el intercambio de productos alimentarios entre la OCDE y los países en desarrollo, incluso en relación con aquellos productos sobre los cuales existe competencia internacional (maíz, cacao, azúcar y algodón), la ganancia neta seguirá disminuyendo porque los precios se han reducido en los últimos años en un 70%, 60%, 59% y 53% respectivamente. Lo mismo que no existe relación comercial significativa entre los países del área desarrollada y los del Tercer Mundo en el terreno de la industria pesada, puede llegar el momento en el que desaparezca esta relación en los productos agrícolas. El momento de esa desaparición está llegando, porque ya, en el terreno sanitario, por ejemplo, es casi inexistente⁵⁷⁷.

12.6. Romper el desequilibrio, la única alternativa razonable: Para romper el desequilibrio que puede crear la biotecnología entre los países desarrollados y los países en vías de desarrollo, será necesario disponer de grandes cantidades de dinero para subvenciones y preparación de mano de obra especializada, junto a proyectos de investigación y formación que capaciten a estos países para establecer sus propias infraestructuras y poder así evaluar el impacto de la biotecnología sobre las relaciones comerciales. El riesgo a evitar será incurrir en círculo vicioso, si las subvenciones en concepto de préstamos responden a la pauta tradicional de endeudamiento. Un endeudamiento crónico producido para poner en marcha una tecnología de nivel 1, potencialmente útil para resolver determinados problemas de producción, exportación y captación momentánea de divisas, sin repercusión en una industrialización interna diversificada (y capaz de transformar el mercado interior, incluso en ausencia de esa

⁵⁷⁶ *Ibid.*

⁵⁷⁷ *Ibid.*, pp. 160-161.

exportación) no resuelve ningún problema, sino que agrava los existentes. La clave está en una transferencia de tecnología que no provoque desequilibrios internos imposibles de asimilar, y condenada a la desaparición cuando el soporte externo deje de existir.

Posiblemente, un primer paso sería poner a su disposición medios para mejorar sus sistemas naturales/tradicionales de cultivo, producción, extracción y conservación de productos propios. Esta inversión puede contribuir a elevar el nivel de calidad de vida, de sanidad primaria y educación, fundamental para adoptar medidas posteriores de mayor alcance. Los países no desarrollados no pueden permitirse el lujo de hacer grandes inversiones en I+D, en investigación de alto riesgo y en tecnologías de producción para cuyos productos no tengan mercado. Por eso es absolutamente imprescindible la coordinación de las actividades, programas, planes de formación y cooperación en la escena internacional. La puesta en marcha de soluciones concretas para cada país dependerá de su situación social, de su potencial industrial y de mano de obra, de su capacidad económica y científica y de sus relaciones con el exterior en los sectores público y privado. No se puede aplicar las mismas recetas a los países que no están involucrados en tecnologías biológicas ni aun convencionales (como los del África subsahariana, prácticamente fuera del comercio internacional), que a los países que tienen políticas nacionales establecidas o que tienen lazos de unión estrechos con países industrializados. La riqueza está en manos del que la puede crear, la puede reconvertir y la puede vender⁵⁷⁸.

12.7. Necesidad de un cambio de actitudes y nueva cultura económica mundial: El verdadero problema radica en que la inversión en hombres y dinero, un actitud necesaria para poder prestar una verdadera ayuda al desarrollo del Tercer Mundo, resulta rentable de momento sólo humanamente, y no monetariamente. Fracasadas las tesis del marxismo económico como solución para el Tercer Mundo y las reglas liberales del mundo desarrollado, es necesario pensar en nuevas estrategias de desarrollo, que contemplen los problemas humanos específicos y globales a escala mundial. Los modelos economicistas de planificación del desarrollo mundial, que integraron como variables del sistema solamente el dinero o la producción de bienes, han fracasado. El desafío en los próximos años está en saber integrar como parámetro determinante del desarrollo el valor de cada ser humano en los modelos económicos de carácter mundial, así como el destino y la dirección del desarrollo. De lo contrario, los modelos económicos sólo contribuirán a aumentar el grado de deshumanización y a cerrar el círculo vicioso de su propio dinamismo. Las nuevas estrategias han de dar prioridad a la calidad, a la viabilidad, a la aceptación pública, al impacto de las nuevas tecnologías sobre los productos y tecnologías existentes, a la conservación racional del medio ambiente y, fundamentalmente, a la solidaridad entre países, para que se

⁵⁷⁸ Cf. BEDATE, o.c., *ibid.*

traduzca en creación de riqueza interior con dinámica propia y no puramente en la búsqueda de consumidores y de mano de obra y servicios⁵⁷⁹.

El señuelo de los países industrializados, que ofrecen formación pero que, con frecuencia, buscan mano de obra científica en el Tercer Mundo, para desarrollar su propia creatividad, puede ser fatal para éstos. Un ejemplo casi paradigmático de lo que la tenacidad y la educación pueden lograr en el campo de la biotecnología es el diseño de la vacuna contra la malaria, la enfermedad de mayor impacto mundial, producida por medios químicos y derivada de un estudio de la lógica por la que el parásito invade al hombre. La vacuna se ha producido en un país no industrializado (Colombia) y representa un cambio conceptual desde el punto de vista del desarrollo económico y biomédico, y hasta político (sobre todo en política científica, pues hemos tenido oportunidad de comprobar los boicoteos y rechazos a que ha sido sometido el profesor Patarroyo por parte de grandes laboratorios y multinacionales farmacéuticas). Las tres dosis de vacuna necesarias para vacunar a un individuo pueden costar 30 pts., mientras que la vacuna contra la hepatitis B, producida por una multinacional farmacéutica, cuesta 50 veces más. Se podría pensar en vacunaciones masivas de poblaciones contra la malaria, mientras que es impensable hacerlo contra la hepatitis B. Es claro que el impacto de la biotecnología en las poblaciones dependerá de quién y con qué intención se desarrolle un producto.

Es bien sabido que la fuga de capital humano y dinero, junto a otros condicionantes y actitudes especulativas, explican la práctica inexistencia de inversión en biotecnología en los países del Tercer Mundo. Falta de planificación y desidia por parte del Estado, la crisis de las universidades, la inestabilidad política y la fuga de los mejores cerebros son grandes obstáculos a la producción biotecnológica en estos países. África, por ejemplo, ha perdido en las dos últimas décadas un tercio de su personal cualificado, en beneficio de Europa. Por su parte, el mundo industrializado ha de responder a la pregunta de si es cierto que quiere invertir y apostar por el desarrollo del Tercer Mundo, que significa educar para que los educados puedan crear su riqueza interior y contribuir también a la riqueza mundial, o quiere invertir para recibir los réditos monetarios de su inversión. No se vislumbra otra alternativa que la creación de un marco internacional que establezca sistemas de compensación a nivel planetario, como existen en las comunidades políticas individuales (Europa, por ejemplo, aunque diste mucho del ideal).

«Desde mi punto de vista, el cambio de actitudes sociales y éticas que se suponen necesarias para poder establecer instituciones solidarias, requieren un cambio cultural que es más importante que el sacrificio que puede llevar consigo cada una de las actitudes. Este cambio cultural requiere de las instituciones y de los hombres que nos demos cuenta que no existe crecimiento económico sin un

⁵⁷⁹ *Ibid.*, pp. 162-164.

auténtico desarrollo humano a través de la educación y que el padecimiento de las poblaciones humanas repercute en nuestro padecimiento. (...) a nivel económico mundial, es necesario establecer nuevos marcos de distribución de bienes y servicios, nuevos planteamientos del mercado de trabajo que integren crecimiento económico con desarrollo humano en una nueva cultura, y un gobierno internacional que pueda de forma eficaz coordinar las actividades de los distintos países. En cualquier caso, y aun utilizando metodologías realistas para producir un desarrollo mundial sostenido y equilibrado, una cosa es cierta, que la implementación de estas metodologías sólo será posible a través de una Nueva Cultura de la Solidaridad en la que nadie tendrá que dar sin recibir ni recibir sin dar.»⁵⁸⁰

13. Conclusiones de este capítulo

1ª. Las diversas iniciativas eugenésicas a lo largo de la historia ponen de manifiesto hasta qué punto las ideas «científicas» del momento pueden ser instrumentalizadas desde diversos intereses políticos, sociales y económicos. Este riesgo se hace más evidente en períodos de crisis política, social y económica, en los que las dificultades para convencer al gran público de los complejos factores que originan tales situaciones pueden decantar a los pensadores y agentes sociales hacia explicaciones en términos de factores biológicos, genéticos y raciales mucho más simples, generalmente dirigidas contra colectivos sociales hacia los que ya existen prejuicios de clase, raciales o sociales. En nuestros días, este riesgo se materializa en diversas iniciativas y propuestas de corte eugenésico tradicional impulsadas abiertamente en países no democráticos, pero también en propuestas mucho más sutiles dentro de los estados democráticos de derecho que, en períodos de crisis económica internacional y sistemas sanitarios al borde de la bancarrota, se ven obligados a recortar gastos sociales y a conseguir, por todos los medios, una mayor competitividad (cf. p. 264).

2ª. Desde 1920 hasta hoy, coincidiendo casi siempre con períodos de crisis económica y social, se han venido sucediendo cíclicamente planteamientos similares. Ante la escasez de recursos, las situaciones de marginación, pobreza y desempleo generalizadas en grandes sectores de la población tienden a ser vistas por los responsables de política social como irreversibles y como signo evidente del fracaso de las medidas educativas y asistenciales tomadas anteriormente. Tales circunstancias constituyen el terreno abonado para una amplia aceptación de opiniones que sitúen en lo biológico, en lo genético o en la raza las causas de la marginación, el desempleo, la

⁵⁸⁰ *Ibid.*, p. 166.

pobreza, los altos niveles de fracaso escolar, la delincuencia y el bajo cociente intelectual medio. La genética, en concreto, ha sido la disciplina preferida para dar el barniz pseudo-científico a planteamientos ideológicos, insolidarios y antisociales difícilmente digeribles en crudo. Supuestos «descubrimientos» importantes en este terreno (la mayoría corregidos y revisados posteriormente por los propios autores u otros) han servido de pretexto para amplificar el eco que dichos planteamientos, siempre presentes, no tienen en períodos de normalidad (cf. p. 265). Uno de los principales riesgos de la investigación genética actual sigue siendo su contribución a difundir asociaciones temerarias entre rasgos genéticos simples y fenotipos complejos, sobre todo aquellos relacionados con la homosexualidad, la esquizofrenia, la violencia y la conducta humana, ejemplos típicos que suscitaron actitudes socialmente discriminatorias en un pasado tan reciente que aún persiste⁵⁸¹.

3ª. El hecho de que muchos grupos radicales recurran a argumentos extraídos de la biología evolutiva y de la genética de poblaciones para justificar sus actitudes antisociales debería poner en guardia a los escritores de literatura de divulgación científica sobre posibles manipulaciones de sus aportaciones, con riesgos sociales evidentes. Por este motivo, y por el hecho de que la mayoría de los movimientos eugenésicos se inspiraron en una pésima literatura de divulgación científica, producida fundamentalmente por individuos de escasa o nula capacitación profesional para tratar sobre el asunto, biólogos y genéticos moleculares o sus asociaciones profesionales deberían empeñarse seriamente en fomentar una literatura de divulgación científica rigurosa y ponderada. De lo contrario, corremos el riesgo de que sean periodistas y tertulianos de asombrosa ligereza mental quienes suministren el bagaje y la cultura pseudo-científica con la que de hecho, la mayor parte de la población «funciona» en la vida cotidiana (cf. pp. 266-274).

4ª. El debate sobre las técnicas del ADNrec contribuyó a llamar la atención sobre los riesgos sociales y medioambientales derivados de una investigación potencialmente peligrosa, si permanece ajena por completo al control social sobre su curso. Puede que la actitud de los científicos partidarios de la moratoria fuese más una estrategia de imagen que un planteamiento honesto de responsabilidad social. Pero lo cierto es que sólo quienes conocen a fondo los derroteros de la investigación pueden advertir los nuevos horizontes de riesgo y tomar la iniciativa en el debate sobre el asunto (cf. p. 274 y ss.). El autocontrol como procedimiento ideal de regulación de la investigación

⁵⁸¹ Cf. MARSHALL, E., «Dispute Splits Schizophrenia Study», *Science*, 268, 12 May 1995: 792-794; ÍD., «NIH's "Gay Gene" Study Questioned», *Science*, 268, 30 June 1995: 1841; BUTLER, D., «Geneticist quits in protest at 'genes and violence' claim», *Nature*, 378, 16 Nov. 1995: 224; ROUSH, Wade, «Conflict Marks Crime Conference», *Science*, 269, 29 Sept. 1995: 1808-1809; COHEN, J., «Genes and Behavior Make an Appearance in the O.J. Trial», *Science*, 268, Apr. 1995: 22-23. La búsqueda de una base genética simple para la «emocionalidad» murina, definida como «covariación en la actividad y defecación en un entorno nuevo y emergencia dentro de los brazos abiertos de un laberinto elevado», ha tenido éxito, localizando el equipo tres *loci* situados en los cromosomas 1, 12 y 15: FLINT, J. *et al.*, «A simple genetic Basis for a complex psychological trait in laboratory mice», *Science*, 269, 8 Sept. 1995: 1432-1435.

requiere, no obstante, una toma de conciencia basada en algo más que la curiosidad y la sensibilidad personal. Podría apuntar, en mi opinión, a la introducción en diversos niveles del sistema educativo (también en el universitario) de materias como «Ciencia, tecnología y sociedad» o «Historia de la ciencia», de momento propuestas en la LOGSE para el ciclo ESO/Bachillerato pero sin continuación en los niveles educativos superiores (excepto en las licenciaturas de Filosofía y Humanidades), idóneos para evaluar las implicaciones de la investigación en cada área de conocimiento específico.

5ª. La experiencia adquirida tras los resultados de los primeros programas de cribado genético, encaminadas a detectar portadores de alteraciones genéticas concretas para prevenir su transmisión a la descendencia, ha puesto de relieve tres factores muy importantes para el desarrollo futuro de cualquier programa similar: (i) las condiciones generales del grupo a examinar; (ii) la importancia de los factores culturales, educativos y sociales; y (iii) las peculiaridades de la prospección genética entre individuos pertenecientes a minorías étnicas. Estos factores condicionan tanto los medios a emplear como el resultado del programa y el tratamiento que merece la información obtenida. De lo contrario, pueden volver a repetirse los episodios de marginación, discriminación socio-laboral y aislamiento social que ocasionaron las primeras iniciativas de cribado genético masivo (cf. p. 277 y ss.). Hoy habría que añadir a la discusión sobre el asunto elementos como la eficacia de las técnicas de diagnóstico, su coste e incidencia real en la prevención de enfermedades hereditarias, entre otros.

6ª. El caso de los individuos afectados por el *Síndrome de Tourette* a los que se les deniega cobertura social y empleo plantea con toda su crudeza el mal uso que se puede hacer de la información médica, en este caso sobre las características genéticas de un individuo en particular, y hasta qué punto se utiliza el genotipo como pretexto para aplicar medidas discriminatorias, imposibles de justificar si atendemos a las capacidades cognitivas y funcionales requeridas para el puesto de trabajo solicitado. El problema se agrava cuando, además, aseguradores y/o empresarios rastrean el pedigrí familiar para ampliar la restricción de cobertura socio-laboral a descendientes o a progenitores, como en el caso comentado, y se dispone de una potente infraestructura informática que difunde al instante cualquier información de este tipo, tanto si es correcta como si resulta disparatadamente errónea⁵⁸². En todo caso, a medida que dispongamos de mejores métodos de diagnóstico para averiguar riesgos y predisposiciones a enfermedades (sondas específicas y test múltiples, cuyo número aumenta por semanas gracias a la intensa investigación en genética humana y al PGH)

⁵⁸² Recordemos que en nuestro país existe una infraestructura informática similar, utilizada al menos por aseguradoras y bancos, mediante la que se obtiene información relativa a personas morosas o con elevado número de accidentes. A veces, individuos considerados simplemente «sospechosos» permanecen en la lista aunque hayan saldado sus deudas o su situación personal haya cambiado radicalmente. [Información facilitada por una empleada de Citibank en Granada.]

esta clase de problemas se agudizarán en el futuro, sobre todo en sistemas socio-sanitarios que ya están en crisis. Los casos casos y conflictos aquí comentados no deberían ser considerados, en absoluto, episodios aislados⁵⁸³.

7ª. La normativa jurídica está obligada a dar una respuesta a los numerosos aspectos discutidos en relación con las terapias génicas, las técnicas de cribado genético y todas las aplicaciones de las nuevas tecnologías genéticas en biomedicina. Pero el mayor riesgo sería proporcionar estas respuestas sin el necesario debate social previo)en un marco mucho más amplio que el jurídico) o darlas en términos estrictamente jurídicos, con lo cual se corre el riesgo de difuminar otros elementos éticos, filosóficos y sociales de la discusión de enorme calor clarificador para el legislador. Por otra parte, las aproximaciones jurídicas a las implicaciones del PGH ponen de manifiesto las insuficiencias de las normativas nacionales e internacionales vigentes en relación con aspectos sumamente delicados del manejo de la información genética y las aplicaciones a humanos de las nuevas biotecnologías. Constituyen, por tanto, un elemento más de inquietud social y demandan iniciativas de difícil concreción práctica, dado el cúmulo de problemas y los avances vertiginosos de la biomedicina (pp. 279-284, 289-300, 302-303).

8ª. El apartado sobre patentes pone de manifiesto la importancia del trasfondo económico que hay tras el PGH y la biotecnología en general. Hay elementos suficientes para pensar que las solicitudes de patentes «de producto o material» sobre secuencias de ADNc humano son éticamente inaceptables y técnicamente improcedentes. Suponen una escalada sin precedentes en el intento de patentar material biológico, plantas, seres vivos en general y cuanto el hombre manipule y modifique, incluyendo muy probablemente, en un futuro próximo, órganos humanos modificados genéticamente. Sin embargo, no resulta fácil conjugar los intereses de los tres sectores implicados)investigación, economía e industria) y cualquier decisión eficaz al respecto debería tener un respaldo internacional. Es aquí donde entran en conflicto las diferentes perspectivas socioculturales respecto a la patentabilidad de los seres vivos y donde están surgiendo los mayores conflictos. Por otra parte, el sistema de patentes no admite fácilmente sistemas alternativos de protección de la propiedad intelectual y muchos los consideran imprescindible para garantizar el progreso científico-tecnológico y la continuidad de las inversiones en I+D. De lo que se trata es de establecer regulaciones específicas para el ámbito de la biomedicina que impidan,

⁵⁸³ Cf. R.J. POKORSKI, «Genetic information and life insurance», *Nature*, 376, July 1995: 13-14. En especial, Kathy L. HUDSON, F.S. COLLINS *et al.*, «Genetic Discrimination and Health Insurance: An Urgent Need for Reform», *Science*, 270, Oct. 1995: 391-393. Los autores proponen una serie de medidas urgentes: 1) Prohibición de que las aseguradora manejen información genética; 2) Prohibición de que las aseguradoras establezcan primas diferentes en función de la información genética, tal y como suelen interpretarla; 3) Prohibición a las compañías aseguradoras de solicitar información genética o desvelarla por cualquier medio; 4) Exigencia de consentimiento informado y por escrito del individuo cuya información se vaya a difundir.

en la práctica, el retraso de la investigación por falta de incentivos económicos y al mismo tiempo la ocultación injustificada de información potencialmente valiosa para el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y terapias más eficaces (pp. 303-319). Algunos encuentros internacionales de especialistas apuntan hacia la conveniencia de solicitar patentes «de procedimiento» como alternativa más adecuada para conjugar los múltiples intereses en conflicto, por más que a las industrias biotecnológicas les parezca insuficiente⁵⁸⁴.

9ª. El impacto económico del PGH y de la biotecnología relacionada con él es de primera magnitud, y permite comprender la importancia de la justificación tecnológica y económica del PGH, frente a la médico-sanitaria. El desarrollo experimentado por la industria biotecnológica en las dos últimas décadas permite inferir que una de sus áreas con mejores perspectivas de desarrollo a corto y medio plazo será la sanitaria, lo que nos permite comprender mejor el interés de los países más directamente implicados en asegurarse una posición competitiva en la floreciente industria y mercado biotecnológico internacional. Los desarrollos biotecnológicos en general y los derivados del PGH en particular contribuirán, sin duda, a incrementar el desequilibrio económico internacional y la pérdida de competitividad de los países menos desarrollados si no se produce un cambio en la estructuras económicas del mercado internacional)que perjudican sistemáticamente a estos últimos en los intercambios económicos y en las transferencias tecnológicas) y en los modelos/políticas de desarrollo que, tanto las grandes instituciones mundiales para el desarrollo como los propios gobiernos locales, vienen aplicando (pp. 319-330).

⁵⁸⁴ Cf. *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano*, vol. II. Fundación BBV, Bilbao, 1994: 279-287.



Capítulo VI

CAPÍTULO VI

APROXIMACIÓN FILOSÓFICA Y EPISTEMOLÓGICA A LAS IMPLICACIONES DEL PGH

RESUMEN: El capítulo se divide en cuatro grandes apartados. El primero enfoca muy brevemente el sentido de la reflexión interdisciplinar en bioética y sus principios orientadores. En el segundo hago una revisión crítica de los postulados y fundamentos de las propuestas eugenésicas en sus diferentes versiones y reductos, incluidas las más recientes (teorías hereditaristas de la inteligencia y genética de la conducta). Un tercer apartado está dedicado a cuestionar el exceso de competencias atribuidas a la molécula de ADN y a mostrar las limitaciones de los modelos computacionales y deterministas utilizados habitualmente para explicar su funcionamiento, proponiendo algunas estrategias alternativas (enfoques complejos y modelos de regulación epigenética interactiva). El cuarto apartado lo forman las conclusiones finales del trabajo que considero mejor argumentadas.

1. BIOÉTICA Y REFLEXIÓN SOBRE LAS IMPLICACIONES DE LA INGENIERÍA GENÉTICA

1.1. La reflexión bioética: Origen y objeto de estudio

1.1.1. Etimología: Ética vs. moral: De unos veinte años a esta parte, la palabra moral ha sufrido un continuo desgaste; parece desusada, caduca y polvorienta. Al mismo tiempo, asistimos al renacimiento vigoroso de la ética, síntoma inequívoco del triunfo de la racionalidad griega (con filtro norteamericano, y claramente preferida por los biólogos) sobre la latina (sus incondicionales: los juristas) en la justificación de comportamientos y decisiones. Retomando sus orígenes, y renovada ahora por la biología, la ética es diferente de la moral tradicional⁵⁸⁵. Mientras la moral (trad. latina de *éthos* [ἦθος]) se limita a confrontar la propia conducta con el conjunto de valores y normas morales existentes (hablamos así de «moral cristiana» o «moral laica»)⁵⁸⁶, la ética (término más culto, derivado de *éthos* [ἦθος «disposiciones morales»]) implica una reflexión crítica sobre los valores y principios que justifican nuestros

⁵⁸⁵ Jean BERNARD, *La bioética*. Debate, Madrid, 1994: 8. [Orig.: *La bioéthique*. Flammarion, Paris, 1994.] He escogido a este autor como guía de las reflexiones que siguen (pp. 336-350) porque ofrece una presentación sencilla y clara de la rápida evolución producida en bioética y de sus principios orientadores. Aunque su trabajo contiene muchas simplificaciones e inexactitudes, la brevedad le obligó a ser claro y conciso en la presentación de los problemas, aspectos a los que he dado prioridad en esta introducción que, por lo demás, no pretende ser original. Sin embargo, he tenido que matizar, completar y omitir ideas y argumentos que me parecieron flojos, inexactos o triviales.

⁵⁸⁶ France Quéré atribuye funciones algo distintas a la ética y la moral: «La ética tendría, pues, el patrimonio de la reflexión teórica; se preguntaría por las fuentes, la libertad, los valores, los fines de la acción, la dignidad, las relaciones con el prójimo y los conceptos que envuelven estas difíciles nociones. A la moral correspondería integrar en un arte de vivir las respuestas obtenidas por la reflexión, y aplicarlas a la economía, al derecho, a la política, a la ciencia. En una palabra, la ética describe; la moral prescribe». Cf. France QUÉRÉ, *La Ética y la Vida*. Acento Editorial, Madrid, 1994: 5.

comportamientos y decisiones⁵⁸⁷. Comienza a existir con Aristóteles. La ética es la expresión de la medida, garante de la armonía resultante de la buena disposición del alma y que gobierna el lugar preciso de todas las cosas (y actos) en el mundo.

1.1.2. De la ética a la bioética: La importancia de los problemas relacionados con el desarrollo de la biología ha provocado una aproximación de significados, hasta el punto de que en el lenguaje divulgativo la bioética acapara muchas competencias tradicionalmente propias de la ética. Pero, en rigor, sería más adecuado hablar de una ética de la biología y la medicina basada tanto en el conocimiento científico como en la reflexión moral. Al imperativo humano de ampliar el conocimiento se suma otro: hacer buen uso de esos avances, para potenciar sus efectos favorables y limitar sus efectos perversos⁵⁸⁸. El término «bioética» pronto se generalizó en EE.UU., porque su equivalente latino sería una paráfrasis: *ciencias morales de la vida o moral de la vida*.

1.1.3. Enfoque de las primeras reflexiones: En un principio, el centro de las discusiones bioéticas estuvo representado por individuos que trabajaban en el marco de tradiciones religiosas particulares. Pero el predominio de las preocupaciones religiosas en bioética fue pronto reemplazado por análisis mucho más plurales, desde una amplia diversidad de presupuestos éticos y filosóficos⁵⁸⁹.

1.1.4. La bioética hoy: Formula y estudia problemas en un marco de reflexión abierto a individuos racionales como tales, con métodos y contenidos multidisciplinarios. Su objeto de estudio excede el contexto médico y abarca, de hecho, temas que caen fuera de la deontología sanitaria y, eventualmente, afectan tanto a

⁵⁸⁷ • *Ética* y *moral* (gr./lat.) son casi sinónimos, con mayor carga conceptual del griego, equivalente a *modo de ser moral* (por ejemplo: el *éthos* de la Reforma Protestante). Le corresponde el uso, más idiomático, de *mentalité* (francés).

• *Moral*, en el lenguaje corriente, significa moral en tanto que vivida (practicada y observada o inobservada/infringida).

• *Ética* resultaba erudita y rebuscada. Se reservaba para referirse a la moral pero en tanto que reflexionada y profesionalmente profesada, *sinónima de «filosofía moral»*.

• Según Augusto Hortal: *ética* se ha popularizado recientemente en el lenguaje de la política y los mass media. Según Aranguren, viene a significar «ética civil», moral pública o, en relación con la política, «moral como comportamiento social». El término *moral*, sin más calificativos, tiende a referir a la conciencia moral personal, en una época de evidente pluralismo moral.

• El significado de *moral* en el lenguaje deportivo: «baja moral», «desmoralización» y «moral elevada», en las acepciones de debilidad o fuerza moral. Esta significación se corresponde con la de la *moral como estructura* (ética de X. Zubiri). Cf. J.L. ARANGUREN, «Moral española de la democracia 1976-1990». *Claves de Razón Práctica*, 1991: [?].

⁵⁸⁸ Cf. BERNARD, o.c., p. 9.

⁵⁸⁹ H. Tristram ENGELHARDT, *Los fundamentos de la bioética*. Paidós, Barcelona - Buenos Aires, 1995: 36.

pacientes como a toda la sociedad en general. No trata de investigar sólo cuestiones *morales* suscitadas por la asistencia sanitaria y por las ciencias biomédicas; se ocupa, además, de cuestiones de tipo epistemológico o relacionadas con valores *no morales* (por ejemplo, la determinación de ciertos estados como patológicos, la «anormalidad» fisiológica o psiquiátrica, etc.) y cuestiones ontológicas (por ejemplo, determinar el momento en que comienzan y dejan de existir las personas, el reconocimiento como persona de un individuo en estadio fetal, la relación entre la dotación genética y la propia identidad personal, etc.)⁵⁹⁰. Lo hace en un marco sociocultural de pluralismo abrumador:

«La bioética contemporánea se enfrenta a una situación que se caracteriza por un considerable escepticismo, por la pérdida de fe y de convicciones persistentes, por la pluralidad de visiones morales y por crecientes cambios de política pública»⁵⁹¹.

1.2. La irrupción de la reflexión ética en la asistencia sanitaria: Las reflexiones éticas se han ocupado de la asistencia sanitaria por varias razones:

1ª. La importancia de los desarrollos y transformaciones tecnológicas recientes, que han obligado a reexaminar los supuestos subyacentes a prácticas sociales y legales bien establecidas (por ejemplo, el advenimiento de los trasplantes ha despertado el interés por una definición de orientación cerebral de la muerte).

2ª. El encarecimiento incesante de la asistencia sanitaria, que provoca discusiones continuas acerca de la asignación de recursos.

3ª. El contexto abiertamente pluralista en que se presta ahora la asistencia sanitaria (por ejemplo, médicos y enfermeras y otros trabajadores sanitarios no pueden ya presuponer que sus pacientes compartan sus puntos de vista morales o que los compartan entre sí).

4ª. La expansión de los derechos públicamente reconocidos de autodeterminación y libertad individual, para tomar decisiones acordes con el propio concepto de libertad y dignidad personal (sentencias que declaran anticonstitucionales las leyes que prohíben la distribución de anticonceptivos a parejas casadas, por ejemplo).

5ª. Engelhardt añade también las consecuencias de la posmodernidad, entendida a la vez como «condición sociológica y epistémica»⁵⁹².

⁵⁹⁰ *Ibid.*, p. 36.

⁵⁹¹ *Ibid.*, p. 34.

⁵⁹² *Ibid.*, pp. 35-36.

6ª. El hecho de que casi nadie cree ya que las ciencias progresan sólo por «voluntad de saber» y que la medicina se ejerce hoy por la «voluntad de servir» a la sociedad. Para muchos, ésta sería la razón fundamental.

1.2.1. Difuminación del carácter filantrópico de la práctica médica:

Para hacer posible la vida y aliviar el sufrimiento, la medicina emplea todos los medios que la técnica pone a su disposición. Se atiene al imperativo de «mantener su poder sobre los hechos y las situaciones», porque lo natural es la tendencia a enfermar y lo demás (salud, integridad, calidad de vida) es el efecto de una voluntad incansable. Pero dotada de medios fabulosos y curada de su impotencia, la medicina no cesa de suscitar sospechas y recelos sobre su voluntad filantrópica. Parece que la eficacia de las medidas se obtuviera a expensas de la bondad de su intención⁵⁹³.

Con sus estructuras colectivas, sus técnicas de investigación, su insuficiencia de personal, el hospital aumenta la angustia que experimenta el enfermo en razón de su enfermedad. Los contactos personales se enrarecen, se trata con personal siempre apresurado y encaramado tras de sus títulos e historiales. El poder de curar no sólo amenaza a la enfermedad; también al enfermo. Cada vez son más los que temen el pisotón de un ciencia ebria, que no se arredra ante nada⁵⁹⁴. Estos y otros factores han propiciado el desarrollo de la bioética como lugar específico de reflexión sobre problemas cuya complejidad exige un abordaje interdisciplinar.

1.3. Fronteras de la bioética

1.3.1. Carácter trans-profesional de la bioética: La bioética exige un lenguaje y un estilo de trabajo capaz de superar las fronteras entre profesiones particulares, pues parece que las diferencias entre las diversas profesiones relacionadas con la sanidad no proceden esencialmente de diferentes inquietudes conceptuales, sino más bien de diferencias en ventajas económicas, en posición social y en poder dentro de las instituciones y las prácticas sanitarias. Todas las profesiones que concurren en la asistencia sanitaria⁵⁹⁵ lo hacen con intereses diferentes pero en parte coincidentes: todos se enfrentan a un conjunto común de problemas relativos a los derechos y las obligaciones de los profesionales, los pacientes y las sociedades en materia de salud, enfermedad, dolor, incapacidad, reproducción, nacimiento y muerte.

⁵⁹³ Cf. France QUÉRÉ, *o.c.*, 1994: 7-9.

⁵⁹⁴ *Ibid.*, pp. 9-11.

⁵⁹⁵ En sentido amplio, no sólo como *conservación o promoción de la salud* ni como *atención médica o tratamiento de la enfermedad*.

El estudio de las situaciones, problemas y casos conflictivos requiere la aportación profesional y la experiencia de todos los implicados.

1.3.2. La bioética como reflexión filosófica: Según algunos, la ética podría considerarse un campo de estricta competencia para filósofos. «La ética pertenece a los filósofos. Desde Platón y Aristóteles a Spinoza, la ética ha sido el tema de sus reflexiones. Pero la bioética ha adquirido poco a poco su independencia, una independencia muy particular, definida en cierto modo por los estrechos nexos que se han establecido entre la biología y la filosofía»⁵⁹⁶. El examen de estas relaciones entre la filosofía, por una parte, y la biología, por otra, lleva a Jean Bernard a delimitar varias «categorías», claramente simplificadoras pero interesantes:

1ª. Los *indiferentes*: Algunos filósofos contemporáneos consideran excesiva la emoción que produce el avance de la medicina. El barullo de los problemas suscitados en este terreno perturba, según ellos, la lucidez de sus elevadas reflexiones.

2ª. Los *captadores*: Utilizan con talento los avances teóricos de la medicina y la biología y menosprecian la reciente revolución terapéutica. Pueden llegar a olvidar que el objetivo prioritario de la medicina es aliviar el sufrimiento humano. Pueden llegar a ejercer un poder deshumanizado.

3ª. Los *renovadores*: Han comprendido la importancia de las investigaciones que han llevado a las recientes revoluciones en biología y medicina. Estudian lo normal y lo patológico. Observan que los avances de la biología renuevan la forma, el acceso a cuestiones fundamentales; aportan informaciones inéditas, novedosas, conjugables y conjugadas con las reflexiones filosóficas tradicionales o recientes⁵⁹⁷.

El intercambio de informaciones y reflexiones entre filosofía y todas las disciplinas implicadas en la bioética ha originado perspectivas de reflexión interesantes. En especial, ha contribuido a plantear en términos nuevos cuestiones filosóficas tradicionales (determinismo y libertad, autonomía y heteronomía, etc.) y a suscitar otras totalmente nuevas (pensemos en las posibles modificaciones de la naturaleza humana mediante las nuevas técnicas de ingeniería genética, por ejemplo). En tanto que reflexión filosófica, la bioética puede hacer diversas aportaciones:

1ª. *Delimita valores y cosmovisiones*: En el tratamiento de estos problemas, la bioética desempeña una función de naturaleza filosófica: ayuda a clarificar las diferentes visiones de la realidad y los valores que coexisten en un determinado marco cultural (cada vez más amplio) ; intenta destacar los contenidos mínimos sobre los que

⁵⁹⁶ Cf. BERNARD, o.c., p. 93.

⁵⁹⁷ *Ibid.*, pp. 93-94.

sería posible un acuerdo)o, al menos, superar un desacuerdo radical) entre perspectivas de valoración diferentes, mediante la confrontación de informaciones, argumentos, normativa legal y criterios axiológicos⁵⁹⁸. Esto significa que la bioética contribuye de alguna manera a precisar el lugar de la asistencia sanitaria en el entramado socio-cultural y a evaluar el significado de una práctica sanitaria que acusa con dificultades la vertiginosa irrupción de las nuevas tecnologías biomédicas.

2ª. Clarificación conceptual y epistemológica: La naturaleza filosófica de la reflexión bioética se concreta en tareas de clarificación intelectual, conceptual, epistemológica, argumentativa y axiológica. Aclarar los términos y aspectos de un problema no siempre conduce a la resolución definitiva de la controversia, pero allana el camino para una solución razonable y argumentada. Del mismo modo que en la historia de la filosofía quizás no todos los problemas se resuelven a gusto de todos y para siempre, lo cierto es que se aportan elementos parciales de solución que, a la larga, zanján ciertas polémicas como estériles y muestran las confusiones que originaron otras.

3ª. Justificación de propuestas y alternativas: Las decisiones pueden adoptarse en función de criterios de estricta utilidad o ventaja personal, aunque suponga recurrir a medios perjudiciales para los demás; o apelando a las propias intuiciones, sentimientos o conciencia personal. En ninguno de estos casos la decisiones están «razonadas» o «justificadas»; el procedimiento se reduce simplemente a afirmar las propias convicciones morales, dando por supuesto que quienes disienten se equivocan. Como es obvio, se considera innecesaria la comunicación en un lenguaje comprensible por los demás interlocutores.

Una decisión sólo puede considerarse «razonada» y «justificada»)al menos provisionalmente) cuando se adopta respetando las condiciones que posibilitan un diálogo racional entre iguales, a saber, disposición a comunicarse y argumentar en términos comprensibles por los demás, a revisar la propia posición en función de los argumentos ajenos y a adoptar, en lo posible, la perspectiva del bien común⁵⁹⁹.

1.3.3. Fronteras de la bioética con la política: Cuando el poder político se interesa por la medicina suele hacerlo de acuerdo con fines meramente políticos, instrumentalizándola para lograr más fácilmente sus propósitos. Por principio, las

⁵⁹⁸ De este modo es posible decidir, por ejemplo, cuándo termina la vida humana y por qué la extracción de un corazón constituye una recogida de órganos en lugar de un asesinato. Hasta llegar aquí, ha sido necesario pasar de una definición de la vida y de la muerte basada en el conjunto del cuerpo a otra definición de orientación cerebral, y superar obstáculos como los planteados por quienes sostenían una posible influencia del órgano trasplantado (corazón) en la personalidad del receptor. Cf. ENGELHARDT, o.c., pp. 37-38.

⁵⁹⁹ Cf. Adela CORTINA, «Aspectos éticos del Proyecto Genoma Humano», *Ética aplicada y democracia radical*, Tecnos, Madrid, 1993: 252-262.

fronteras que separan la política de la bioética deberían permanecer cerradas. Cualquier intercambio entre los dos campos debería ser objeto de una vigilancia rigurosa. El pasado ha conocido ejemplos de graves abusos e incitación al crimen, en proporción mayor a los beneficios derivados. Medidas como la exigencia obligatoria de vacunación, decidida por el poder político, ha hecho posible la desaparición de la viruela, la considerable disminución de la difteria y de la poliomielitis. Pero otras veces, déspotas y dictadores se han servido de teorías biológicas construidas muy a la ligera por sociólogos, filósofos y hombres de ciencia, la mayoría mediocres pero algunos ilustres. Así, Hitler utilizó a placer el falso dogma de la desigualdad biológica de las razas humanas y confió a los médicos la ejecución de las acciones que había decidido. De sobra conocemos los resultados: genocidio y destrucción de pueblos enteros (judíos y gitanos, sobre todo), por ser considerados biológicamente inferiores y socialmente perjudiciales; asesinato de enfermos incurables y de niños deformes; utilización de personas anormales en experimentos escandalosos y recurso a la psicofarmacología para eliminar o hacer enfermar a los opositores (Stalin), entre otras muchas aberraciones. La indignación que provocaron los crímenes del biodespotismo, conocidos durante el proceso de Nuremberg, inspiraron algunas de las grandes corrientes creadoras de la bioética. No obstante, el riesgo de la iniciativas eugenésicas sigue presente, camuflado en muchas propuestas y proyectos científicos⁶⁰⁰.

1.3.4. Fronteras entre la bioética y el derecho: Realmente no se sabe dónde trazarlas ni cómo organizar las relaciones entre ambos. Según Bernard, juristas, biólogos y moralistas se han dividido, a la hora de afrontar las dificultades, en dos grandes corrientes:

1ª. *Orientación legalista y rigurosa:* Opinan que los nuevos interrogantes planteados por los avances en biología y medicina requieren leyes nuevas, muy precisas y adaptadas/bles a los casos particulares, capaces de ofrecer soluciones para cada ocasión, renovadas o modificadas a medida que aparezcan nuevos hechos científicos. Sin que este rigor obstaculice la libertad de investigación, apelan a la famosa fórmula de Lacordaire: «Entre el débil y el fuerte, entre el pobre y el rico, es la libertad la que oprime, es la ley la que libera»⁶⁰¹.

2ª. *Orientación abierta e inductivista:* Sus partidarios rechazan las leyes rigurosas y anteponen la jurisprudencia a las leyes, por tres razones: *i)* el progreso de la investigación crea una diversidad de situaciones que impide al legislador prever todas las posibles eventualidades; *ii)* el progreso se produce con tal rapidez que incluso leyes

⁶⁰⁰ Cf. BERNARD, *o.c.*, pp. 97-99.

⁶⁰¹ [Cit. por BERNARD, *ibid.*, p. 100.]

recientes quedan pronto desfasadas; *iii*) lo que se necesita es una *ley marco*) enunciativa de principios, pero sin entrar en detalles) que contenga los principios reguladores de las aplicaciones de los avances en biomedicina (respeto a la persona, respeto al conocimiento, rechazo del afán de lucro, responsabilidad del investigador). Los *asuntos urgentes* requieren una legislación inmediata, como por ejemplo la prohibición absoluta de vender el cuerpo humano en parte o en su totalidad, medidas indispensables en relación con los registros epidemiológicos o las disposiciones legislativas que regulen las diversas formas de reproducción médicamente asistida. Grupo aparte serían otras *cuestiones más sujetas a evolución* (transferencias génicas, patentes, etc.), bien porque la investigación en su ámbito avanza continuamente o porque la reflexión ética aún no haya llegado a soluciones concretas⁶⁰².

Puestos a escoger entre las dos, considero más compatible con la naturaleza del desarrollo científico-tecnológico en biomedicina la segunda. El legislador está obligado a compaginar dos ámbitos de intereses: proteger a los seres humanos, pero sin obstaculizar los avances de una investigación destinada a disminuir sus sufrimientos. Una medida saludable sería incluir en esta clase de leyes una cláusula de revisión cada cierto tiempo) tres o cinco años, por ejemplo), que permita incorporar las necesarias actualizaciones derivadas de los casos planteados y los progresos realizados.

1.4. LOS PRINCIPIOS DE LA BIOÉTICA

La reflexión en este campo, de carácter inevitablemente pragmático, tiene en cuenta algunos principios pertinentes para el análisis y evaluación de las investigaciones y casos conflictivos, donde superabundan los elementos subjetivos y las apreciaciones personales tocantes a la vida. Los juicios tendrían poco valor si no invocan principios y normas ampliamente reconocidos.

1.4.1. El respeto a la persona: Los avances de la investigación científica proponen hoy dos definiciones determinantes de lo humano: *(a) Genética*, a partir de los descubrimientos de Jean Dausset, pues se conocen centenares de millones de combinaciones del sistema de grupos sanguíneos HLA, de genotipos diferentes que comienzan a descifrarse. Esto significa que, si exceptuamos los gemelos idénticos o univitelinos, no existen ni existirán dos hombres genéticamente iguales; cada uno es único e irremplazable. *(b) Nerviosa*, según la cual la muerte del hombre es la muerte del cerebro, pues el cerebro es lo que distingue al hombre del animal.

⁶⁰² *Ibid.*, p. 101.

• **Implicaciones:** La persona es una individualidad biológica, un ser con relaciones psicosociales, un sujeto para los juristas. Pero más allá de estas definiciones analíticas aparece como un valor. Las diversas corrientes filosóficas, antropológicas y espirituales parecen ponerse de acuerdo en una cosa: la investigación biológica y médica debe ser respetuosa con los seres humanos. De aquí se sigue, por ejemplo:

i) el rechazo a experimentar con enfermos vegetativos crónicos, cuyo estado de cierta vigilia (o si no consciencia) puede prolongarse durante días, meses y hasta años. No son simples modelos experimentales para recibir el trato de otros animales de laboratorio (a menos que se experimente para sacarles de su estado). Siguen siendo personas aunque sus funciones cerebrales estén parcialmente alteradas.

ii) Otros datos sencillos de comprender, como que la vida no comienza en el nacimiento sino en la concepción. En los discursos habituales, el óvulo fecundado contiene en potencia al ser personal que será más tarde. Contra esto, los *argumentos cronológicos* postulan una diferenciación de estadios antes de hablar de persona, atendiendo bien a la implantación (a partir del sexto día), la aparición de la huella neuronal (hacia el 11º día), fase de viabilidad (24ª semana) o bien al nacimiento. De ahí que, con cierta hipocresía, algunos hablen de preembrión y otros de protoembrión, para referirse al período en que todo está permitido. Los *argumentos fundamentales* apuntan a considerar al embrión como una persona en potencia, cuyas características están presentes y latentes en el embrión. Pero está claro que funciones esenciales como la consciencia o la inteligencia no pertenecen a una célula o a un reducido número de ellas, sino que suponen una organización mucho más compleja y aparecen más tarde. Ciertas intervenciones sólo son admisibles por razones sociales o políticas, para evitar perjuicios mayores, aunque no cuenten con el respaldo de la reflexión ética al respecto. En este sentido, lo políticamente viable y lo éticamente correcto no siempre caminan en paralelo, por más que debieran hacerlo.

iii) El dato fundamental es que las condiciones necesarias para el desarrollo de los diversos estadios completos de organización biológica están bien presentes desde la concepción en el genoma del individuo, condiciones a todas luces insuficientes pero absolutamente necesarias. El embrión es toda una persona en potencia, lo que significa que desde la concepción existe una potencialidad, una virtualidad de persona: En este sentido, «reconocer al embrión una dignidad que nos obliga al respeto es tener plena consciencia de la potencialidad biológica que entraña y de las consecuencias de nuestros actos sobre su porvenir biomédico, plena consciencia de la representación anticipada de la persona psicológica, social y moral cuya edificación se ha iniciado ya, y de la tardanza de nuestra elección sobre su destino de sujeto humano»⁶⁰³. Los órganos, los tejidos, las células del hombre forman parte de su ser, de su persona,

⁶⁰³ Lucien Stève, principal autor del informe sobre la persona del Comité [francés] Consultivo Nacional de Ética (cit. por BERNARD, *ibid.*, p. 82).

participan de su dignidad y deben respetarse. No pueden ser objeto de tráfico y, mucho menos, las células que, en definitiva, transmiten la vida (óvulos y espermatozoides).

No obstante, debe tenerse en cuenta que respecto al carácter personal del embrión y el respeto que merece las posiciones difieren en función de criterios no estrictamente científicos, por lo que cualquier propuesta reguladora debe tener en cuenta el marco ideológico, social, cultural y religioso al que va destinada. Esto dificulta enormemente la adopción de criterios internacionalmente homologables, pero no debería condicionar el debate ético sobre posibles iniciativas legislativas desde la perspectiva de un relativismo irreconciliable. Unas medidas serán claramente más compatibles con este pluralismo que otras, y tendrán a su favor más argumentos éticos, sociales y políticos que las demás. La sensibilidad del legislador a estos aspectos resulta fundamental.

1.4.2. Respeto al conocimiento y a la libertad de investigación:

También aquí aparecen dos orientaciones:

(a) La que considera el conocimiento como el primer deber del hombre.

(b) La que subordina el deber del conocimiento a otros deberes: respeto al hombre, respeto a su libertad, respeto a su dignidad:

Simplificando de manera inaceptable, se podría decir que la moral de los hombres de ciencia no es la moral de la mayoría, y que estas dos morales hacen bien en ignorarse⁶⁰⁴. Otros, más radicales, pretenden abiertamente someter a las sociedades humanas al conocimiento científico:

«La ética del conocimiento es radicalmente distinta de los sistemas religiosos y utilitaristas que ven en el conocimiento no el objetivo en sí mismo, sino un medio de lograr el único objetivo, el valor supremo, el soberano en la ética del conocimiento. No es, confesémoslo, la felicidad de la humanidad, y menos aún su poder temporal y su bienestar. Es el conocimiento objetivo en sí mismo. Creo que hay que decirlo, que hay que sistematizar esta ética, extraer las consecuencias morales, sociales y políticas, que hay que difundirla y enseñarla, puesto que, como inventora del mundo moderno, es la única compatible con él.»⁶⁰⁵

⁶⁰⁴ Claude BERNARD (cit. por Jean BERNARD, *ibid.*, p. 83).

⁶⁰⁵ Jacques MONOD (cit. por BERNARD, *ibid.*).

En la posición opuesta se sitúan, en primer lugar, los teólogos, desde una antropología que considera al hombre como imagen de Dios. Contemplan con preocupación algunos avances del conocimiento y supeditan el afán/deber del conocimiento al respeto que merece el ser humano. Desde corrientes humanistas no espiritualistas, otros filósofos vienen afirmando desde hace dos siglos el respeto hacia el hombre y hacia sus derechos. Cuando entran en conflicto progreso cognoscitivo e integridad de los seres humanos, el primero debe ceder. En favor de esta intuición se aducen como ejemplo los erróneos fundamentos biológicos de ciertas teorías racistas durante largos y dolorosos períodos de la historia reciente. Normalmente, las reservas no afectan al conjunto de los conocimientos, sino a ciertos métodos y medios para conseguir algunos objetivos particulares, cuyas consecuencias se prestan a debate⁶⁰⁶.

Hoy, las investigaciones en ingeniería genética y los adelantos en neurobiología despiertan temores por su capacidad de herir al hombre en lo más profundo. A este respecto, es preciso recordar dos principios:

[i] En bioética, lo que no es científico no es ético⁶⁰⁷.

El valor científico de un proyecto (verificabilidad, mensurabilidad) debe estar asegurado antes de someter el proyecto a un comité de ética. Y

[ii] Todo lo que es científico no es necesariamente ético.

Pero filósofos y antropólogos han puesto de manifiesto la relación existente entre los dos valores más enaltecidos en las sociedades modernas: la persona se respeta porque aprende y conoce, y gracias a ello es autónoma. Y el conocimiento debe ser impulsado porque nos muestra también el carácter único, irremplazable de cada ser. De lo que se trata es de definir las precauciones esenciales, las reglas útiles para afirmar simultáneamente a la persona y al conocimiento⁶⁰⁸.

La investigación biológica y médica no debe ser interrumpida, porque es la única que puede permitir la prevención, el tratamiento de las enfermedades que continúan siendo temibles: el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, las psicosis y las neurosis, las enfermedades genéticas, cuya gravedad se menospreció cuando se empezó a combatir las enfermedades tradicionalmente mortales. Pero este desarrollo

⁶⁰⁶ Por ejemplo, la victoria sobre las enfermedades infecciosas supuso una clara disminución de la mortalidad perinatal, pero las consecuencias de este hecho afortunado fueron agravar aún más la situación demográfica de los países del Tercer Mundo (*ibid.*, p. 85).

⁶⁰⁷ Por supuesto que fuera del ámbito científico se puede hablar de acciones, proyectos o decisiones éticas/poco éticas. Pero en bioética la discusión comienza cuando el caso estudiado (un protocolo de TG novedosa, por ejemplo) merece credibilidad científica y está protagonizado por los profesionales competentes.

⁶⁰⁸ Cf. Diego GRACIA, «Libertad de investigación y biotecnología», en J. GAFO, *Ética y biotecnología*. UPCO, Madrid, 1993: 13-29; BERNARD, *ibid.*

debe conocer y tomar en serio sus condicionantes espacio-temporales. El *tiempo* y la *memoria* permiten una justa apreciación de los beneficios que razonablemente podemos esperar, de los peligros y de las medidas necesarias para evitarlos. El *espacio* es la autorización de aquellas instituciones, laboratorios y personas más idóneas para realizar una investigación potencialmente peligrosa de modo competente y cabal, aunando el rigor científico con la sensibilidad ética, coordinando sus aspiraciones con las obligaciones y responsabilidad hacia la sociedad que les financia. Desde unos mínimos, pero claros y tajantes, el científico tiene la difícil tarea hoy de conjugar el respeto a la persona y el respeto al conocimiento.

1.4.3. Rechazo del afán de lucro: Uno de los aspectos más delicados de tratar es la relación entre las estructuras médicas y sus soportes financieros. La importancia de los datos económicos no puede subestimarse porque lo condicionan todo; pero la lucha contra la enfermedad debe ser prioritaria. Por eso el «rechazo del afán de lucro» es uno de los principios fundamentales en bioética. La indiferencia ante los valores expresados por este principio, cada vez más debilitado, ha originado prácticas y comportamientos deplorables:

• **Caso A:** A un ciudadano norteamericano llamado James, víctima de un tipo de leucemia particular en la que los glóbulos blancos presentan ciertas prolongaciones (glóbulos blancos «peludos»), se le extrajo el bazo. Los glóbulos blancos del bazo tienen la capacidad de producir, en cultivos de tejido *in vitro*, sustancias de gran utilidad terapéutica como el interferón⁶⁰⁹ y otros factores de crecimiento. Un laboratorio universitario obtuvo este tipo de cultivo, del que pasó una amplia muestra a otro laboratorio universitario menos escrupuloso. Éste lo vendió a una empresa farmacéutica, que a su vez lo comercializó. Entonces el primer laboratorio universitario intervino pidiendo su participación en los beneficios. Poco más tarde, el ciudadano James, ya restablecido, exigió también una sustanciosa retribución por la venta del producto: «Son mis glóbulos», afirmaba. Los abogados recurrieron al Comité consultivo francés, que respondió reiterando su doctrina: el cuerpo humano no puede venderse ni en parte ni en su totalidad. Pero un tribunal californiano ante el que se llevó el caso concedió a James la retribución que solicitó. Finalmente, un tribunal de apelación norteamericano llegó a las mismas conclusiones que el Comité francés⁶¹⁰.

⁶⁰⁹ Sustancia que inhibe la reproducción de los virus y que tiene efectos más genéricos, interviniendo en las defensas no específicas de los seres vivos.

⁶¹⁰ Cf. BERNARD, *o.c.*, pp. 86-87. Este caso tiene mucho en común con los intentos más recientes de patentar sustancias procedentes de individuos con características especiales en sus células del sistema inmune que las hacen más resistentes de lo normal a ciertas infecciones; o con las eventuales vacunas que puedan obtenerse a partir de los individuos cuyo sistema inmune produce quimoquinas e interleuquinas capaces de relentizar o impedir la replicación del VIH en cultivos celulares. Cf. *El País*, 7 de diciembre de 1995: 28.

Primero Francia, en 1945, y después otros países, rechazaron la venta de sangre y organizaron un sistema de donaciones, tanto de sangre como de órganos. El sistema de donación de órganos, basado en la gratuidad, la generosidad y la solidaridad, funciona satisfactoriamente desde hace tiempo en España, Francia y otros muchos países, aunque con excepciones tan desgraciadas como la transmisión por la sangre empleada en transfusiones de enfermedades tan graves como la hepatitis y el sida.

• **Caso B:** Un niño leucémico necesita urgentemente un trasplante de médula, como única solución para salvar su vida. El director del hospital advierte a los médicos que su presupuesto global se ha agotado y que el trasplante de médula no podrá realizarse hasta el próximo año, demasiado tarde. Sólo la enérgica intervención del alcalde de la ciudad consiguió recaudar el dinero necesario. El trasplante se llevó a cabo y el niño se salvó⁶¹¹.

• **Caso C:** En algunos países la venta de sangre está autorizada. Con frecuencia, los titulares de falsos documentos de identidad venden su sangre y acuden con excesiva regularidad a unas extracciones de sangre debilitada. Son bien conocidos los casos de campesinos africanos que ven a sus hijos morir de hambre y aceptan vender uno de sus riñones si así pueden alimentarlos por algún tiempo. O la venta por adelantado del cuerpo de un hombre para poder garantizarle así, tras su muerte, la dote a su hija, y la pugna de decenas de enfermos y sus familiares por adquirir uno de sus riñones⁶¹².

La donación parece la única solución razonable para evitar esta mezcla de corrupción y miseria, cuyos casos extremos incluyen el asesinato de niños y jóvenes empobrecidos para proporcionar los órganos que necesitan individuos pudientes y sin escrúpulos, en países como Brasil, la India y tantos otros. Entre los comités de bioética existe casi total unanimidad al afirmar que el cuerpo humano no puede ser objeto de comercio ni en su totalidad ni en parte. Por esta, entre otras razones, rechazaron como inaceptable el alquiler de úteros mediante «contrato reproductivo» vinculado a retribución económica. Por razones parecidas se considera inaceptable la «contratación» de personas en situación familiar o personal precaria, con el fin de ensayar en ellos nuevos productos farmacológicos cuyos efectos en humanos se desconocen todavía. Cuando la «retribución» consiste en una reducción de la pena, las objeciones éticas deberían resultar evidentes. Pero, de hecho, las empresas

⁶¹¹ *Ibid.*, pp. 87-88.

⁶¹² *Ibid.*

farmacéuticas consideran a los presos la población ideal para los ensayos con nuevas sustancias de interés farmacológico, previos a su introducción en el mercado⁶¹³.

1.4.4. La generalización del beneficio: Pocas esferas, ni siquiera el cuerpo humano, se sustraen hoy a la invasión del beneficio. En los países de economía liberal y capitalista, el beneficio es algo casi sagrado, prácticamente el único motor de las empresas y de su expansión. La cuestión es si éste debe ser también el móvil prioritario de las industrias dedicadas a la salud del ser humano, al tratamiento de las enfermedades y de sus consecuencias. Los sistemas de protección social han limitado, mediante un reparto solidario, las cargas económicas que pesan sobre los enfermos y sus familias, pero no las han suprimido. Recibir una buena «atención» [no «mera formalidad»] sanitaria sigue siendo caro para la mayoría de las familias. Y empresarios/accionistas que invierten grandes sumas en la industria biomédica esperan sacar de ella el mayor beneficio posible (se da también, pero menos, el caso opuesto: enfermos ricos y modestos accionistas). Algunas de estas empresas son conscientes de su carácter peculiar, y dedican casi la totalidad de sus beneficios a la investigación y a la diversificación de actividades: química, agronomía, empresa, etc. Pero, en muchas ocasiones, son los propios Estados quienes desconciertan al adoptar sus políticas de apoyo a la investigación y sus criterios de selección de proyectos. A bombo y platillo, los políticos liberan fondos en apoyo de la investigación biomédica, sobre todo en períodos preelectorales, que cortan inesperadamente cuando ven la posibilidad de invertir en iniciativas políticamente más rentables. La escasez, la falta de continuidad y de planificación a largo plazo son la causa del retraso crónico de nuestro país en muchos aspectos de la investigación y del descontento entre muchos profesionales altamente cualificados. La bioética entra así en un terreno fronterizo con la política, la economía y la ciencia. La carga restante cae sobre los investigadores.

1.4.5. La responsabilidad del investigador: Con otra simplificación inaceptable, Bernard divide a los investigadores en dos categorías: *i)* los que se ocupan sólo de investigar y creen que las consecuencias y resultados de sus investigaciones sólo son asunto de la sociedad; y *ii)* los infelices y preocupados, sea porque una investigación va demasiado deprisa, sea porque puede originar problemas inéditos o porque están confundidos ante sus propios descubrimientos. Agrupados, llegan hasta auto-imponerse moratorias (Asilomar). Los dos extremos del asunto son una investigación salvaje, que no tiene en cuenta ningún imperativo ético o social, y una investigación obstaculizada, que ve cómo transcurre inútilmente un tiempo derrochado

⁶¹³ Información facilitada por D. Enrique VILLANUEVA, catedrático de Medicina Legal, Universidad de Granada, en el curso *Retos éticos y sociales de las nuevas tecnologías en biomedicina*, Cursos Internacionales de la Universidad de Granada (Centro Mediterráneo), Motril, 18-23 de septiembre de 1995.

en burocracia y sesiones ante rígidos comités de asesoramiento ético/legal.

La implicación de los propios investigadores en la orientación y las consecuencias de su trabajo se puede articular de muy diversas maneras. Una sería la creación de comités de ética dentro de los institutos y centros de investigación; otra, la exigencia de que las investigaciones fronterizas sean conocidas y evaluadas por comités de ética cualificados antes de ser publicadas en revistas científicas; y, la más importante, que los propios investigadores tengan la oportunidad, a lo largo de su período de formación, de reflexionar en profundidad sobre las implicaciones, manipulaciones e instrumentalizaciones de su trabajo, y su responsabilidad o margen de acción para evitarlas.

1.5. Los comités de bioética y sus atribuciones: Parece que todas las experiencias en diferentes países apuntan a la conveniencia de dotar a estos comités de un carácter exclusivamente consultivo. Su poder no debe ser jurídico ni político; su poder es ético, vinculado a la autoridad moral y rigor científico de sus opiniones⁶¹⁴. Su estilo de trabajo debe ser pragmático. No debaten cuestiones especulativas, sino problemas concretos, y no pueden ocupar todo su tiempo en meditar la «pregnancia» científica y filosófica de sus asuntos. Su naturaleza pragmática (no pragmatista) les exige aplicar los principios básicos de la bioética (respeto a la persona, fomento del conocimiento, rechazo del afán de lucro y responsabilidad de los investigadores) con el objetivo de alcanzar una solución no meramente estratégica o de compromiso ante situaciones conflictivas.

Su composición debería ser un reflejo de la diversidad ideológica y social existente, evitando en lo posible la instrumentalización política o institucional de los nombramientos. El criterio decisivo debería ser la solvencia técnica y profesional de sus miembros.

Su vigencia será, probablemente, limitada. Pueden prestar servicios valiosos durante un tiempo, pero el ideal sería que los diversos colectivos profesionales fuesen capaces de comportarse con arreglo a las orientaciones éticas que un hipotético comité podría ofrecer. Ante problemas nuevos o de especial complejidad, podrían crearse comités *ad hoc* para resolverlo. Pero, repito, el ideal sería que tanto los profesionales como los ciudadanos, por su grado de formación y conocimientos básicos, desplazaran progresivamente el papel de los comités.

⁶¹⁴ Cf. BERNARD, o.c., p. 106.

1.6. La enseñanza de la bioética

1.6.1. Orientación tecnológica y cientificista de la última reforma educativa: Pocos ignoran la orientación tecnológica y cientificista que la enseñanza básica y media ha recibido en nuestro país tras la última reforma, en detrimento de las humanidades y otras disciplinas (ética, filosofía, historia) cuyos contenidos proporcionaban, tradicionalmente, un sentido más crítico de la realidad socio-cultural y de la actividad científica. En concreto, la enseñanza de la ética ha quedado reducida a una serie de contenidos «transversales» (la mejor manera de excluirla en la práctica) y al ridículo espacio que le queda como optativa alternativa a la religión. Una vez más, se implanta una reforma educativa con malformaciones congénitas (desde arriba, sin medios, sin apoyo mayoritario y explícito del profesorado, con burocracia espectacular) que deja fuera de programa el estudio de problemas cada vez más frecuentes en las sociedades modernas: los derechos y obligaciones tanto del personal sanitario como de enfermos y pacientes en la atención sanitaria, conflictos más frecuentes, desafíos y expectativas planteadas por las nuevas técnicas de reproducción asistida, las inquietudes suscitadas por las posibles aplicaciones a humanos de las técnicas de ingeniería genética, etc. En Francia, sin embargo, se está estudiando (y realizando experiencias piloto) la introducción de la enseñanza temprana de la bioética, sobre todo en los últimos años del ciclo medio (equivalente al Bachillerato español)⁶¹⁵. Los encargados son profesores de filosofía y de biología, en estrecha cooperación con profesores de historia. No se trata de enseñar una bioética «de Estado», sino de exponer con suficiente objetividad los datos biológicos, de explicar las posibilidades técnicas abiertas, los problemas éticos suscitados en el pasado/en el presente y las distintas posiciones morales ante ellos, evitando adherirse a las directrices de cualquier familia espiritual⁶¹⁶.

1.6.2. Despreocupación en el ámbito universitario: El exceso de información y especialización han obligado a reducir al mínimo los contenidos de cada carrera, excluyendo del plan de estudios, en la práctica, la enseñanza de la bioética en las especialidades biosanitarias o reduciéndola a una optativa de tercer ciclo. En medicina, por ejemplo, es inexplicable cómo la bioética no figura como asignatura de peso en los planes de estudio (lo mismo que la genética molecular). Muchos consideran esta ausencia un síntoma evidente de la deshumanización y desfase producidos tanto en la práctica como en la enseñanza de la medicina.

⁶¹⁵ *Ibid.*, pp. 107-108.

⁶¹⁶ En el *Apéndice* incluyo algunas reflexiones más sistemáticas relacionadas con la enseñanza de la bioética en la enseñanza secundaria y el bachillerato, con algunos datos recientes sobre la desinformación y desconocimiento de nociones elementales tanto en los niveles de 3º de BUP y COU como en los dos primeros ciclos de la enseñanza universitaria.

Asimismo, sorprende todavía cómo ni en filosofía ni en derecho existe la posibilidad de especializarse en este campo, pues no se ha previsto un plan de estudios interdisciplinar e interdepartamental, capaz de ofrecer una sólida formación científica, técnica, filosófica y legal a quienes deseen orientar sus investigaciones posteriores en esta línea. La cuestión es más grave si tenemos en cuenta que el número de publicaciones relacionadas con este ámbito de problemas crece de manera espectacular, en comparación con las publicaciones sobre contenidos tradicionales de cada especialidad. Esta carencia de ofertas en las diversas especialidades universitarias más directamente relacionadas con la biomedicina, así como en las carreras de filosofía y derecho, es sencillamente absurda e inexplicable. El mantenimiento de esta situación deberá achacarse a la desidia y despiste descomunal de los directores de departamentos implicados y, sobre todo, a la estrechez de miras de rectores y presidentes de consejos sociales universitarios. Como ya ha sucedido en otras ocasiones, serán científicos y personas profesionalmente muy alejadas de las humanidades quienes, con toda probabilidad, emprendan las primeras iniciativas prácticas para remediar esta situación. Mientras, los estudiantes de tercer ciclo de filosofía seguirán dedicando varios créditos de su programa de doctorado a entender la diferencia entre «explicar» y «comprender».

1.6.3. Indicios de un cambio de situación: Puede que durante un tiempo la bioética haya tenido poca aceptación, asociada con frecuencia a censuras y dilaciones injustificables. Pero hace años que destacados investigadores en múltiples campos vienen tomando conciencia de la gravedad de los problemas suscitados por las nuevas posibilidades técnicas y de su responsabilidad en la canalización de sus consecuencias. El principal objetivo debería ser la divulgación de una información rigurosa en constante actualización.

Además, las grandes instituciones de investigación, especialmente las sostenidas con fondos públicos, deberían emplear un porcentaje digno de sus recursos en evaluar las posibles repercusiones de la investigación y facilitar una opinión pública bien informada, crítica y consciente del destino dado a sus impuestos. La creación de comités de ética plurales en estas instituciones, con carácter consultivo y divulgativo, sería otra iniciativa saludable. Las observaciones, críticas y consejos de comités formados por profesionales de prestigio ejercen una función pedagógica y formativa de enorme valor. Estos comités suministran a los investigadores datos e informes de gran utilidad en relación con la evolución del debate bioético sobre sus experimentos, las diferentes perspectivas en conflicto y los consensos o soluciones alcanzados.

La celebración periódica de jornadas abiertas sobre bioética, sea por iniciativa de universidades o de otros organismos públicos, constituye otra vía interesante para el intercambio y la divulgación de opiniones. Permiten a los comités de bioética confrontar sus propuestas con la realidad social y hacen posible la actualización y

reciclaje continuo de los profesionales en este tipo de cuestiones (médicos, biólogos, enfermeras, magistrados, profesores de ética, etc.).

Los medios de comunicación parecen más propensos a divulgar de forma sensacionalista cualquier nuevo experimento y a fantasear con las posibilidades abiertas que a ofrecer una evaluación rigurosa y ajustada de su significado e implicaciones. Noëlle Lenoir tiene toda la razón cuando afirma:

«Simplificar los datos complejos sin alterar su sentido, explicar los problemas a públicos de niveles culturales muy diferentes no es una tarea fácil. Pero tampoco imposible. El derecho de fiscalización de la sociedad sobre las repercusiones de la ciencia es una de las obligaciones de la democracia. Sólo los científicos y los ciudadanos frente a frente pueden ejercerlo. [...] La información televisiva todavía sufre ciertas carencias: emisiones programadas muy avanzada la noche, poco índice de audiencia. La televisión francesa debería tomar ejemplo de la BBC inglesa o de la televisión canadiense, que han sabido conjugar la calidad de las emisiones con la audiencia popular. Es necesario que también la ciencia entre en estas emisiones de política general, que deben incluir en su campo de observación temas de la sociedad.»⁶¹⁷

1.7. La bioética como mero cálculo para elección de las alternativas más eficaces: Las discusiones sobre los aspectos éticos de las TG somática y en línea germinal dejan la impresión de que la bioética en estos casos se reduce, de hecho, a ser mero cálculo de posibilidades técnicas y que depende más bien de los criterios técnicos y científicos sobre la eficacia de las técnicas utilizadas que de otras cuestiones más estrictamente «filosóficas». Generalmente, las aplicaciones de la ingeniería genética a humanos que se rechazan por razones éticas se basan en criterios de prudencia técnica: los métodos más eficaces de TG en ratones, la recombinación homóloga, no se pueden aplicar a humanos porque alteran sus células de la línea germinal con consecuencias imprevisibles sobre el organismo y su descendencia. Muchos de los ratones y animales transgénicos han manifestado alteraciones graves en su metabolismo y comportamiento⁶¹⁸.

• **Evaluación de las transferencias génicas en humanos:** Las recomendaciones de los diferentes informes nacionales sobre las posibles aplicaciones de la TG a humanos⁶¹⁹ responden a una lógica de «cálculo técnico de viabilidad», más

⁶¹⁷ *Ibid.*, p. 111.

⁶¹⁸ Cf. Tom WILKIE, *El conocimiento peligroso. El Proyecto Genoma Humano y sus implicaciones*. Debate, Madrid, 1994: cap. 6.

⁶¹⁹ *Ibid.*, pp. 171-172.

que a consideraciones de alarma social ante el asunto. La técnica es ya habitual en muchos laboratorios, y numerosas ovejas y vacas «transgénicas» pastan apaciblemente en granjas anexas a los institutos de investigación de muchos países. El modo más directo de introducir «genes ajenos» en los ratones de laboratorio es la inyección directa en el óvulo recién fecundado: con una aguja microscópica, se inyecta la solución del ADN que se desea añadir. Después de la microinyección, se puede transferir el embrión al útero de una madre incubadora. Sin embargo, este procedimiento puede dañar el cigoto, y el resultado es que sólo se desarrolla una pequeña fracción de los embriones inyectados. Además, las inyecciones no siempre «prenden»: sólo en unos pocos embriones el gen inyectado se integra adecuadamente en el ADN del ratón⁶²⁰.

Otro criterio para justificar la inaceptabilidad ética de la TG en línea germinal en humanos tiene que ver con una importante limitación técnica de la TG tal como se aplica con los métodos disponibles: a veces la integración sólo se produce después de que el genoma del ratón se ha replicado varias veces, con lo que el ADN adicional sólo aparece en algunas de las células del ratón adulto. Hay que tener en cuenta que muchas de las dificultades mencionadas al hablar de la TG en las células somáticas) sobre todo, las referentes al control del punto de integración) se presentan también en la TG en la línea germinal. Estas limitaciones llevan a rechazar muchos embriones de ratón porque no han expresado correctamente los genes introducidos. Con embriones humanos, se plantearía el problema de desechar embriones que seguramente serían viables y sanos, pero que no han expresado los genes extraños introducidos. Las deficiencias de los métodos de introducción se traducen, como vimos en el cap. 4, en posibles integraciones del ADN extraño en lugares inadecuados del genoma del embrión, con efectos imprevisibles sobre el individuo adulto (en metabolismo, conducta, desarrollo, enfermedades, etc.).

«Lo asombroso no es que existan tantas dificultades e incertidumbres en torno a la microinyección de ADN ajeno en óvulos fecundados de ratón, sino que el procedimiento llegue a funcionar en ocasiones. No obstante, está claro que con animales de laboratorio se puede aceptar un alto porcentaje de fracasos, pero nadie está dispuesto a aceptar fallos cuando la TG se aplica a un óvulo humano. Por sí solas, estas consideraciones técnicas hacen que el procedimiento quede descartado [en humanos] para muchos años.»⁶²¹

Incluso la aceptabilidad de la TG en línea germinal, por escasos que sean sus defensores, se basa en razones de índole técnica y hasta cierto punto utilitarista. Así se deduce, al menos, de lo dicho por la baronesa británica Mary Warnock (autora del famoso *Informe Warnock* sobre reproducción asistida):

⁶²⁰ *Ibid.*, p. 173.

⁶²¹ *Ibid.*

«Si resultara posible)y parece que así será) erradicar para siempre las enfermedades del sistema inmunitario, y en particular el SIDA, mediante terapia en la línea germinal, las ventajas inmediatas parecerían lo suficientemente grandes como para contrarrestar el argumento basado en la ignorancia (por muy intenso que sea el sentimiento). No me gustaría descartar para siempre la legitimidad de la manipulación genética de la línea germinal en la fase embrionaria.»⁶²²

La conclusión de Wilkie refleja perfectamente esta sumisión de la reflexión bioética al mero cálculo de alternativas técnicamente razonables:

«Si la tecnología lograra superar los obstáculos descritos en este capítulo, y se pudiera aplicar la TG para remediar estas enfermedades, no cabe duda de que serían tan dignas de atención como una enfermedad infecciosa que, simplemente, ha generado titulares de pánico en los periódicos de los países industrializados.»⁶²³

No obstante, sostengo que la reflexión en bioética, como veremos más adelante, puede ofrecer aportaciones más interesantes que las derivadas de un mero cálculo de la viabilidad técnica de procedimientos, aunque deba tener en cuenta este aspecto.

1.8. La instrumentalización legitimadora de la bioética: A raíz de la recepción del PGH en Alemania, deberíamos tener en cuenta hasta qué punto la bioética institucionalizada nace «domesticada», como una especie de reflexión «bisagra» para abrir la puerta a la irrupción social masiva de nuevas tecnologías o como una pulidora de «aristas» (sociales, políticas, ambientales), como un trámite de maquillaje instrumentalizado sutilmente por laboratorios, industrias, gobiernos e instituciones que, de todos modos, antes o después, llevarán adelante sus investigaciones.

• **Caso A:** *La recepción del PGH en Alemania:* Con el antecedente histórico nazi y ante la presión de fuertes grupos llamados «alternativos», la política científica alemana ha considerado importante llegar a acuerdos públicos respecto a las implicaciones jurídicas y éticas que suscita la aplicación de la tecnología genética a humanos. Para ello, distintas comisiones nacionales han elaborado diferentes informes donde, además de reconocer las ventajas que presenta el análisis del genoma, se establecen directrices generales que rechazan una medicina predictiva con fines eugenésicos y favorecen la vigilancia específica en áreas concretas de uso y abuso como son el

⁶²² Artículo publicado en *Science and Public Affaires*, Spring 1992 [Cit. por WILKIE, o.c., p. 174].

⁶²³ Cf. WILKIE, o.c., *ibid.*

diagnóstico prenatal, la prueba diagnóstica ligada al empleo y a casos civiles y penales, protección de datos e intimidad.

El debate comenzó planteándose desde la peor hipótesis imaginable, generando una gran preocupación social por los desafíos éticos y los riesgos ambientales derivados de las nuevas investigaciones en genética humana. Incluso el empleo de los términos «gen» y «repro», para designar a la medicina reproductiva, tropiezan con una sensibilidad muy acusada y producen hiperirritabilidad en algunos sectores de la sociedad y de los medios de comunicación. En un clima básico de fobia hacia las nuevas formas de alta tecnología, han surgido temores respecto a una posible discriminación futura de los minusválidos y retrasados, posibles discriminaciones en la obtención de puestos de trabajo, recepción de asistencia sanitaria y cobertura social mediante seguros. Asimismo, se teme un aumento de los abortos selectivos, como consecuencia de más y mejores métodos predictivos prenatales.

La política de Los Verdes se ha desmarcado de las orientaciones aprobadas por las comisiones científicas, partidos políticos y comités de ética. Los Verdes luchan

«contra las concepciones de la biología y de la medicina aplicadas a la ingeniería genética para tratar simplemente de resolver los problemas sociales y de medio ambiente. Las técnicas de ingeniería genética son el producto de una relación con la naturaleza basada en la explotación y en el dominio más que en el propósito de conservarla. Esto rige no sólo para la investigación aplicada, sino también para la investigación básica. Con la aparición de la ingeniería genética, ambas se guían cada vez más por los objetivos de acelerar la utilización industrial de la naturaleza... *solicitamos que cesen inmediatamente todas las investigaciones de ingeniería genética y todas las aplicaciones derivadas de sus formas de producción*»⁶²⁴.

La plataforma alternativa, integrada por varios colectivos radicales de ideología anticapitalista, impidió la celebración de varios encuentros importantes sobre bioética en Alemania (1989-1990), entre ellos la intervención de Peter Singer, un experto en bioética australiano de gran prestigio, invitado en 1989 a participar en diversas conferencias por todo el país. Los estudiantes argumentaban que el objetivo de todas estas reuniones y conferencias era desarrollar una estrategia de aceptación de la manipulación indiscriminada del genoma humano, con fines eugenésicos y discriminatorios en la obtención de puestos de trabajo. Daban por supuesto que toda discusión sobre genética era necesariamente una discusión sobre eugenesia, para justificarla o fomentarla. Asociaban toda la reflexión bioética con una estrategia legitimadora de las nuevas tecnologías genéticas al servicio de los intereses políticos del Estado. Su

⁶²⁴ DIE GRÜNEN, *Declaración pública sobre tecnología genética y sobre las aplicaciones humanas de la ingeniería genética y reproductiva, adoptada por la VIII Asamblea Nacional, 15-16 de febrero de 1986: 2.*

negativa al diálogo se basaba en la desconfianza hacia «el orden establecido en bloque», en la sospecha contra un presunto «consorcio de intereses organizados». Consideraban las posiciones asumidas por los ponentes y participantes en las conferencias sobre bioética un producto de los intereses de clase sin excepción.

Un folleto divulgativo de la plataforma alternativa definía a la bioética como una «ética de tecnócratas», una nueva forma de «ética servil», para «promover la aceptación de tecnologías de gran riesgo y el desarrollo de una política sanitaria capaz de aceptar la muerte de las personas si los cálculos de costes y beneficios así lo exigen»⁶²⁵. El caso alemán ilustra perfectamente las distorsiones y manipulaciones a que puede estar sometida la reflexión ética y la percepción social de su función, en una sociedad cada vez más dependiente de la tecnología pero fundamentada en la comunicación, el pluralismo y el diálogo, no en el rechazo dogmático de la investigación en un campo determinado.

• **Caso B:** *La bioética como tranquilizante social*. El Comité Económico y Social del Parlamento de la Comunidad Europea publicó en junio de 1994 su segundo *Libro Blanco sobre "Biotecnología, crecimiento, competitividad y empleo. Preparando la próxima etapa"*.⁶²⁶ El Comité muestra una firme determinación para hacer lo que esté en su mano con tal de garantizar las condiciones adecuadas para la competitividad global en la industria comunitaria. Sus prioridades son (por este orden):

1ª. Un incremento sustancial de la investigación en Ciencias y Tecnologías de la Vida, bajo el IV programa marco de I+D.

2ª. Establecer orientaciones y directivas que contribuyan a mejorar la competitividad industrial, aunque garantizando la protección del medio ambiente y la salud humana.

3ª. Contribuir a la comprensión de las resistencias y rechazo por parte del público de esta tecnología, así como a despertar una mayor conciencia sobre el asunto.

4ª. Conseguir asesoramiento equilibrado e imparcial de los problemas éticos suscitados por la moderna biotecnología⁶²⁷.

El móvil fundamental de esta iniciativa tiene que ver con las más de 400 empresas de biotecnología que han aparecido en la UE, muchas de ellas alrededor de centros académicos de investigación. Se trata ahora de combinar esta infraestructura en ciencia básica y un elevado número de técnicos y profesionales altamente

⁶²⁵ Cf. H.M. SASS, «Un punto de vista alemán», FUNDACIÓN BBV (ed.), *El Proyecto Genoma Humano: Ética*. Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 71-83 [p. 78].

⁶²⁶ EUROPEAN COMMISSION, «Biotechnology and the Whyte Paper on Growth, Competitiveness and Employment) Preparing the next Stage», *European Biotechnology Information Service (EBIS)*, 4, June 1994: 2.

⁶²⁷ Cf. Maurice LEX, «Promoting the competitiveness of biotechnology in Europe», *Trends in Biotechnology*, vol 13, 1995: 39-41.

cualificados con una industria deseosa de invertir y crear riqueza, a ser posible formando parte de los consorcios industriales especialmente constituidos para llevar a cabo estos magniproyectos. La financiación se ha incrementado sustancialmente respecto a programas anteriores (de 831 millones de ecus para el período 1990-1994 a 1.572 millones para 1994-1998). La investigación se centrará en cuatro grandes áreas:

i) El concepto de «factoría celular», para desarrollar nuevos bioprocesos industriales.

ii) Análisis y secuenciación de genomas modelo.

iii) Biología celular y molecular de plantas y animales.

iv) Comunicación celular en neurociencias.

Existe, además, un programa «horizontal» que estudiará los aspectos éticos, sociales y legales de la biotecnología en la sociedad, a los que se dedicarán entre un 5% y un 7% del presupuesto. Se espera que estos estudios contribuyan a «no restringir indebidamente» la I+D académica e industrial en este campo, mientras no sea una amenaza para la salud. La UE tiene conciencia del problema de aceptabilidad social de las biotecnologías y de los productos derivados (sobre todo esto último).

Los industriales (en Alemania, por ejemplo) ven el riesgo de una disminución drástica de la mano de obra cualificada por la negativa de muchos estudiantes a cursar programas o masters en biotecnología. Contemplan con preocupación las protestas juveniles ante la construcción de nuevas plantas de procesos biotecnológicos y la posibilidad de verse obligados a ubicar sus factorías fuera de la UE. El problema se agrava porque la iniciativa en este tipo de protestas las suelen tener grupos que se han ganado un merecido respeto del público por su actitud antinuclear y anticontaminante.

Queda la impresión de que la UE es consciente del impacto ético y social, pero sobre todo económico e industrial, que tiene el desarrollo de la investigación biotecnológica. No obstante, resulta difícil eliminar la ambigüedad existente en su programa horizontal para abordar estos problemas: colectivos radicales seguirán pensando que la UE fomenta la bioética como mecanismo atenuador de la protesta social, aunque la intención de fondo sea desterrar los temores infundados e irracionales ante este tipo de actividad. El peso de la industria es fuerte, pero también la UE dio un paso importante constituyendo en marzo de 1992 un Comité Consultivo al más alto nivel, cuya presidenta es Mme. Noëlle Lenoir, inspiradora de las leyes francesas sobre bioética y miembro del Comité Internacional de Bioética de la UNESCO⁶²⁸.

En definitiva, la institucionalización de la reflexión sobre bioética difícilmente puede escapar a la sospecha de instrumentalización al servicio de los intereses económicos de los Estados y de la industria, a menudo totalmente opuestos a los de

⁶²⁸ *Ibid.*, p. 40-41.

las asociaciones y colectivos sociales. Pero no sería justo descartar el carácter crítico y desenmascarador de esta reflexión cuando es realizada por expertos capaces de mantener su independencia y de tener acceso a foros de debate y discusión donde puedan estar representadas las principales tendencias sociales. Al margen de posibles condicionamientos políticos, las legislaciones europeas otorgan a los comités de bioética un poder nada despreciable. En Estados Unidos, por ejemplo, los comités de ética encargados de revisar los diversos protocolos de investigación experimental de alto riesgo han sabido ganarse el respeto de los científicos y de la sociedad por la seriedad y el rigor de sus decisiones, llegando a imponer graves sanciones a los responsables de prácticas éticas y científicamente dudosas o inaceptables.

1.9. Ampliación de la definición «convencional» de bioética: Cualquier definición de bioética seguramente dejará insatisfecho a todo el que conozca un poco del asunto. Podemos comenzar por la definición tradicional de V.R. Potter que recoge Juan Ramón Lacadena:

«La creciente importancia de los problemas planteados por los nuevos avances en biogenética y técnicas de reproducción ha dado origen a una nueva disciplina que intenta abordarlos en toda su complejidad con la pretensión de ofrecer, al mismo tiempo, unos criterios éticos que sirvan de orientación, guía y límite, si llega el caso, a la investigación científica y tecnológica en este terreno. Es lo que, en términos generales, se ha llamado bioética: *sería la ciencia de la supervivencia, el conocimiento de cómo usar el conocimiento para la supervivencia del hombre y la mejora de la calidad de vida*. La Bioética intentaría relacionar nuestra naturaleza biológica y el conocimiento realista del mundo biológico con la formulación de políticas encaminadas a promover el bien social. Puede referirse directamente al hombre mismo, considerado como individuo, como población o como especie, o indirectamente cuando el problema biológico afecta a su entorno ecológico.»⁶²⁹

Se trata de una definición pensada muy concretamente para las áreas de la biomedicina más afectadas por el impacto de las nuevas tecnologías (manipulación genética y reproducción asistida, exactamente). Pero la bioética hoy tiene un horizonte muy amplio, más allá de los problemas tradicionales planteados por la atención sanitaria y la práctica clínica. Incluye un amplio conjunto de temas y cuestiones planteadas por el desarrollo de la biología molecular, la industria biotecnológica y sus múltiples aplicaciones experimentales. Su utilidad consiste en: *i*) Proporcionar criterios

⁶²⁹ Cf. J.R. LACADENA, «Manipulación genética», en AA.VV., *Fundamentación de la bioética y manipulación genética*. UPCO, Madrid 1988: 136. [cit. de V.R. POTTER, *Bioethics. Bridge to the future*, New Jersey, 1971.]

sobre la «forma» y procedimientos aceptables de decisión; *ii*) Se realiza en ámbitos de discusión multidisciplinarios, con lo que esto supone de riqueza y fiabilidad en los acuerdos; *iii*) Exige la competencia y experiencia de un amplio conjunto de sectores profesionales, culturales y sociales implicados; *iv*) Procede por aclaración de problemas desde visiones parciales y diferentes; *v*) Pretende llegar a conclusiones «operativas» razonadas y justificadas, eventualmente universalizables⁶³⁰.

Su núcleo lo constituyen las aportaciones multidisciplinarias de las áreas implicadas en su reflexión, con un papel muy destacado de la crítica filosófica y, en mi opinión, de sus herramientas epistemológicas, en orden a erradicar las distorsiones provocadas por el empleo inadecuado de algunos modelos en las teorías científicas, el exceso de retórica y la ingenuidad de algunas propuestas de futuro. Sus medios son el debate, la enseñanza y la reflexión crítica interdisciplinar a diversos niveles: técnico, divulgativo y popular. Y sus enemigos: la instrumentalización política; una excesiva dependencia de instituciones económicas, políticas o sociales; la marginación en los planes de estudio (enseñanzas medias-universidad) y la concesión de poder legal y coactivo a sus propuestas.

A partir de estas precisiones elementales sobre la reflexión en bioética y de un concepto amplio de bioética como reflexión interdisciplinar de fuerte componente crítico y filosófico, intento mostrar la importancia de una aproximación epistemológica, en este caso a los objetivos del PGH y sus fundamentos científicos, como elemento clarificador imprescindible previo a cualquier evaluación de sus múltiples aspectos (científicos, éticos, sociales y legales). Como es obvio, esa tarea se vería simplificada tras una aproximación similar a los precedentes de este debate, en concreto a los supuestos de las teorías eugenésicas y de los enfoques hereditaristas de la inteligencia.

⁶³⁰ La bioética no garantiza el acuerdo técnico y moral definitivo sobre problemas complejos, ni la coordinación satisfactoria de todos los intereses en juego o el consenso duradero entre perspectivas éticas diferentes. Incluye un componente provisional que hace posible su flexibilidad y adaptación a nuevas situaciones, pero que le obliga a ir un poco a tientas en la búsqueda de cauces adecuados para abordar los nuevos problemas de la biomedicina.

2. CRÍTICA DE LOS SUPUESTOS CIENTÍFICOS Y METODOLÓGICOS DE LAS TEORÍAS EUGENÉSICAS Y DE LOS ENFOQUES HEREDITARISTAS DE LA INTELIGENCIA

Tanto las propuestas eugenésicas como las teorías hereditaristas de la inteligencia comparten el postulado de que nuestros rasgos fenotípicos, incluyendo en ellos la inteligencia y las conductas complejas, están más determinados por factores biológicos hereditarios que por cualesquiera otros (familiares, educativos o personales). Esto explicaría la existencia de tantas bolsas de pobreza, subdesarrollo y marginación social en todos los países industrializados, a pesar de las enormes inversiones en proyectos educativos y medidas asistenciales. Tal como sugieren Murray y Herrnstein en *The Bell Curve*, por muy sofisticadas y costosas que sean las intervenciones ambientales nunca podrán compensar y reparar los efectos penosos de una biología defectuosa. Más aún, el empeño de tantas naciones en mantener y costear indefinidamente tales programas sociales no redundará más que en fomento de la dependencia y pérdida de competitividad.

En la línea de filosofía crítica de la ciencia que Gould, Lewontin y Medawar iniciaron en filosofía de la biología⁶³¹, considero que la mejor crítica *filosófica* contra el determinismo genético y su uso ideológico hunde sus raíces en las aportaciones de la biología molecular y la genética de la conducta. Desde esta perspectiva revisaré los presupuestos ideológicos y pseudo-científicos que subyacen a la teoría hereditarista de la inteligencia (prolongación natural del eugenismo) y al determinismo genético, cuyas tesis comparten las propuestas de tecnología social como la de Murray-Herrnstein. Mi planteamiento de partida es el siguiente: *Toda apelación a causas y factores biológicos para explicar las diferencias entre individuos remite a las aportaciones de la genética como criterio último. Ni la genética clásica ni la molecular pueden explicar las diferencias entre grupos sociales en cuanto a capacidades intelectuales, éxito económico o estatus social alcanzado. Este recurso explicativo a la genética coincide con el tirón inercial de las modas científicas para servir de pretexto a claros intereses ideológicos y antisociales, cuyos presupuestos científicos son contrarios a las aportaciones de la literatura experimental tanto en biología molecular como en genética de la conducta.*

2.1. La Genética de la Conducta: Origen y desarrollo

La genética de la conducta, en sentido amplio, ha sido campo de interés para muchos investigadores desde finales del siglo XIX, cuando Francis Galton comenzó a plantearse (leyendo las teorías de su primo Darwin sobre la evolución) si la herencia

⁶³¹ S.J. GOULD, *Desde Darwin: Reflexiones sobre historia natural*. Hermann Blume, Madrid, 1983; R.C. LEWONTIN, *La diversidad humana*. Labor, Barcelona, 1982; P. MEDAWAR, *Pluto's Republic*. Oxford Univ. Press, Oxford, 1982.

afecta a la conducta humana. Él sugirió algunos de los métodos más utilizados después en genética de la conducta humana (estudios sobre familias, estudios de gemelos y diseños de adopción) y llevó a cabo los primeros estudios sistemáticos con familias que, en su opinión, mostraban cómo ciertos rasgos de comportamiento «se transmiten en familias»⁶³².

En sentido estricto, la genética de la conducta inició sus primeros pasos a raíz de algunos artículos aparecidos en los años 60, basados en estudios de gemelos y de adopción, cuyos autores llamaron la atención sobre la importancia que los factores genéticos podían tener en relación con el cociente de inteligencia [CI]⁶³³ y algunas psicopatologías como la esquizofrenia⁶³⁴. Pero la genética de la conducta comenzó a ser centro de atención de las ciencias sociales y del comportamiento a raíz de la polémica furibunda suscitada en 1969 por un extenso y elaborado artículo de Arthur Jensen, donde sugería que las diferencias en el CI medio entre negros y blancos podían ser debidas, en parte, a diferencias genéticas⁶³⁵. La tormenta de reacciones, acusaciones y descalificaciones que provocó amenazó la propia continuidad de la genética de la conducta como disciplina. Años después, las diferencias raciales dejaron de ser objeto preferente de estudio y la investigación aportó nueva información sobre la influencia de los factores genéticos en las diferencias individuales en cuanto a personalidad, capacidades cognitivas y psicopatología.

Durante los 80, se produjo un giro total: la antipatía hacia la genética de la conducta humana se transformó en aceptación. Una encuesta de 1987 entre unos mil científicos y educadores indicaba que la mayoría había aceptado un papel significativo de la herencia en los niveles de CI, una de las áreas tradicionalmente más controvertidas. El cambio se debió, en parte, a una convergencia amplia de resultados que indicaban una influencia evidente de lo hereditario en la conducta humana⁶³⁶.

Desde finales de los 80 hasta hoy, el caudal de información genética aumenta exponencialmente, gracias al trabajo coordinado de miles de científicos en iniciativas como el Proyecto Genoma Humano y otros muchos proyectos en biomedicina. Se está avanzando significativamente en el conocimiento de las bases moleculares de muchas

⁶³² F. GALTON, «The history of twins as a criterion of the relative powers of nature and nurture». *Journal of the Anthropological Institute* 6, 1875: 391-406; ID., *English men of science: Their nature and nurture*. Macmillan, London, 1874.

⁶³³ El de L. EHRLNMEYER-KIMLING y L.F. JARVIK, «Genetics and Intelligence». *Science* 142, 1963: 1477-1479, por ejemplo.

⁶³⁴ Cf. L.L. HESTON, «Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers». *British Journal of Psychiatry* 112, 1966: 819-825.

⁶³⁵ A.R. JENSEN, «How much can we boost IQ and scholastic achievement?». *Harvard Educational Review* 39, 1969: 1-123.

⁶³⁶ Cf. Robert PLOMIN, *Nature and Nurture. An introduction to Human Behavioral Genetics*. Brooks/Cole Publishing Company, Pacific Grove, California, 1990: 3. Escogí su libro como obra de referencia porque es, sin duda, uno de los autores más influyentes en genética de la conducta y porque sistematiza bien el desarrollo producido en esta disciplina desde sus orígenes hasta comienzos de los 90. Sus conclusiones me parecen más precisas, ajustadas y matizadas de lo habitual en este campo.

enfermedades) SIDA, cáncer, diabetes...) y alteraciones metabólicas, pero no tanto en el conocimiento de los factores genéticos que explican las diferencias individuales de personalidad, capacidades cognitivas y psicopatologías. Los expertos en genética de la conducta reconocen que así están las cosas, seguramente por el papel tan importante que los factores no genéticos) educativos, familiares, ambientales) tienen en este dominio. Robert Plomin, uno de sus representantes más destacados, sugiere además que *la genética de la conducta proporciona la mejor evidencia disponible sobre la importancia del ambiente a la hora de explicar las diferencias individuales*.

Por otra parte, han recibido un fuerte impulso los estudios orientados a evaluar el impacto social de las nuevas biotecnologías, con el fin de evitar los usos discriminatorios, racistas y antisociales que de las teorías genéticas/hereditaristas hicieron las políticas eugenistas en el pasado. Conviene, no obstante, conocer con cierto detalle lo que la genética de la conducta daba de sí.

2.2. En Genética de la Conducta interesan las diferencias entre individuos, no entre grupos

La *genética de la conducta* estudia los factores genéticos y ambientales que originan las diferencias entre individuos. La herencia se refiere a la transmisión de estas diferencias de padres a hijos. Pero la genética de la conducta tiene muy poco que decir sobre las causas de las diferencias entre grupos y carece prácticamente de recursos para explicar, por ejemplo, por qué las niñas tienden normalmente a realizar mejor los tests verbales que los niños o las causas de la diferencia de altura media entre hombres y mujeres. Hay tres razones para esto:

i) Las diferencias entre individuos son sustanciales, mucho mayores que las observables entre grupos. Además, de poco ayuda conocer el nivel medio de capacidad verbal del grupo para averiguar el rendimiento en los tests verbales de un individuo concreto.

ii) Las diferencias entre individuos interesan más porque a menudo los problemas relevantes para una sociedad implican diferencias individuales (por qué unos chicos tienen problemas de aprendizaje que los demás no tienen, por ejemplo).

iii) Las causas de las diferencias individuales no están relacionadas necesariamente con las causas de las diferencias medias entre grupos. Algunas diferencias entre individuos pueden tener una clara influencia genética, mientras otras serían inexplicables sin atribuir un papel importante a la educación y a las condiciones ambientales⁶³⁷.

⁶³⁷ *Ibid.*, pp. 4-6.

Por consiguiente, atribuir a causas genéticas las diferencias en capacidades cognitivas entre grupos supone proyectar sobre la genética de la conducta un enfoque, el grupal, totalmente contrario a sus intereses y metodología, centrados fundamentalmente en el individuo.

2.3. La falsa oposición entre herencia y ambiente, entre genes y libertad humana

El sentido común puede inducir a pensar que ciertas cualidades como la estatura, una constitución atlética, el talento musical, la inteligencia, etc. son en gran parte hereditarias. Pero lo cierto es que, a mediados de los 90, esos rasgos no han sido todavía suficientemente estudiados como para encontrar una respuesta convincente a su carácter hereditario⁶³⁸. Lo que sí sabemos es que ciertas intervenciones educativas, ambientales y sociales son importantes y eficaces para fomentar el desarrollo de estas cualidades, siempre que existan unas aptitudes iniciales mínimas.

Ante la dificultad de observar los caracteres responsables de la transmisión de los rasgos hereditarios, el behaviorismo negó cualquier papel a lo hereditario en la explicación de las diferencias de comportamiento. Centraba su atención en los estímulos ambientales que modifican la conducta, más fácilmente observables. El programa conductista pretendía explicar la conducta de hombres y animales como efecto del entrenamiento (estímulo, respuesta, refuerzo) y algunos condicionamientos básicos que se inician prácticamente con el nacimiento; de ellos hacen depender la configuración de características individuales como el talento, el temperamento, la constitución mental y otras⁶³⁹.

Las explicaciones ambientalistas resultan intuitivamente razonables porque damos por supuesto que el ambiente puede ser modificado, mientras consideramos inalterables el genotipo individual y todo lo hereditario. Sin embargo, creer que nada puede ser hecho para alterar los efectos genéticos denota un gran desconocimiento de cómo funcionan los genes. Los efectos genéticos no restan libertad individual (excepto en el caso de enfermedades genéticas que provocan graves trastornos metabólicos, motores o psíquicos); no determinan la conducta. Las influencias genéticas son precisamente eso: influencias, tendencias, propensiones⁶⁴⁰. La oposición entre influencia genética y libertad es engañosa, porque nada ni nadie es libre al margen de su constitución biológica (material) y la libertad del ser humano, desde una perspectiva individual, se manifiesta siempre dentro del rango de comportamientos que sus

⁶³⁸ *Ibid.*, pp. 8-9.

⁶³⁹ Cf. John B. WATSON, *Behaviorism*. Kegan Paul, Trench, Trubner, London, 1925; B.F. SKINNER, *Ciencia y conducta*. Fontanella, Barcelona, 1963.

⁶⁴⁰ PLOMIN, *ibid.*

características físicas (genéticas, metabólicas, motoras, sensitivas) y mentales (capacidades cognitivas, lingüísticas, memoria, etc.) le permiten.

Por otro lado, el sustrato genético individual no tiene demasiadas competencias para interferir con las creencias, conocimientos y valores que orientan la conducta libre de un individuo. Eibesfeldt precisa el concepto de «innato» (sinónimo hasta no hace mucho de *lo no aprendido*) definiéndolo positivamente como *disposiciones de comportamiento y capacidades de percepción adaptadas filogenéticamente*. Lo innato no son *los modos de comportamiento*, sino *las estructuras orgánicas que les sirven de base* (células nerviosas conectadas a los órganos de los sentidos y a los órganos efectores), desarrolladas durante la embriogénesis con arreglo a las indicaciones químicas de autodiferenciación celular/orgánica suministradas por el ADN. Estas estructuras proporcionan las primeras «conexiones estructurales de acción» o conexiones funcionales básicas, consistentes en unidades elementales de acción: coordinaciones motoras en tierra y agua, reflejo de succión en mamíferos, reflejo de prensión, ciertas reacciones de huida o relajación ante estímulos acústicos, térmicos o visuales; también la asociación de ciertas formas y siluetas con sensaciones de temor, disposiciones para el aprendizaje, patrones de reconocimiento visual, y un largo etcétera. Estas unidades funcionales básicas hacen posible, por diferenciación progresiva, la aparición de acciones, comportamientos y procesos cognitivos de creciente complejidad⁶⁴¹.

Muchos creen que la oposición entre herencia y ambiente es un requisito necesario para que los hereditarios puedan demostrar la importancia de los factores hereditarios y los ambientalistas la importancia del ambiente. Pero lo cierto es que nada podría ser modificado ambientalmente en un individuo nacido «en blanco», sin las conexiones funcionales básicas sugeridas por Eibesfeldt. Una condición necesaria para que las intervenciones ambientales surtan efecto es que los factores hereditarios «hayan hecho bien su trabajo». Y otra condición imprescindible para que las disposiciones hereditarias se manifiesten es que el ambiente contribuya a su desarrollo y diferenciación. Por esta razón, la etología y la genética de la conducta proporcionan elementos no para negar la libertad humana, sino para mostrar el sustrato que la hace posible. En palabras de Eibesfeldt:

«El hombre experimenta subjetivamente la posibilidad de decidirse a hacer unas cosas y omitir otras, es decir, tiene libertad de elegir entre distintas alternativas. Se propone metas, prevé en su imaginación distintas posibilidades de acción y sopesa y elige las estrategias que le parecen adecuadas según las circunstancias. Esta consideración presupone un distanciamiento, incluso cuando la meta deseada es la satisfacción de un impulso. El hombre es capaz

⁶⁴¹ Cf. Irenäus EIBL-EIBESFELDT, *Biología del comportamiento humano. Manual de etología humana*. Alianza Editorial, Madrid, 1993: 33-105. En esta *obra magna* el autor recoge aportaciones críticas a la etología y las investigaciones aparecidas desde que por primera vez expuso estas ideas (con notable precisión) en *El hombre preprogramado* [Alianza Editorial, Madrid, 1977³].

de aplazar la consecución de una meta instintiva e interrumpir los nexos de su esfera de instintos, creando así un campo libre de tensiones que le permite reflexionar y actuar racionalmente. Los animales muestran esta capacidad de forma limitada. (...) En los juegos de los mamíferos advertimos un paso considerable hacia la autonomía de la acción, en la medida en que en ellos se manifiesta por primera vez la capacidad de desacoplar activamente impulsos y acciones.»⁶⁴²

Por consiguiente, libertad significa no ausencia de causa, sino capacidad para el comportamiento autónomo. El desarrollo de la corteza cerebral (corticalización) y la diferenciación de tareas entre los dos hemisferios (lateralización) parecen haber jugado un papel importante en la humanización de la vida impulsiva, haciendo posible el control de la conciencia sobre tendencias desencadenantes instintivas. Estos y otros factores, mediados por el lenguaje y la cultura, han hecho del hombre un ser cultural por naturaleza⁶⁴³, cuyo decurso de acción encuentra más límites en las normas y restricciones culturales que en su propia biología. La genética de la conducta ha intentado precisar el influjo de lo hereditario en el comportamiento, más allá de este nivel instintivo elemental.

2.4. Importancia de los factores genéticos en las diferencias entre individuos: Los investigadores en genética de la conducta entienden que los factores hereditarios intervienen de modo variable pero importante, en muchas conductas complejas, incluyendo capacidades cognitivas, personalidad y psicopatologías. Por ejemplo:

• **Cociente de inteligencia:** Ha sido, con diferencia, el rasgo más estudiado en genética de la conducta. Por inteligencia se entiende aquí aquello que miden los tests (cuestión aparte es si la inteligencia puede ser medida por los tests⁶⁴⁴). El conjunto de los datos obtenidos con diferentes métodos (estudios de adopción, con gemelos idénticos, etc.) apuntan hacia una heredabilidad del CI en torno al 0,50 (50%). Esto significa que las diferencias genéticas entre los individuos darían cuenta aproximadamente de la mitad de las diferencias en la capacidad de los individuos para realizar los tests⁶⁴⁵. El ambiente y los errores de cálculo aportarían la mitad restante.

⁶⁴² *Ibid.*, pp. 106-107.

⁶⁴³ Cf. A. GEHLEN, *Der Mensch, seine Natur und seine Stellung in der Welt*. Athenäum, Berlín/Francfort, 1940.

⁶⁴⁴ Cf. S.J. GOULD, *La falsa medida del hombre*. Antoni Bosch, Barcelona, 1981; R.C. LEWONTIN, «The Irrelevance of Heritability», *Science for the People* 6, 1987: 23-32.

⁶⁴⁵ Cf. PLOMIN, *o.c.*, pp. 68-75.

• **Creatividad:** Definida normalmente como «habilidad para pensar divergentemente, en lugar de adoptar las soluciones clásicas o habituales a un problema», su heredabilidad se estima en torno al 25% como mucho. Pero parece que en este caso la influencia del entorno compartido parece mucho más decisiva que los factores genéticos⁶⁴⁶.

• **Dificultades para la lectura:** Al menos un 25% de los niños tienen dificultades para aprender a leer. En algunos existen causas específicas como retraso mental, daño cerebral, problemas sensoriales y carencias culturales o educativas. Pero otros muchos niños sin estos problemas encuentran también dificultades para leer, y algunos estudios sobre familias han puesto de manifiesto que otros parientes tenían esta discapacidad. Se han propuesto estimas del 30% para la influencia de lo hereditario en este rasgo⁶⁴⁷.

• **Retraso mental:** Hace referencia a una capacidad intelectual por debajo de lo normal, concretamente a CC.II. inferiores a 70. Es grave si el CI no llega a 50, y leve o *familiar* si está entre 50-70. Entre sus causas se incluyen factores genéticos poco frecuentes (anomalías cromosómicas como la trisomía del 21 y desórdenes monogénicos como la fenilcetonuria u otros que originan procesos degenerativos), así como factores ambientales (complicaciones al nacer, enfermedades en la infancia y deficiencias alimentarias). Los hermanos de individuos con retraso mental leve manifiestan, estadísticamente, cierto retraso mental; pero los hermanos de individuos con retraso mental grave suelen dar un CI normal. Esto indica que las causas del retraso mental ligero o leve no son congénitas.

• **Personalidad:** Diferencias entre individuos en cuanto a emocionalidad, niveles de actividad, sociabilidad y otros muchos rasgos han sido también objeto de estudio. Las conclusiones más importantes de un amplio estudio indican que casi todas las destrezas cognitivas muestran una influencia genética apreciable y que la influencia del entorno, después de la infancia, es ante todo de la variedad no compartida (las experiencias de los individuos en la interacción con el ambiente no coinciden). Los estudios sugieren una heredabilidad del 40% para la emocionalidad y del 25% para los niveles de actividad y la sociabilidad⁶⁴⁸.

⁶⁴⁶ S. CANTER, «Personality traits in twins», en G. CLARIDGE, S. CANTER and W.I HUME (eds.), *Personality differences and biological variations*. Pergamon Press, New York, 1973.

⁶⁴⁷ Para la capacidad de deletrear se propuso el efecto de un solo gen (SMITH, KIMBERLING, PENNINGTON y LUBS, «Specific reading disability: Identification of an inherited form through linkage analysis», *Science* 219, 1983: 1345-1347); pero investigaciones posteriores no han confirmado la asociación (KIMBERLING, FAIN, ING *et al.*, «Linkage analysis of reading disability with chromosome 15», *Behavior Genetics* 15, 1985: 597-598).

⁶⁴⁸ Cf. J.C. LOEHLIN and R.C. NICHOLS, *Heredity, environment, and personality*. Austin, Univ. of Texas Press, 1976.

• **Extroversión y neurosis:** Son considerados dos rasgos importantísimos de la personalidad. La extroversión incluye dimensiones como la sociabilidad, impulsividad y animosidad. La neurosis incluye melancolía (cambios bruscos de humor), ansiedad e irritabilidad. Es una dimensión amplia de la estabilidad e inestabilidad personal, no exactamente de tendencias neuróticas. Estudios sobre unos 25.000 pares de gemelos les atribuyen una heredabilidad media de 0,50⁶⁴⁹.

• **Otros rasgos de la personalidad:** En menor medida (1 ó 2 estudios por rasgo) se dispone de datos sobre la heredabilidad de la rebeldía, la empatía, la desconfianza, la anomía y la búsqueda de sensaciones (*sic*). Todos muestran alguna influencia genética y a menudo indicios de varianza genética no aditiva. Se han establecido también correlaciones sobre la heredabilidad de rasgos aún más sorprendentes: sentido del bienestar (0,48); capacidad de liderazgo o de acaparar la atención social (0,56); capacidad de trabajo (0,36); intimidación/retraimiento social (0,29); conductas neuróticas como reacción al stress (0,61); alienación (0,48); conducta agresiva (0,46); prudencia, entendida como actitud de precaución ante los riesgos (0,49); tradicionalismo, entendido como aceptación de las reglas y respeto a la autoridad (0,53); imaginación (0,61). En conjunto, darían una heredabilidad media de 0,49 (49%)⁶⁵⁰.

• **Psicopatologías:** La **esquizofrenia** ha sido una de las más estudiadas. Se han propuesto correlaciones para la propensión a la esquizofrenia alrededor del 0,85 para gemelos idénticos, 0,50 para gemelos fraternos y del 0,40 para parientes de primer grado. Según esto, la heredabilidad de la propensión a la esquizofrenia sería alta, quizás mayor del 70%⁶⁵¹. De momento, no ha sido confirmada la existencia de un marcador genético relacionado con la esquizofrenia en el cromosoma 5. Para la **depresión** se ha sugerido una heredabilidad parecida.

En resumen, para los investigadores en Genética de la Conducta parece incuestionable la influencia extensa de los factores genéticos en múltiples facetas de la conducta humana, desde el CI hasta las psicopatologías. En opinión de Plomin, «la influencia genética es tan ubicua y generalizada que es preciso un cambio de énfasis: preguntar no por lo que es hereditario, sino por lo que no lo es»⁶⁵². Pero el mismo autor considera estos datos la mejor evidencia disponible de la importancia que tienen los

⁶⁴⁹ Cf. N.D. HENDERSON, «Human behavior genetics», *Annual Review of Psychology* 33, 1982: 403-440. El mismo Henderson señala que estos datos han sido corregidos a la baja (0,30 e incluso menos) por estudios y diseños experimentales posteriores.

⁶⁵⁰ Cf. A. Tellegen *et al.*, «Personality similarity in twins reared apart and together», *Journal of Social and Personality Psychology* 54, 1988: 1031-1039.

⁶⁵¹ Cf. PLOMIN, *o.c.*, pp. 100-103.

⁶⁵² *Ibid.*, p. 112.

factores ambientales en el comportamiento. En este sentido, la genética de la conducta habría hecho importantes aportaciones a nuestra comprensión de lo que recibimos del exterior, no sólo de la naturaleza. Queda, no obstante, una cuestión pendiente: la genética molecular, a pesar de sus avances espectaculares, no ha confirmado estos resultados. Y las razones tienen, seguramente, mucho que ver con la metodología utilizada para su obtención.

2.5. Problemas relacionados con la definición y medición de estos rasgos

1º. *Definición de los rasgos*: Intuitivamente, surgen ciertas sospechas ante la facilidad con que los investigadores en genética de la conducta parecen cuantificar «rasgos» tan complejos como la inteligencia, la imaginación, la depresión, la rebeldía y el conservadurismo, por ejemplo. Estas facetas y manifestaciones de la personalidad pueden servir como etiquetas útiles en la vida cotidiana para «clasificar» provisionalmente a los individuos, pero de ahí a su aceptación como «rasgos» específicos de la personalidad susceptibles de estudio y cuantificación en orden a calcular su heredabilidad, media un gran paso. Esto requeriría un estudio de los tests aplicados para evaluar estas capacidades y diferenciar su presencia en cada individuo. En cualquier caso, la conducta inteligente, estrategias imaginativas/creativas, tradicionalismo, rebeldía, etc., están seguramente mucho más relacionados con el entrenamiento (educación, formación, estímulos ambientales) y las creencias de un individuo que con sus factores genéticos o hereditarios.

2º. *Revisión a la baja*: Resulta significativo que prácticamente todos los datos (correlaciones, varianzas, porcentajes, etc.) sobre la heredabilidad de ciertos rasgos suministrados por los estudios en genética de la conducta han sido revisados a la baja por estudios posteriores y modelos más refinados. Incluso así, los errores en estos cálculos pueden llegar hasta el 20%. López Cerezo y Luján sugieren que los estudios basados en la hipótesis de una alta heredabilidad para cierto rasgo presentaban correlaciones más altas que los estudios sobre el mismo rasgo cuya hipótesis de trabajo otorgaba la misma importancia a los factores ambientales⁶⁵³.

3º. *En relación con el CI*, las estimaciones sobre su heredabilidad en gemelos idénticos van desde 0,30 hasta 0,70. Se desconocen todavía las causas de algunas diferencias en los cálculos, y es en este campo donde mejor se aprecia cómo los estudios antiguos (1965-1980) arrojan unas estimas considerablemente más altas que las ofrecidas por los más recientes. Plomin reconoce que son necesarios todavía muchos refinamientos para conseguir cálculos más precisos de la heredabilidad, que

⁶⁵³ Cf. J.A. LÓPEZ CEREZO y J.L. LUJÁN LÓPEZ, *El artefacto de la inteligencia*. [Una reflexión crítica sobre el determinismo biológico de la inteligencia], Anthropos, Barcelona, 1989: 191-228.

incluyan, por ejemplo, la varianza genética no aditiva, el emparejamiento por afinidades de los padres y la interacción genotipo-ambiente⁶⁵⁴.

4º. *Obtención de datos observacionales*: La gran mayoría de estudios sobre personalidad en genética de la conducta extraen sus datos de las respuestas individuales a ciertos cuestionarios (auto-informe). En numerosos estudios sobre gemelos han sido los padres quienes han realizado la clasificación de la personalidad de sus hijos. Los datos obtenidos con este procedimiento refuerzan las interpretaciones que otorgan una gran importancia a los factores genéticos⁶⁵⁵. Sin embargo, son escasísimos (por su elevado coste) los estudios que aportan datos sobre conductas observadas directamente por los investigadores o mediante cámara de vídeo. Los pocos disponibles indican una influencia genética nula en rasgos como la agresividad y el comportamiento social en presencia de la madre, y muy escasa (no generalizada) en los demás rasgos de la personalidad⁶⁵⁶. Los estudios observacionales, por tanto, muestran la complejidad de la conducta en cuanto objeto de estudio y otorgan un mayor protagonismo a las influencias ambientales en la determinación de la personalidad.

2.6. La relación entre genes y conducta humana desde el punto de vista de la genética molecular

Las aportaciones de la genética de la conducta no deberían ser identificadas con los resultados de la genética molecular. Cuando se desconocen los procesos básicos mediante los cuales los genes ejercen su influencia sobre la conducta, se tiende espontáneamente a creer que los genes influyen *directamente* en nuestro comportamiento, es decir, «codifican conductas». Pero la cosa es algo más compleja. Podríamos diferenciar dos presentaciones del problema: una más simple, de la cual circulan infinidad de versiones «simplistas», y otra más compleja, menos habitual y no siempre tenida en cuenta por quienes hacen una presentación «pedagógica» de la relación entre genes y conducta.

a) Versión simple: Los genes son fragmentos de ADN de longitud variable, formados por sucesiones de cuatro nucleótidos (moléculas de carbono-nitrógeno en forma de anillo) (Adenina, Timina, Guanina, Citosina). La molécula de ADN adopta la

⁶⁵⁴ Cf. PLOMIN, o.c., p. 71.

⁶⁵⁵ Cf. A.H. BUSS and R. PLOMIN, *Temperament: Early developing personality traits*. Erlbaum, Hillsdale, N.J.: 1984.

⁶⁵⁶ H.H. GOLDSMITH and J.J. CAMPOS, «Fundamental issues in the study of early temperament: The Denver Twin Temperament Study», in M.E. LAMB *et al.* (eds.), *Advances in developmental Psychology*. Erlbaum, Hillsdale, N.J., 1986; R.S. WILSON and A.P. MATHENY, «Behavior-genetics research in infant temperament: The Louisville Twin Study», in R. PLOMIN and J. DUNN, *The study of temperament: Changes, continuities and challenges*. Erlbaum, Hillsdale, 1986.

forma de una cadena doble en espiral, con sus bases emparejadas siempre del mismo modo: A-T, G-C. A lo largo de toda la molécula existen múltiples plegamientos, y todo el material genético (unos 3.000 millones de pares de bases en humanos) se encuentra en el interior del núcleo celular, agrupado en cromosomas. Llamamos genes a los fragmentos «activos» de todo ese material, con alguna función concreta. Pero la mayor parte del material genético no desempeña función aparente alguna.

Los genes intervienen *directamente* en la producción de proteínas, cadenas de entre 50 y 2.000 aminoácidos, codificados estos por combinaciones de tres bases nucleotídicas (codones o tripletes). Las proteínas son imprescindibles para la formación de la estructura celular o del tejido conectivo entre células y músculos, la producción de neurotransmisores, péptidos, hormonas, etc. Algunas proteínas especializadas (enzimas) determinan las reacciones químicas que tendrán lugar en una célula particular (una sola célula puede contener más de 2.000 proteínas diferentes). Los dedicados a la producción de proteínas son genes «estructurales»; abarcan sólo una pequeña porción del ADN. Gran parte de la información genética («leída» en el interior del núcleo celular y *transcrita* al citoplasma celular para que sea «interpretada») son secuencias de aminoácidos que *regulan* la transcripción de otros fragmentos de ADN. Si la función principal del ADN es codificar y regular la producción de proteínas, podríamos pensar que las diferencias en el ADN de los individuos (las diferentes sucesiones de nucleótidos) se traducen en diferencias proteínicas («de constitución», actividad hormonal, número de neurotransmisores, etc.), algunas de las cuales podrían contribuir a diferencias de comportamiento entre los individuos. Pero el ADN tiene más funciones.

La segunda función del ADN es igualmente importante para la genética de la conducta. El ADN debe copiarse a sí mismo (mediante la intervención de ciertas enzimas) con total fidelidad, incluyendo su reproducción en los gametos (óvulos y espermatozoides), de manera que pueda realizarse la transmisión hereditaria de su información. Algunos cálculos sugieren que la fidelidad y exactitud en la replicación del ADN es tal que apenas registra un error por cada 1.000 millones de copias. A estos errores se les llama *mutaciones* y son la causa última de la variación genética entre individuos de una misma especie.

Como recordamos en el cap. 2, hacia mediados del siglo XIX Mendel descubrió que se transmiten dos elementos hereditarios, procedentes uno del padre y otro de la madre. A estos factores hereditarios les llamamos hoy *alelos*, y podemos describirlos como las dos formas alternativas que tiene un gen en cada cromosoma que integra el par cromosómico (el ser humano tiene sus 46 cromosomas agrupados en 23 pares, puesto que heredamos 23 del padre y otros 23 de la madre). Se denomina *locus* al lugar donde están situados los alelos dentro del cromosoma⁶⁵⁷. Mendel llegó también a la conclusión de que los alelos no se mezclan durante la herencia, como era opinión

⁶⁵⁷ El uso del término *gen* puede inducir a confusión, porque es utilizado tanto para referirnos a alelos como para referirnos a locus.

común. Por el contrario, Mendel mostró que, en lugar de mezclarse, los alelos tienen efectos discretos que pueden aparecer en generaciones posteriores. Señaló el carácter dominante de algunos alelos y el recesivo de otros. Un alelo recesivo sólo manifiesta sus efectos cuando el individuo lo tiene en el mismo locus de los dos cromosomas. El individuo portador de un alelo recesivo asociado a una enfermedad no manifestará síntomas de la misma, pero puede transmitir ese alelo a su descendencia y manifestar ésta la enfermedad si del otro progenitor recibe el mismo alelo asociado a la enfermedad. Los portadores de alelos recesivos asociados a enfermedades son individuos sanos porque los efectos del alelo defectuoso son compensados normalmente por el alelo «sano», que produce la proteína o enzima necesaria en cantidades suficientes.

Pero el funcionamiento e interacción de los alelos es normalmente mucho más complicado. Hay genes que operan sistemáticamente de manera «aditiva», es decir: los alelos en muchos *loci* deben sumar sus efectos para que el efecto del gen sobre el individuo o su conducta sea apreciable. Rasgos de un ser humano como la altura, el talento musical, la percepción espacial o la inteligencia no responden, en absoluto, a la acción de un gen singular o de unos pocos, operando según el esquema «dominante-recesivo». Por el contrario, todas las evidencias apuntan a la existencia de cientos de genes cuyos efectos superpuestos y coordinados contribuyen al desarrollo orgánico, metabólico, neuronal y sensitivo imprescindible para la manifestación de esas cualidades⁶⁵⁸. Gracias a Mendel, se hizo clara la distinción entre *genotipo* (referido a los alelos/constitución genética) y *fenotipo* (características observables, resultado de la expresión de un/os gen/es o de la interacción entre estos y factores ambientales). Desde entonces, el punto central de la genética de la conducta ha sido establecer la correspondencia entre diferencias en el genotipo y diferencias en la conducta. No obstante, la tarea resulta bastante compleja porque muchas diferencias fenotípicas entre individuos no tienen nada que ver con sus diferencias genotípicas; son el producto final de la interacción variable entre genotipo y ambiente. Con el paso del tiempo, se abandonó el esquema lineal para expresar la relación genotipo-fenotipo (1 gen ó 1 proteína, 1:1) y se introdujeron los términos *poligenia* (varios genes ó 1 rasgo fenotípico) y *pleiotropía* (1 gen ó varios rasgos fenotípicos)⁶⁵⁹. Los conocimientos en genética de la conducta, de momento, permiten mostrar la relación existente entre ciertas alteraciones genéticas y algunas enfermedades hereditarias; pero sólo existen

⁶⁵⁸ Cf. PLOMIN, o.c., 1990: 11-19.

⁶⁵⁹ Los fenómenos de pleiotropía y poligenia fueron descubiertos en la primera década de 1900. La escuela de Morgan demostró experimentalmente que no existe una relación biunívoca entre genes y rasgos fenotípicos y sostuvo que los genes no actúan de manera aislada, sino combinando sus efectos para dar lugar, en último término, a rasgos fenotípicos. Cf. MARGA VICEDO, «La evolución del concepto de gen como unidad atómica de la herencia». *Arbor* 566, 1993: 42-43.

informaciones parciales, dispersas y en muchos casos necesitadas de ulterior contrastación, sobre la relación entre genes y conducta compleja en el ser humano⁶⁶⁰.

b) Versión compleja: Asume los enunciados y conclusiones de la versión simple, pero tiene en cuenta, además, numerosos problemas (de los que sólo enumeramos algunos) sugeridos por la literatura experimental, con peso específico a la hora de extraer conclusiones sobre la relación entre genes y conducta y en la representación mental que de estos procesos acostumbramos a tener:

1º. Desde que W. Johannsen denominó *genes* a los *elemente* mendelianos, viene siendo continuo objeto de discusión *cuál es el referente del concepto de gen*. En la concepción clásica, los genes eran comparados con las cuentas de un collar. Pero a partir de 1900, conocidos los fenómenos de poligenia y pleiotropía, se pasó a una concepción de los genes como conjunto cooperativo, aunque seguían entendiéndose como unidades discretas y colineares. Con el descubrimiento de la estructura de la molécula de ADN por Watson y Crick en 1953, pudieron indagarse las bases físicas de las capacidades de autorreplicación, mutación y expresión atribuidas a los genes. En 1962, Seymour Benzer reveló que el gen no es una unidad indivisible (las unidades de mutación, recombinación y expresión no son las mismas). De este modo Benzer dio al traste con el concepto de gen como unidad atómica de la herencia⁶⁶¹. Dawkins escogió la capacidad de replicarse como elemento característico del gen y popularizó la idea de los genes como «transmisores de información», ilustrando su funcionamiento con analogías extraídas de la teoría computacional: algoritmo, programa de computador, lenguaje de programación, etc.⁶⁶² Pero fue duramente criticado por biólogos como G. Stent y otros, aduciendo que las unidades de información y las de replicación no coinciden. La investigación reciente ha complicado las cosas hasta tal punto que para muchos autores el concepto de gen no tiene una referencia clara e indiscutible, y se cuestiona la estabilidad referencial del concepto de gen, desde la genética pre-molecular hasta la actual⁶⁶³.

2º. No obstante, resulta obvio que si en múltiples experimentos se manipulan, alteran, activan e inhiben genes, es porque el concepto tiene un referente definido al

⁶⁶⁰ Esta versión «simple» es la que recoge, fundamentalmente, Robert Plomin en el trabajo mencionado (pp. 11-25). Pero veremos que en sus conclusiones, Plomin tiene en cuenta elementos que incluyo en la versión «compleja».

⁶⁶¹ S. BENZER, «The Fine Structure of the Gene». *Scientific American: Molecules to Living Cells*, 1980: 198-211.

⁶⁶² R. DAWKINS, *El gen egoísta*, Salvat, Barcelona, 1985 (orig.: *The Selfish Gene*, 1976).

⁶⁶³ Cf. VICEDO, o.c., pp. 42-45. La autora incluye una cita significativa de M.A. SIMON (1971): «Visto puramente en términos genéticos, la historia del modelo del gen desde los años veinte hasta el presente ha sido una lucha entre los defensores conservadores de los genes como unidades discretas y discontinuas y los atacantes radicales que niegan la existencia de tales objetos».

menos «operativamente». Pero su definición resulta mucho más compleja de lo que en principio podía esperarse. J. Monod y F. Jacob propusieron en 1961 el «modelo del operón», según el cual existen genes reguladores, operadores y estructurales, así como procesos de activación e inhibición mediante la interacción con proteínas y otras moléculas, que evidencian un programa coordinado en el genotipo⁶⁶⁴. En 1977, Philip Sharp y Richard Roberts demostraron inequívocamente la existencia de largos fragmentos en el ADN que no codifican proteína alguna: el ADN se transcribe en ARN mensajero, pero antes de abandonar el núcleo se forman bucles en el ARNm inicial de secuencias que pertenecen al gen pero que son eliminadas en el ARNm maduro⁶⁶⁵. A estas largas secuencias de ADN que no llegan a copiarse se les denomina *intrones*, y *exones* a las secuencias del gen que finalmente se traducen en proteínas. Esto planteó un problema adicional: ¿deben ser identificados los genes sólo con los exones, o consideramos a los intrones, capaces de replicarse pero no de expresarse, también parte de los genes? Los intrones constituyen más del 95% del ADN de un organismo, y su función, si la tienen, resulta por completo desconocida⁶⁶⁶.

3º. El asunto se complica aún más si tenemos en cuenta que los intrones de un gen pueden ser, en ciertos casos, exones de otro gen, o al revés. Es decir: hay genes que se solapan, y esto dificulta enormemente la división del ADN en fragmentos con una función determinada⁶⁶⁷. Lewin propuso en 1985 un rastreo inverso, desde la proteína o péptido hasta el ADN que los codifica, en lugar de comenzar por el ADN hasta hallar la proteína codificada. Así, podemos considerar un gen a la secuencia responsable de la producción de un polipéptido, aunque parte de esa secuencia esté implicada también en la construcción de otra proteína diferente (esto haría más razonable la idea de «genes solapantes» o «genes alternativos»)⁶⁶⁸. La propuesta de Lewin sugiere que el enfoque adecuado sería partir de los efectos para llegar a las causas, ir de las funciones a las estructuras subyacentes. Pero evidencia, además, que *los genes no se correlacionan directamente con el fenotipo, sino con un nivel inferior, el de las cadenas polipeptídicas*, puesto que a partir de ellas podemos establecer la existencia de los genes correspondientes⁶⁶⁹.

⁶⁶⁴ Cf. F. JACOB y J. MONOD, «Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins». *Journal of Molecular Biology* 3, 1961: 318-356.

⁶⁶⁵ Cf. P.A. SHARP, «Conversion of RNA to DNA in mammals: Alulike elements and pseudogenes». *Nature* 301, 1983: 471-472.

⁶⁶⁶ Algunos biólogos moleculares consideran esta enorme cantidad de ADN «basura» un residuo de la evolución, que contribuye simplemente a mantener la estructura organizada de los cromosomas (Falk) y, desde un punto de vista evolutivo, constituye una importante fuente de material genético que elevaría la frecuencia de mutaciones adaptativas en los organismos eucariotas (aquellos cuyos cromosomas se hallan en el interior del núcleo celular).

⁶⁶⁷ Cf. VICEDO, *o.c.*, p. 50.

⁶⁶⁸ B. LEWIN, *Genes II*. John Wiley & Sons, New York, 1985: 84.

⁶⁶⁹ Cf. VICEDO, *o.c.*, p. 51.

4°. El estudio de los fenómenos de edición [*editing*] del ARN arroja algunos interrogantes sobre la relación determinante entre secuencias de ARN (las cuales, se supone, deberían ser meros transcritos de las secuencias codificadoras del ADN) y las proteínas o macromoléculas derivadas. En este proceso no puede decirse que la información necesaria para codificar una proteína se encuentre presente en el ADN del núcleo celular o en el ADN mitocondrial, puesto que el ARN de transferencia es sometido a una serie de transformaciones durante las cuales le son añadidas o sustraídas un número a veces importante de uridinas, dando como resultado estructuras de lectura abierta que pueden doblar en longitud al ARN original⁶⁷⁰. Aunque por el momento se conocen muy poco los mecanismos y leyes que regulan el fenómeno, lo dicho basta para poner de manifiesto la existencia de un sofisticado mecanismo de control en algunos organismos vivos, capaz de inducir modificaciones en las instrucciones del propio «programa genético» (cf. *infra*, pp. 384-393).

5°. Por último, toda la investigación desarrollada en biología molecular durante las dos últimas décadas ha fulminado la consideración del genotipo como una estructura rígida e impuesto una concepción flexible y fluida del mismo. Barbara McClintock, con sus trabajos sobre los transposones (secuencias de ADN de gran movilidad, capaces de modificar su localización cromosómica) dejó definitivamente claro que el ADN posee cierto grado de movilidad⁶⁷¹. Asimismo, la gran variedad de funciones atribuidas a los genes (estructurales, modificadores, reguladores, aditivos, parálogos, ortólogos y supergenes) pone de manifiesto que la relación entre genes y rasgos fenotípicos se asemeja más bien a una red o «sistema de interrelaciones altamente complejo en el que los genes más bien parecen codificar procesos que estados»⁶⁷². Es obligado pensar que existe un sendero que lleva de los genes a los rasgos fenotípicos asociados, por tortuoso que sea, puesto que una alteración en el genotipo puede provocar la ausencia de algunos procesos celulares, la carencia de ciertas proteínas y, en último término, la ausencia o alteración de ciertas características fenotípicas. Pero hasta el momento, la investigación en genética molecular no ha llevado mucho más allá de los primeros recodos celulares.

⁶⁷⁰ El fenómeno ha sido observado en *Trypanosoma brucei*, *Leishmania tarentolae*, *Cristhidia fasciculata* y en otras especies de parásitos de insectos (*Herpetomonas*, etc.). Según F. Landweber y Walter Gilbert, la edición del ARN constituye una nueva fuente de mutaciones implicadas en el cambio estructural a lo largo del tiempo evolutivo, pues se ha comprobado que las proteínas editadas acumulan mutaciones casi dos veces más rápidamente que las versiones no editadas. Cf. L.F. LANDWEBER y W. GILBERT, «RNA editing as a source of genetic variation». *Nature* 363, mayo 1993: 179-182.

⁶⁷¹ Aunque la importancia de su trabajo encontró un reconocimiento muy tardío con el Nobel en 1983, sus investigaciones se iniciaron mucho antes. Cf. B. McClintock, «The Origin and Behavior of Mutable Loci in Maize». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 36, 1950: 344-355.

⁶⁷² Cf. VICEDO, o.c., p. 54. El modelo de red ha sido utilizado también para explicar fenómenos sumamente complejos como los procesos cognitivos y neuronales.

• **Conclusiones:** Tanto si asumimos únicamente la versión simple (más susceptible de simplificaciones) como si tenemos en cuenta la versión compleja, estamos en condiciones de comprender mejor algunas ideas fundamentales:

1^a. Aunque espontáneamente se utiliza a menudo la expresión «*genes para algo*» [literatura inglesa] o «*genes de algo*» [castellana] (por ejemplo: «genes para/de la altura», «genes para/de la esquizofrenia»), *sería más exacto hablar de influencias genéticas sobre las diferencias individuales* en altura, en el comportamiento del esquizofrénico, etc. Normalmente, cuando se habla de las bases genéticas de una enfermedad estamos aludiendo a «genes asociados al cáncer de mama» o «implicados en la enfermedad de Alzheimer», por ejemplo. En cualquier caso, debe quedar claro que las evidencias disponibles hasta el momento no justifican el hablar de «genes para la conducta». Más taxativamente: no existen «genes de la conducta», como tampoco hay «genes para la belleza» ni «genes para la capacidad atlética»⁶⁷³. Los genes son estructuras químicas que desempeñan funciones reguladoras o codifican secuencias de aminoácidos, las cuales interactúan con todos los componentes celulares, orgánicos y estructurales, e indirectamente pueden afectar extremos tan complejos como la conducta; pero *no hay genes para un tipo de comportamiento particular*. El alcoholismo ilustra perfectamente el problema: algunos estudios sugieren que hay factores genéticos implicados de algún modo en el alcoholismo; pero esto no significa que exista un gen que induce a su portador a consumir grandes cantidades de alcohol. Puede ocurrir que los factores genéticos influyan sobre la sensibilidad individual al alcohol, de manera que algunos necesiten beber más para «colocarse», y que por esa razón tengan una mayor propensión al alcoholismo⁶⁷⁴. Pero la única intervención razonablemente eficaz para prevenirlo y curarlo es) y parece que seguirá siendo) de tipo ambiental.

2^a. *Todos los efectos de los genes sobre la variabilidad individual son indirectos*, y representan los efectos acumulados de las cadenas de aminoácidos que difieren de una persona a otra, y que interactúan a su vez con el entorno intra/extracelular. En este sentido, *los genes no determinan la conducta*. De lo que estamos hablando es de una conexión probabilística entre factores genéticos y diferencias de comportamiento entre individuos⁶⁷⁵.

⁶⁷³ Cf. PLOMIN, o.c. (nota 636), p. 20.

⁶⁷⁴ *Ibid.*, p. 21. Es preciso recordar que casi todas las investigaciones publicadas en revistas importantes que aseguraban haber descubierto genes asociados al alcoholismo, la esquizofrenia y la depresión maníaca han sido objeto de duras críticas metodológicas y no han encontrado confirmación posterior ni siquiera por sus propios autores. No obstante, fueron aireados por los medios de comunicación como descubrimientos revolucionarios. Cf. Benno MÜLLER-HILL, «El espectro de la injusticia genética». *Mundo Científico* 143, vol. 14, 1994: 154-157.

⁶⁷⁵ Cf. PLOMIN, *ibid.*

3ª. Todas las enfermedades del ser humano pueden considerarse resultado de la interacción entre el genotipo peculiar de un individuo y el entorno. Pero en algunas afecciones, las alteraciones en un solo gen *determinan* por sí solas, sin necesidad de estímulos ambientales extraordinarios, la aparición de rasgos fenotípicos; me refiero a las enfermedades hereditarias monogénicas o de herencia mendeliana. Pues bien, incluso en estos casos sus efectos sobre la conducta son también indirectos. En la fenilcetonuria, por ejemplo, se produce un retraso mental grave porque el ADN de esta versión alterada del gen codifica una enzima defectuosa, incapaz de metabolizar la fenilalanina, sustancia muy común en una dieta normal. La fenilalanina se acumula y en grandes cantidades resulta dañina para el cerebro en desarrollo, provocando un retraso mental profundo. Pero una cosa son las bases genéticas de enfermedades hereditarias, indudablemente deterministas en bastantes casos (no en todos), y otra muy distinta las bases genéticas de la conducta, donde entre genes y fenotipo media una tupida red de relaciones e interacciones. Si en el primer caso las mejores terapias disponibles por el momento son ambientales (una dieta baja en fenilalanina, mayores esfuerzos educativos y régimen de vida equilibrado), con más razón habría que confiar en la eficacia del ambiente, la educación y la atención continuada para corregir los problemas de rasgos fenotípicos complejos genéticamente condicionados⁶⁷⁶.

4ª. Se han localizado unos dos mil genes cuyas alteraciones pueden interrumpir el desarrollo normal de un individuo y provocar efectos en el fenotipo. Sin embargo, no se conoce un solo gen individual que dé cuenta de una porción significativa de las diferencias individuales en ningún tipo de conducta compleja. Esto no sorprende a los investigadores en genética de la conducta, puesto que sólo en el movimiento normal de una bacteria están implicados más de 40 genes, y una mutación en cualquiera de ellos puede alterar seriamente su capacidad motora. Es fácil imaginar el elevado número de genes que intervendrían hasta en las conductas más simples de un ser humano. En este contexto, **poligenia** significa que las variaciones normales de la conducta están influidas por muchos genes, cada uno de los cuales contribuye aportando pequeñas porciones de variabilidad a las diferencias de comportamiento entre individuos; y la **pleiotropía** recuerda los efectos múltiples e indirectos de un mismo gen en diversos comportamientos.

5ª. El cerebro humano contiene más de 50.000 millones de neuronas, cada una capaz de establecer entre 1.000 y 10.000 conexiones (sinapsis) para intercambiar señales con las demás. En cada sinapsis hay un millón de moléculas neurotransmisoras que podrían afectar a la neurona. Esta complejidad hace muy improbable el hecho de que las diferencias entre individuos en su actividad neuronal estén significativamente

⁶⁷⁶ Cf. J.L. GOLDSTEIN y M.S. BROWN, «Aspectos genéticos de la enfermedad», en WILSON, BRAUNWALD, ISSELBACHER *et al.* [HARRISON] (eds.), *Principios de medicina interna*, vol. I. Interamericana/McGraw-Hill, México, 1991¹²: 25-37.

determinadas por la acción de un único gen individual, o por la de unos pocos. Cualquiera de los genes implicados puede alterar el comportamiento de un individuo, pero el rango normal de variaciones en la conducta está probablemente orquestado por un sistema en red de muchos genes, cada uno con efectos pequeños, así como por influencias ambientales. Se heredan siguiendo los mecanismos hereditarios descubiertos por Mendel, y en su transcripción y traducción responden a las reglas de la genética molecular. Pero los efectos de las influencias poligénicas sobre las diferencias de conducta entre personas no son menos genéticos de lo que puedan serlo por la acción de un gen individual. Lo que sucede es que sus efectos se coordinan de manera compleja e implican más dominios que el genético, como podía esperarse, dada la complejidad de la conducta en mamíferos superiores⁶⁷⁷.

6ª. Otra conclusión inevitable, aunque no constituya el objeto de este trabajo, es la siguiente: Si los genes no codifican conductas en los humanos, tampoco lo hacen en el resto de los animales o, por lo menos, en los mamíferos, genéticamente muy parecidos a nosotros. Por consiguiente, sus conductas complejas tampoco pueden estar determinadas sólo por las instrucciones de su genotipo ni exclusivamente por factores innatos (si tenemos en cuenta lo que hemos dicho sobre esta noción). Me parece que la única alternativa coherente sería atribuirles cierto grado de racionalidad pre-simbólica o capacidades cognitivas nada despreciables para dar cuenta de sus fenotipos/comportamientos complejos. Y si los consideramos en cierta medida racionales o en un estadio de racionalidad pre-simbólica por el que alguna vez la especie humana también pasó, nos vemos obligados a reconocerles un respeto y consideración a la altura de sus capacidades cognitivas.

7ª. Finalmente, es preciso tener en cuenta otro factor importante: la población. Cuando se habla de influencia genética en la conducta nos referimos a la asociación entre las diferencias genéticas individuales y las diferencias de comportamiento entre los individuos dentro de una población dada. Las estimaciones sobre la influencia genética no son constantes, sino estadísticas: describen a una población dada. Si la población cambia (genética o ambientalmente) cambian los resultados. Es obvio que la educación y los medios de comunicación pueden inducir cambios de conducta y capacidades en la población. Si tales cambios tuvieran el efecto de igualar las oportunidades educativas, las diferencias entre los individuos se harían cada vez más pequeñas. Continuarán existiendo diferencias genéticas, entre otras razones porque los flujos migratorios introducen variaciones genéticas dentro de una población. Pero la persistencia de diferencias genéticas no resta eficacia a las acciones educativas y ambientales, tendentes a reducir las diferencias entre individuos. Sucede lo contrario: consideramos modélicas aquellas intervenciones educativas (sanitarias, de protección

⁶⁷⁷ Cf. PLOMIN, o.c., 1990: 21-22.

social, etc.) que contribuyen a incrementar el rendimiento, aprendizaje, niveles de salud o autonomía dentro de una población, a pesar de las diferencias iniciales (genéticas, familiares, económicas o sociales) entre sus individuos⁶⁷⁸.

2.7. Evaluación final sobre las teorías hereditaristas y la genética de la conducta

Jensen consiguió poner de moda otra vez el hereditarismo; su artículo y el debate posterior fue la señal que esperaban los partidarios del determinismo biológico en muchas de sus versiones para dar a conocer sus trabajos. Así, el determinismo biológico encontró su mejor precursor en las teorías hereditaristas de la inteligencia, estrechamente asociadas a propuestas sociales de corte eugenésico y meritocrático, y desde los 60 la genética de la conducta constituye su prolongación natural.

Pero hemos visto también que la genética de la conducta (y la etología) se han distanciado enormemente de las tesis y postulados deterministas defendidos por los partidarios del carácter hereditario de la inteligencia. Más bien, estas disciplinas han proporcionado nuevas evidencias, algunas muy recientes, sobre el papel que desempeñan los factores ambientales en el desarrollo de la inteligencia y en todo el comportamiento humano. Sin duda, la poca confirmación que sus datos iniciales han recibido de la genética molecular ha contribuido decisivamente al cambio de perspectiva. La razón está en la complejidad de los procesos y fenómenos moleculares, que obliga a descartar explicaciones de la conducta y de las capacidades cognitivas de índole determinista. Los intentos de explicación que postulan el determinismo genético de la conducta sólo tienen en cuenta una presentación simplificada de los procesos relacionados con la transcripción y expresión del material genético, así como de sus funciones y niveles de interacción. Las investigaciones en genética de la conducta han fomentado, en parte, una mayor cautela a la hora de proponer estrategias de intervención social o educativa, y han descalificado todos los intentos de atribuir a causas genéticas las diferencias cognitivas y económicas entre grupos sociales.

La discusión sobre la influencia de lo genético/hereditario en los CI siempre ha tenido más elementos políticos que científicos. Decidir si los recursos educativos deben prestar atención especial a los niños con más bajo cociente de inteligencia para intentar reducir distancias sociales es una cuestión de política social, no de genética de la conducta. Esta disciplina intenta describir *lo que hay*, pero nada dice sobre *lo que podría o lo que debería haber* si se alteran tanto los factores genéticos como los ambientales en una población dada. *Lo que debería haber* implica valores, y con ellos entramos en el dominio de la política social. La apelación en estos casos a la genética no se hace para mostrar la ineficacia de la educación o de la atención sanitaria, que

⁶⁷⁸ *Ibid.*, pp. 22-25.

siempre son más o menos eficaces; se hace para justificar el recorte en gastos sociales que algunos responsables políticos consideran inútiles, en comparación con otros destinos más atractivos y productivos para esos fondos (subvenciones a fábricas y empresas, inversiones en infraestructuras, apoyo a la exportación, etc.). Por otro lado, aunque entre clase social e inteligencia puedan establecerse correlaciones, de aquí no se sigue lógicamente que nuestra sociedad se organiza en clases *porque* existen diferencias de CI entre sus miembros. Incluso si el CI fuese altamente heredable y las correlaciones entre clase social e inteligencia indiscutibles, tampoco eso implica que nuestra sociedad sea una meritocracia natural, porque habría que demostrar primero la igualdad de oportunidades para todos.

Los problemas sociales presentados como efectos de causas genéticas adquieren inmediatamente el perfil de lo inalterable, de lo innato, contra lo que nada puede hacerse. Pero lo cierto es que cuanto más se conoce genética y ambientalmente sobre una alteración de rasgos fenotípicos (sean enfermedades, problemas de aprendizaje, cociente de inteligencia, etc.) tanto más probable es que puedan diseñarse estrategias racionales de intervención o prevención. De momento, sólo hemos acumulado una larga y rica experiencia en relación con las intervenciones ambientales (educativas, sanitarias, sociales), mientras que estamos dando los primeros pasos en intervenciones de tipo genético o biológico. La eficacia) la justicia, la solidaridad) impone seguir recurriendo a las primeras, y la prudencia) la ética, la sensatez) evitar las segundas⁶⁷⁹.

3. UNA APROXIMACIÓN EPISTEMOLÓGICA A CUESTIONES FUNDAMENTALES DE LA BIOMEDICINA ACTUAL RELACIONADAS CON EL PGH

Cuando se intentan abordar los elementos más polémicos presentes en el debate sobre las implicaciones del PGH, una estrategia necesaria consiste en analizar los precedentes de la discusión, en particular los supuestos científicos y sociales de las corrientes, movimientos y propuestas que en el pasado recurrieron ampliamente a las aportaciones de la genética para justificar sus ofertas de «tecnología social». El resultado de este análisis permite conocer la arbitrariedad de las asociaciones entre herencia y éxito social, o los fundamentos erróneos de toda explicación del crimen, la pobreza y el fracaso escolar, por ejemplo, en términos exclusivamente genéticos. Dando un paso más, nos vemos obligados a recurrir a las aportaciones de la genética de la conducta y de la biología molecular para analizar las prolongaciones de las ideas eugenésicas en las teorías hereditaristas de la inteligencia. Tras el libro de Murray y Herrnstein y la oleada de publicaciones en su misma línea, vuelve a ponerse de moda

⁶⁷⁹ Cf. Miguel MORENO, «La determinación genética del comportamiento humano. Una revisión crítica desde la Filosofía y la Genética Molecular», *Gazeta de Antropología* (Granada), nº 11, 1995: 46-58.

en 1994 el determinismo biológico de la inteligencia y de otros «rasgos» complejos como la delincuencia, el fracaso escolar, la esquizofrenia, el alcoholismo, la depresión... Lo que ahora cambia es el inmenso caudal de información disponible sobre supuestas asociaciones entre secuencias de ADN y múltiples rasgos fenotípicos, la mayoría relacionados con enfermedades genéticas pero otros muchos con propensiones o predisposiciones a desarrollar determinadas patologías. Toda esta información, respaldada por iniciativas tan ambiciosas como el PGH y los logros espectaculares de la ingeniería genética, han tendido una alfombra roja a las teorías deterministas del comportamiento y al reduccionismo genético en la explicación de las conductas complejas, cuya eventual refutación requiere herramientas conceptuales y recursos argumentativos sofisticados.

Son muchos los autores conscientes de las ventajas explicativas pero también de las inexactitudes e incoherencias de los modelos deterministas y reduccionistas en genética⁶⁸⁰. Ante este panorama, algunos optan por acudir al «mercado» filosófico y escoger algún autor o corriente inequívocamente humanista, defensores de la libertad humana (dentro de las corrientes neokantianas o personalistas, por ejemplo) y respaldar con ellos su defensa de la libre determinación de nuestro comportamiento y las responsabilidades éticas asociadas. Pero esta estrategia obedece con frecuencia, creo, a un planteamiento inicial equivocado: el filósofo da por supuesto que todos los modelos «biologistas» o basados en las aportaciones de la genética desembocan inevitablemente en un determinismo reduccionista y que, por su propia lógica, esa perspectiva no admite otro desenlace posible. Esto, me parece, ya es conceder al adversario más de lo que conquistó: la coherencia lógica de sus planteamientos y su respaldo por la literatura experimental de las disciplinas correspondientes.

Yo propongo escoger dos estrategias argumentativas diferentes pero complementarias, con diferentes recursos conceptuales:

- 1^a. Analizar las «competencias» que habitualmente se otorgan a la molécula de ADN/genes y el tipo de modelos utilizados para explicarlas (Aptdo. 3.1).
- 2^a. Estudiar en profundidad ciertos aspectos novedosos de la biología molecular y, en concreto, los que contradicen ciertas simplificaciones sobre las que se articula el paradigma más difundido en la investigación biomédica acerca del funcionamiento de los genes y su repercusión en el fenotipo y comportamiento humanos (Aptdo. 3.2).

3.1. La naturaleza del ADN y los modelos utilizados para explicarla

⁶⁸⁰ GRIMALT IVARS, Pedro, «Modelos determinísticos en el campo de la Medicina y Biología», *Arbor*, vol. CL, nº 591, 1995: 133-150.

En las discusiones sobre las diversas «implicaciones» (éticas, sociales y legales de los avances en genética humana y biología molecular) no se ha prestado mucha atención a las *competencias* que, explícita o implícitamente, cada interlocutor atribuye a la molécula de ADN y a los modelos o metáforas utilizados para explicar su funcionamiento. Se da por supuesto el papel determinante de la dotación genética particular en el desarrollo y control del metabolismo y conducta individuales. Pero se emplean a menudo toda una serie de tópicos y modelos, antes mecanicistas⁶⁸¹ y ahora preferentemente computacionales⁶⁸², de poca utilidad explicativa e inexactos si tenemos en cuenta la literatura experimental, tanto en biología molecular como en computación. Esta percepción de que la genética humana es esencialmente determinista y reduccionista prestó apoyo en el pasado a ideologías de nefastas consecuencias sociales⁶⁸³, como mostramos en el cap. 5 y al comienzo de éste. Hoy, la creciente capacidad informativa de los métodos de diagnóstico genético permite establecer asociaciones entre «instrucciones» en el genotipo y un gran número de anomalías fenotípicas o predisposiciones a enfermedades. Se ha generalizado así la impresión de que lo genético resulta inalterable, y que los problemas de criminalidad, desviación conductual, capacidad individual, incluso las diferencias entre sexos, razas y cociente intelectual pueden ser explicadas desde el dominio de la genética humana⁶⁸⁴. En consecuencia, una revisión crítica de los relatos habituales sobre *la naturaleza de los genes y las propiedades de la molécula de ADN* sería una contribución importante al debate.

3.1.1. Propiedades atribuidas a la molécula de ADN: Dos propiedades suelen atribuirse a las bases químicas que constituyen los genes:

[i] Poder de autorreproducción; y

[ii] Poder de actuar por sí mismas (auto-actividad).

Conforme a [i] y [ii], el ADN sería una molécula activa capaz de elaborar sucesivas copias de sí misma y de originar una organización específica dentro de un óvulo

⁶⁸¹ Cuando en el siglo XIX, con la nueva física, se generalizó la creencia de que toda la ciencia, incluida la biología, podría ser derivada de la mecánica, cualquiera de las máquinas empleadas entonces podía servir como modelo metafórico para comprender al ser humano. Descartes, por ejemplo, caracterizaba al cuerpo humano como un ingenioso autómatas hecho por las manos de Dios. Cf. R. DESCARTES, *Oeuvres de Descartes*, Vol. 11, Adam-Tannery, Paris, 1910: 119.

⁶⁸² Cf. Evelyne SCHUSTER, «Determinism and Reductionism: A Greater Threat Because of the Human Genome Project», *Gene Mapping. Using Law and Ethics as Guides*, Oxford University Press, New York, Oxford, 1992: 120-125.

⁶⁸³ Cf. Daniel J. KEVLES, «Controlling the Genetic Arsenal», *Wilson Quarterly*, Spring 1992: 68-76; R.C. LEWONTIN, «Biological Determinism as a Social Weapon», *Ann Arbor for the People*, Burgess Press, Minneapolis, 1977.

⁶⁸⁴ Evelyne SCHUSTER, *o.c.*, p. 116.

previamente indiferenciado, siguiendo un esquema de actuación dictado por la estructura interna del propio ADN. Por tales propiedades el ADN es considerado la base de nuestro ser, y debe ser protegido contra la acción de otras moléculas celulares, químicamente activas, que pueden destruirlo. En esta línea van las afirmaciones de Watson (cf. nota 690) y otras como las de R. Dawkins: «Los genes nos han creado en cuerpo y alma. Por tanto, cuando conozcamos qué aspecto tienen los genes conoceremos qué es ser humano, y las diferencias entre unos y otros»⁶⁸⁵; o las de Joel Davis: «Variaciones genéticas en el genoma, varias combinaciones posibles de diferentes genes... crean la infinita variedad que vemos entre los individuos miembros de una especie. Éxito o fracaso, salud o enfermedad, locura o cordura, nuestra capacidad para emprender cosas o abandonarlas... todo está determinado, o al menos fuertemente influenciado, por nuestros genes»⁶⁸⁶.

Algunos autores⁶⁸⁷ han puesto de relieve las inexactitudes de esta caracterización. *¿Cómo una simple molécula puede ser capaz de auto-reproducirse y desarrollar por sí misma toda su actividad, ser la causa de sí misma y de todas las demás cosas que la rodean?* Aunque pueda resultar correcta en su descripción molecular detallada, esta explicación contiene tres errores:

- 1º. El ADN no es una molécula auto-reproductora.
- 2º. No hace nada.
- 3º. Los organismos no están determinados por él.

A decir verdad, *el ADN es una molécula químicamente inerte*, entre las menos reactivas del mundo vivo. Por eso pueden ser identificadas sus secuencias en muestras de plantas fósiles con más de veinte millones de años. En segundo lugar, *el ADN es incapaz de reproducirse a sí mismo*. Es toda una compleja maquinaria celular de proteínas la que se encarga de producir ADN a partir de materiales elementales. Suele decirse que el ADN produce proteínas; pero lo cierto es que las proteínas (enzimas) producen el ADN. El nuevo ADN es ciertamente una copia del primero, gracias a la plantilla complementaria que una de las dos cadenas de la molécula proporciona. Con otras palabras: no describimos el laboratorio donde se realizan copias de una fotografía a partir del negativo original como un lugar de «autorreproducción».

Por otra parte, *ninguna molécula viviente es autorreproductora*. Sólo la célula completa puede contener toda la maquinaria necesaria para la auto-reproducción. Aunque prestigiosos biólogos moleculares caigan en la retórica de la

⁶⁸⁵ Cf. R. DAWKINS, o.c. (nota 662), p. 92.

⁶⁸⁶ Joel DAVIS, *Mapping the Code: the Human Genome Project and the Choices of Modern Science*, John Wiley & Sons Inc., New York/Toronto, 1990: 6-7.

⁶⁸⁷ Cf. R.C. LEWONTIN, «The Dream of the Human Genome», *The New York Review*, 28 May, 1992: 31-40; S.A. NEWMAN, «Idealist Biology», *Perspectives in Biology and Medicine*, 31, 1988/3: 353-368; ID., «Genetic Engineering as Metaphysics and Menace», *Science and Nature*, n. 9-10, 1989: 113-124.

autorreproducción⁶⁸⁸, en la descripción mecánica de la síntesis del ADN reconocen que éste no puede hacer copias de sí mismo *desasistido*; y para que «el ADN pueda hacer copias *de sí mismo* debe primero ser desenrollado en dos cadenas separadas».

Pero no sólo *el ADN* es incapaz de hacer copias de sí mismo, ayudado a no, sino que *es incapaz de hacer nada más*. La maquinaria de la célula utiliza la secuencia lineal de nucleótidos en el ADN para determinar la secuencia de aminoácidos que constituirán una proteína, y para determinar cuándo y dónde ha de hacerse la proteína. Pero las proteínas de la célula son hechas por otras proteínas (ribosomas), y sin esa maquinaria de fabricar proteínas *nada* puede hacerse. El regreso *ad infinitum*) ¿qué produce las proteínas necesarias para producir proteínas?) es sólo aparente, pues otro error frecuente en los manuales de biología consiste en afirmar que sólo se transmiten los genes de padres a hijos. De hecho, un óvulo contiene, antes de la fertilización, un completo aparato de producción depositado allí en el curso de su desarrollo celular. Por tanto, no sólo heredamos genes compuestos de ADN, sino una complicada estructura de maquinaria celular formada por proteínas.

3.1.2. El ADN como «programa genético» o «lenguaje de programación»: Uno de los tópicos más extendidos es la *comprensión del ADN como un «lenguaje de programación»* o «programa» responsable de la conducta y constitución del ser vivo. Son muchos los autores (biólogos moleculares o no) que consideran la información contenida en el ADN, es decir, *la secuencia ordenada de sus cuatro bases nucleotídicas (A-T-G-C), como las instrucciones de programación del lenguaje genético*. El aparato enzimático celular encargado de la expresión y reproducción de tal información haría las veces de *compilador* (puede variar de unos organismos a otros, del mismo modo que existen compiladores diferentes para elaborar programas informáticos con idénticas funciones) o de *sistema operativo* para traducir las instrucciones del programa a código máquina o instrucciones reconocibles/interpretables por el *hardware* del computador (apertura/cierre de flujos de corriente, hacia el monitor, la memoria, la impresora, etc.). Es decir: los enzimas *leen* la información contenida en el ADN del núcleo celular, la *transcriben* a una molécula de ARNm capaz de atravesar la membrana que rodea el núcleo y salir al citoplasma celular, donde los ribosomas se encargan de *traducir* lo que venía siendo un mensaje o texto de tan solo cuatro letras (los nucleótidos o bases químicamente emparentadas del ADN) en otro de veinte letras (los aminoácidos que componen las proteínas). La traducción del ARN en proteínas responde a un *código* según el cual a cada sucesión de tres nucleótidos (o *codón*) le corresponde un aminoácido. El proceso de traducción y elaboración de proteínas comienza cuando los ribosomas leen ciertas *señales de inicio* en el ARN y termina cuando leen otros *tripletes de finalización*. Parece evidente,

⁶⁸⁸ Cf. Ch. WILLS, *Exons, Introns, and Talking Genes: The Science Behind the Human Genome Project*, Basic Books, New York, 1991.

pues, que a toda secuencia de bases en el ADN corresponde parte o la totalidad de un determinado producto proteínico, con una función específica en el organismo del que forme parte.

Las instrucciones de un lenguaje de programación tienen sentido y pueden ser comprendidas perfectamente en el marco del compilador utilizado, dentro del cual le son asignados valores a las variables y funciones u operaciones determinadas a las instrucciones. El valor de las variables y las operaciones derivadas de ciertas instrucciones no se ve modificado, en principio, por el contexto en el que opera el sistema. Ninguna información que llegue al sistema, en condiciones normales de funcionamiento y recepción, amplía o disminuye el número de estados⁶⁸⁹ posibles que sus instrucciones de programación permiten.

La investigación se desarrolla bajo el supuesto de que cuando lleguemos a conocer ese lenguaje, podremos *reprogramar* al individuo para corregir su anomalías y disfunciones⁶⁹⁰. Es decir: una vez comprendida la estructura y función del genoma humano, una vez que los conceptos de código genético, programa genético y mensaje genético han sido precisados, podremos elaborar una explicación de base genética para todas las características fenotípicas, incluyendo casi todos los aspectos de la salud humana, la enfermedad e incluso de ciertos comportamientos.

Una descripción de la vida en términos de información, mensajes y códigos lleva a considerar a los organismos sistemas que reciben y almacenan información, capaces de modificar su conducta como resultado de esa información y dotados de diversas herramientas para detectar, organizar e interpretar el flujo de información. Los organismos no son sino la realización de un programa heredado, y la reproducción de sus moléculas constituyentes representa tanto su principio como su final, la causa y la meta⁶⁹¹. La reconceptualización de lo biológico en términos de código, programa y sistemas cibernéticos o computacionales de procesamiento parece ser ahora el cauce

⁶⁸⁹ La definición de *estado del sistema* puede resultar mucho más sencilla en el caso de un computador que en el de un organismo vivo. En una red neuronal artificial se entiende por *estado del sistema* el valor, en cada instante t , de los estados de activación de todos los elementos de proceso de la red. En cada instante puede distinguirse también un estado de las entradas y otro de las salidas del sistema, con lo cual se obtienen otras tres matrices que se añaden a la de conexión para poder definir un sistema y su estado temporal (cf. M. CORTÁZAR, M. CORTÉS y J.J. DÍAZ DE OTAZU, «Redes neuronales», en *Técnica industrial*, 209, 1993: 4-11, esp. p. 7). Por estado del sistema en un organismo vivo se podría entender el valor, en cada instante t , de los estados de activación de todos sus órganos y componentes funcionales. El problema está en simular/cuantificar procesos tan dispares como transmisiones sinápticas, flujo de iones en la membrana celular y catalización de reacciones químicas, que elevarían a magnitudes astronómicas el número de variables de entrada y de salida.

⁶⁹⁰ J. Watson caracterizó el Proyecto Genoma Humano como la búsqueda de «la respuesta última al soporte químico de la existencia humana», y afirmaba que «en gran medida, nuestro destino está en nuestros genes» (WATSON, J.D., «The Human Genome Project: Past, Present and Future», *Science*, 248, 1990: 44-48). Según otros, «conociendo el genoma humano completo conoceremos lo que es ser humano» (W. Gilbert, citado por R. LEWONTIN, «The Science of Metamorphoses», *New York Review of Books*, April 1989: 18).

⁶⁹¹ Cf. F. JACOB, *La Logique du Vivant. Une histoire de l'hérédité*, Gallimard ed., Paris, 1970: 283; R. DAWKINS, o.c. (nota 662), pp. 67-97.

para una antigua ambición metafísica: demostrar que los organismos son realmente máquinas, y que en tales términos han de explicarse sus procesos⁶⁹².

Sin embargo, el recurso al modelo metafórico de «programa informático» poco aclara la naturaleza del ADN. Entre las diferencias fundamentales que impiden trasladar el concepto de «programa» desde un sistema informático a un organismo vivo, están (muy esquemáticamente enunciadas) las que siguen [SC = *sistema computacional*; OV = *organismo vivo*]:

- 1ª. i) Las instrucciones del programa en el SC determinan directamente todos los *estados* posibles del sistema⁶⁹³. [O bien: para cada estado del sistema existen una o varias instrucciones de programación responsables del mismo.]
- ii) En el OV, las instrucciones del «programa» genético determinan [¿*directamente*?] todos los *componentes* del sistema. Pero son las interrelaciones entre estos componentes, conforme a las leyes que regulan los fenómenos a niveles no genéticos [epigenético, proteínico, orgánico, cerebral], las que explican los diferentes estados del sistema. [O bien: para cada estado del sistema existen uno o varios componentes interactivos responsables del mismo.]

Es decir: una vez producidos todos los componentes orgánicos que regulan el metabolismo y funcionamiento de un ser vivo son las leyes de la bioquímica y la fisiología celular animal (no las de la genética) las que explican la interrelación de estos componentes y determinan estrechamente los diferentes estados en que pueda encontrarse el organismo. En organismos complejos probablemente será preciso recurrir a leyes y explicaciones de otro nivel (neuronal, lingüístico, psicológico, capaces de integrar múltiples variables de entrada y salida) si queremos comprender la interrelación y sucesión de estados en el sistema⁶⁹⁴.

⁶⁹² H.L. KAYE, *The Social Meaning of Modern Biology*, Yale University Press, New Haven, CT, 1986: 56; DAWKINS, o.c., cap. 6: «La máquina de genes».

⁶⁹³ Los expertos en computación podrían objetar que, en los SC que ejecutan algoritmos genéticos para simular procesos aleatorios reales de mutación y recombinación, los estados posibles del sistema no están determinados en absoluto; mientras que sí lo estarían en la ejecución de algoritmos genéticos para simular procesos de selección natural. Yo no me estoy refiriendo a que lo determinado sea la solución final, sino a los estados en que el sistema puede encontrarse mientras ejecuta tales algoritmos, determinados, repito, por el margen que sus instrucciones le permiten.

⁶⁹⁴ Sólo en organismos tan sencillos como el nematodo *Caenorhabditis elegans*, entre cuyas características destacan la simplicidad estructural y el hecho de que durante su estadio adulto el número y la disposición de sus células son fijos (lo cual no sucede en organismos un poco más elaborados), tiene sentido afirmar que los estados relacionados con las diferentes fases de desarrollo obedecen a un esquema temporal de diferenciación estrictamente determinado por sus genes. Cf. J. SULSTON *et al.*, *Nature* 35, 1992: 37.

- 2^a. i) Los programas para SC que conocemos carecen de líneas con instrucciones inútiles, redundantes o superfluas.
- ii) Los OV contienen en su «programa» extensos fragmentos llamados intrones o «ADN basura/chatarra», cuya función se desconoce o, simplemente, es redundante/superflua⁶⁹⁵.

Los intrones podrían ser las *huellas de la evolución* fijadas en el genoma. Falta por aclarar si tales fragmentos carecen efectivamente de función específica y pueden compararse, por ejemplo, con las líneas de comandos o instrucciones en un archivo «batch» desactivadas mediante una instrucción inicial, cuando se añaden otras que convierten en superflua a la anterior.

- 3^a. i) A idénticas instrucciones de programación en el SC corresponden necesariamente idénticas funciones o estados del sistema. [O bien: ningún factor endógeno influye en el programa del sistema de tal modo que a idénticas instrucciones de programación correspondan estados o funciones diferentes del sistema.]
- ii) Pero en los OV, a idénticas instrucciones de programación pueden corresponder estados o funciones diferentes del sistema. [O bien: factores endógenos como los intervinientes en el mecanismo de *imprinting* pueden dar como resultado que a idénticas instrucciones de programación)o secuencias de nucleótidos en el ADN) correspondan estados o funciones diferentes del sistema) es decir, sean interpretadas y transcritas de manera diferente).]

Los mamíferos heredan de sus padres dos series completas de cromosomas y, por tanto, dos copias de cada gen autosómico. Normalmente se expresan ambas copias pero, en una minoría de casos, un mecanismo conocido como *imprinting* genómico [*genomic imprinting*] es la causa de que la expresión de un gen varíe dependiendo de su origen materno o paterno. Los nuevos hallazgos sugieren que el *imprinting* puede haber evolucionado como una extensión del papel de defensa contra huéspedes que

⁶⁹⁵ De los más de 3.000 millones de bases, distribuidas en 46 cromosomas, que constituyen el genoma humano, se calcula que sólo un 3 ó un 5% de esa cantidad constituyen la totalidad de los genes humanos (entre 100.000 y 200.000 aproximadamente). El 95% restante, al menos en los mamíferos, constituye probablemente información «de archivo» que actualmente no utilizamos, pero que por no suponer un lastre pesado se conserva y transmite de una generación a otra. Se dispone así de un material inicial para la construcción de nuevos genes a lo largo del ciclo evolutivo. Cf. Antoine DANCHIN, «La secuenciación de pequeños genomas: hacia la descripción completa de un organismo vivo», *Mundo Científico*, nº 134, vol. 13, 1993: 378.

desempeña la metilación del ADN contra organismos invasores⁶⁹⁶. Esto significa que la maquinaria de transcripción celular debe ser capaz de discriminar entre la copia materna y la paterna del gen. Dado que se han utilizado ratones genéticamente idénticos en todos los loci para estos experimentos, *la discriminación no puede ser debida a diferencias en la secuencia de nucleótidos, sino que deben ser causadas por alguna forma de modificación paterno-específica que afecta a la capacidad de un gen para ser transcrito*⁶⁹⁷.

- 4ª. i) En los SC puede ser identificado rápidamente cualquier estado o función (si los hubiere) no contemplados en las instrucciones de programación y provocados por la acción de factores externos o ambientales⁶⁹⁸.
- ii) Los OV, por el contrario, han sido «diseñados» para mantenerse en constante interacción con el entorno, lo cual dificulta enormemente la discriminación entre los factores externos/ambientales y los internos (genéticos, orgánicos) responsables de *todos* sus estados, funciones o conductas.

Mientras en los SC la influencia del entorno es escasa, irrelevante o nula) y de haberla podría identificarse rápidamente, porque normalmente perturba el funcionamiento del sistema), en los OV, «programados» en principio para interactuar exitosamente con su entorno, es cuantitativa y cualitativamente mayor y mucho más difícil de rastrear a propósito de cada estado o función del sistema. El número de variables dependientes e independientes a tener en cuenta es mucho mayor en el caso de los OV. En relación con los SC, la mayoría de los modelos deterministas se incluyen en una clase amplia de expresiones matemáticas llamadas *Ecuaciones Funcionales*, y tales modelos se definen como «interpretaciones matemáticas de procesos experimentales caracterizados por la inaleatoriedad de los resultados». Así, un modelo determinista

⁶⁹⁶ La razón de ser del *imprinting* no está clara, aunque los análisis en los dos últimos años de genes endógenos marcados y aislados respaldan la conexión previa entre *imprinting* y metilación del ADN. Cf. Denise P. BARLOW, «Methylation and Imprinting: From Host Defense to Gene Regulation?», *Science*, 260, 1993: 309.

⁶⁹⁷ En uno de los modelos propuestos para explicar el fenómeno se ha sugerido que la modificación es añadida durante la gametogénesis, el único período durante el cual los genomas paterno y materno están separados y pueden estar sujetos a diversas influencias. Según este modelo, habría al menos dos pasos: [1º] reconocimiento de una secuencia de elementos, llamado también *imprinting box* (segmento de *imprinting*) en el locus del gen; y [2º] modificación de esta secuencia por un factor de *imprinting*. Cualquier gen que contenga la caja de *imprinting* estará sujeto a la modificación paterno-específica por el factor de *imprinting* durante la gametogénesis. Cf. BARLOW, *ibid*.

⁶⁹⁸ El hecho de que sistemas de ecuaciones simples, por ejemplo, no siempre den los mismos resultados o lleven a soluciones imprevistas es irrelevante, porque no implica que el resultado deba explicarse por influencia externa. Alguien podría considerar este tipo de cuestiones un reflejo en matemáticas del principio de indeterminación de Heisenberg, pero la salida estaría en manejar «resultados más probables» en lugar de «determinados».

«repite exactamente los mismos resultados si se apoya en idénticos supuestos»⁶⁹⁹. El problema, según este mismo autor, es que «son modelos [los deterministas] excesivamente rígidos para traducir una realidad biológica y médica, pero no obstante, son de gran importancia para el estudio, control y tratamiento de un cuantioso grupo de procesos (biológicos y médicos)». Los más utilizados son una subclase, los modelos deterministas continuos, denominados así por «transcurrir apoyados en la variable tiempo, como una variable continua». Pero Grimalt, antes de enumerar posibles aplicaciones, advierte de lo siguiente: «Los modelos [deterministas] son básicamente continuos, más bien que discretos, aunque, como se sabe, los fenómenos discontinuos son, por cierto, los más abundantes en la Naturaleza»⁷⁰⁰.

- 5^a. i) En los programas para SC, el significado de los términos e instrucciones del programa viene exactamente precisado en los algoritmos y reglas sintácticas del programa⁷⁰¹.
- ii) En los OV, el significado de las instrucciones contenidas en el ADN no está completamente precisado en el momento de ser leído por la maquinaria enzimática celular, sino que puede ser alterado en función de señales químicas o eléctricas que llegan al entorno celular donde se desarrollan los procesos de transcripción y traducción⁷⁰².

Me remito aquí a la diferencia existente entre un cálculo lógico o sistema axiomático y el lenguaje natural. Mientras en el primero el significado de sus términos singulares y proposiciones viene exactamente precisado por los lugares de argumento y reglas de inferencia, en los lenguajes naturales no bastan las reglas sintácticas ni gramaticales para precisar el significado de los términos, pues el contexto y el uso resultan determinantes para identificar su riqueza y pluralidad significativa. El ADN, de hecho, puede ser considerado un lenguaje natural, cuyo alfabeto se combina con arreglo a una sintaxis complicadísima, de la que apenas estamos comenzando a saber sus reglas elementales. Se habla incluso de «dialectos» dentro de ese lenguaje natural, diferentes según cada especie. Todos los genes de *E. coli*, por ejemplo, prefieren un codón determinado para codificar ciertos aminoácidos, distinto del utilizado por otras especies

⁶⁹⁹ Cf. Pedro GRIMALT IVARS, «Modelos determinísticos en el campo de la Medicina y Biología», *Arbor*, CL, 591, 1995: 140.

⁷⁰⁰ *Ibid.*, 140-141.

⁷⁰¹ Esto no excluye que las instrucciones se interfieran entre sí, porque muchas se programan con este fin. Lo que digo es que esa interferencia siempre es «rastreadable», excepto cuando se basa en cálculos aleatorios.

⁷⁰² Uno de los modelos clásicos es el del operón de la lactosa, donde interviene un gen regulador de la expresión génica en función de las concentraciones de lactosa en el medio celular.

para codificar idénticos aminoácidos. Si el codón preferido contiene Citosina en lugar de Guanina, se dice que su ADN «cecea»; si es a la inversa, decimos que «gegea»⁷⁰³.

- 6^a. i) No se conocen programas o algoritmos para computadores capaces de introducir, de modo sistemático, modificaciones en el significado de sus términos, reglas e instrucciones. Su eficacia depende precisamente de la regularidad y fiabilidad con las que ejecutan esas instrucciones⁷⁰⁴.
- ii) Pero algunos organismos evidencian sofisticados mecanismos de control y procesamiento de la información genética, capaces de inducir modificaciones sistemáticas en lo que serían las instrucciones o secuencias básicas de sus «programas genéticos». Tales propiedades *mutágenas* suponen una ventaja adaptativa para el sistema, a lo largo del ciclo evolutivo, mientras que, probablemente, harían del computador un trasto inútil.

El estudio de los fenómenos de edición [*editing*] del ARN, arroja algunos interrogantes sobre la relación determinante entre secuencias de ARN (las cuales, se supone, deberían ser meros transcritos de las secuencias codificadoras del ADN) y las proteínas o macromoléculas derivadas. En este proceso no puede decirse que la información necesaria para codificar una proteína se encuentre presente en el ADN del núcleo celular o en el ARN mitocondrial, puesto que el ARNt es sometido a una serie de transformaciones (*editing*) durante las cuales le son añadidas o substraídas un número a veces importante de uridinas. Laura F. Landweber y Walter Gilbert informaron hace algún tiempo de cómo el *editing* del ARN cinetoplástico altera los transcritos del ARN mitocondrial por adición/delección de residuos de uridinas, produciendo estructuras de lectura abierta que pueden ser el doble de largas del ARN original. El fenómeno ha sido observado en *Trypanosoma brucei*, *Leishmania tarentolae*, *Cristhidia fasciculata* y en otras especies de parásitos de insectos (*Herpetomonas*, etc.). En opinión de ambos, el *editing* del ARN constituye una nueva fuente de mutaciones para cambio estructural a lo largo del tiempo evolutivo, pues se ha comprobado que las proteínas editadas acumulan mutaciones casi dos veces más rápidamente que las versiones no

⁷⁰³ Debo esta idea a José Oliver, del Departamento de Biocomputación (Facultad de Ciencias, Univ. de Granada), tras una interesante discusión en el curso «Retos éticos y sociales de las nuevas tecnologías en biomedicina». *Cursos Internacionales del Centro Mediterráneo*, Motril, 18-23 de septiembre de 1995.

⁷⁰⁴ Todos los programas clásicos responden a este esquema. Los algoritmos genéticos, sin embargo, no cumplen estas propiedades. ¿Por qué? Precisamente porque son los utilizados para simular procesos evolutivos, basados en la dinámica de mutación al azar y recombinación. Cuando se ponen en marcha, sólo algunos se resuelven, y sobre estos resultados continúa el cálculo. Pero las interpretaciones del ADN en términos de «programa computacional» se hicieron según el modelo de los programas clásicos, algunos años antes de que pudieran diseñarse los primeros algoritmos genéticos.

editadas⁷⁰⁵. Aunque por el momento se conocen muy poco los mecanismos y leyes que regulan el fenómeno, lo dicho basta para poner de manifiesto la existencia de un sofisticado mecanismo de control en algunos organismos vivos, tanto sobre la *ejecución* de su propio «programa genético» como sobre las *instrucciones/líneas* del programa. Esta capacidad de inducir modificaciones en las instrucciones del propio programa) con la posibilidad de que tales mutaciones aporten mejoras o desventajas adaptativas del organismo frente al medio) no parece existir en los programas informáticos conocidos hoy, ni siquiera en los llamados *sistemas expertos*; mucho menos en los programas utilizados cuando comenzó a emplearse el modelo metafórico computacional para explicar el papel, funciones y naturaleza de la información genética⁷⁰⁶.

Un ejemplo más ilustra este aspecto: El ratón contiene la mayoría de los genes humanos y parece que las regiones codificantes y los elementos reguladores se conservan mucho más, durante la evolución, que el ADN intergénico. El análisis comparativo de secuencias de ADN humano y de ratón será, pues, de gran ayuda en la identificación y análisis de los genes humanos que persigue el PGH. Pero este objetivo se ha topado con algunos obstáculos. La identificación de las regiones codificantes) exones) resulta más complicada de lo esperado porque muchos genes muestran patrones alternativos de *splicing* (cf. cap. 2) del ARN, de manera que a partir de la misma secuencia génica en el ADN se pueden transcribir varios ARNm diferentes cuyo empalme (*splicing*) puede originar combinaciones diferentes de exones o situar determinados exones en lugares diferentes⁷⁰⁷. Esto significa que para definir todas las formas alternativas de algunos genes en particular se tendrían que estudiar cuidadosamente los ARNm en los tejidos apropiados⁷⁰⁸.

- **Conclusión:** No he pretendido realizar un análisis exhaustivo de lo inadecuados que resultan modelos computacionales como «programa» o «lenguaje de programación» para explicar el funcionamiento del ADN y su expresión. Pero sí creo haber proporcionado algunas observaciones provisionales que aconsejarían el recurso a otras metáforas o analogías para explicar y comprender mejor el conjunto de funciones y competencias atribuidas al ADN. Para cada uno de los apartados anteriores podría aducirse la existencia de sofisticados sistemas expertos o redes neurales) neuromiméticas) con algunas de las propiedades que yo atribuyo exclusivamente al

⁷⁰⁵ Laura F. LANDWEBER y Walter GILBERT, «RNA editing as a source of genetic variation», *Nature*, 363, mayo 1993: 179-182.

⁷⁰⁶ Cf. F. JACOB, o.c. (nota 691), *ibid.*

⁷⁰⁷ Cf. Montserrat BACH, «Corte de intrones y empalme de exones», *Investigación y Ciencia*, mayo 1992: 60-67.

⁷⁰⁸ Esto no resta importancia a la identificación de todos los genes humanos ni valor instrumental a semejante infraestructura, en orden a explorar múltiples aspectos de la biología contemporánea. Pero sí relativiza las pretensiones de los enfoques genéticos deterministas y reduccionistas. Cf. L. HOOD, «Biology and Medicine in the Twenty-First Century», en D.J. KEVLES y L. HOOD, *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Cambridge-London, Harvard University Press, 1993: 136-163 [150].

ADN y a los sistemas de procesamiento de la información genética en seres vivos. Pero es preciso recordar que las metáforas computacionales para explicar el papel de la información genética se empleaban ya en los 70, cuando los programas y algoritmos conocidos eran muy rudimentarios. En cualquier caso, argumentar con la existencia de programas capaces de modificar sus instrucciones en función de la información que sus sensores le proporcionan sobre el entorno es abandonar la concepción del ADN como un «programa informático» que determina completamente los diferentes estados del sistema.

Una descripción más precisa del papel del ADN obligaría a considerarlo como *portador de información* que es leída por la maquinaria celular en el proceso de fabricación de proteínas. Pero en la doctrina molecular al uso, el ADN es presentado primero como portador de información, después como anteproyecto, luego como proyecto y, finalmente, como programa cuyas instrucciones dictan la sucesión de los procesos moleculares y sus derivados orgánicos. Hay quienes ven en esto la transferencia a la biología de la creencia en la superioridad del trabajo mental sobre el meramente físico, de quien planifica y diseña sobre el operador no cualificado en la cadena de montaje. Para biólogos evolutivos como Lewontin (cf. notas 687, 828), la actual *fetichización del ADN* se debe al entusiasmo con el que se han expuesto los logros en su estudio y a la inocencia de gran parte de los divulgadores científicos, sin descartar otras predisposiciones ideológicas.

En opinión de Stuart Newman⁷⁰⁹, la metáfora idealista/computacional de «programa» ha retrasado algunos avances en embriología y biología evolutiva. Supone desconocer el verdadero papel del ADN y pasa por alto numerosas evidencias aportadas por la literatura experimental. El resultado es la generalización de una doctrina muy cuestionable sobre el ser humano y, sobre todo, una tergiversación del carácter no reduccionista de las teorías de Darwin y Mendel. Se introduce así un claro idealismo en Biología, evidenciado en la atribución de competencias excesivas a la molécula de ADN. La literatura científica ofrecía modelos metafóricos como el de *sistema dinámico* en física, mucho más adecuados para la explicación de los procesos moleculares⁷¹⁰.

Una adecuada comprensión del papel de la molécula de ADN, del término «programa genético», del *imprinting* del ADN, del ajuste (*splicing*) y edición (*editing*) del ARN; y del papel de los transposones o de fenómenos de intercambio complejo de material genético⁷¹¹, mostraría la flexibilidad de este material y sus múltiples niveles de regulación, aspectos fundamentales para clarificar argumentos en la polémica

⁷⁰⁹ Cf. S.A. NEWMAN, «Idealist Biology», *Perspectives in Biology and Medicine*, 31, 1988/3: 353-368; ID., «Genetic Engineering as Metaphysics and Menace», *Science and Nature*, n. 9-10, 1989: 113-124.

⁷¹⁰ Y de otros muchos procesos complejos, donde la interacción de sus componentes es la clave. Cf. I. HACKING, *La domesticación del azar. La erosión del determinismo y el nacimiento de la ciencia del caos*. Gedisa, Barcelona, 1990; G. NICOLIS - I. PRIGOGINE, *La estructura de lo complejo*. Alianza Universidad, Madrid, 1994.

⁷¹¹ Cf. John RENNIE, «Las nuevos giros del ADN», *Investigación y Ciencia*, mayo de 1993: 69-75.

reduccionismo/holismo en biología, determinismo genético/no-determinismo en bioética/derecho genético y para el debate sobre eventuales intervenciones en el patrimonio genético humano⁷¹².

Finalmente, parte, la vertiginosa evolución tecnológica del *hardware* desarrollado para computación de alto rendimiento se está produciendo gracias a los progresos obtenidos en la imitación digital de los sistemas de procesamiento de la información que utilizan los seres vivos, cuya mejor expresión son las redes neurales capaces de procesamiento múltiple en paralelo⁷¹³. La literatura experimental más reciente en biología molecular ha comenzado a incorporar esta perspectiva en su aproximación a los problemas genéticos, como salida más razonable ante los fracasos continuos de los modelos deterministas y reduccionistas anteriores, basados fundamentalmente en una lógica lineal y monogénica que tomaba como modelo de procesamiento de la información genética los ordenadores digitales convencionales y sus programas⁷¹⁴.

3.2. Inconsistencias de un paradigma muy difundido en biomedicina

El progresivo desarrollo de la Biología Molecular sorprende por la facilidad con que nos descubre propiedades novedosas del material genético y, al mismo tiempo, por la rapidez con que oscurece o relativiza nociones y supuestos de la investigación que considerábamos esclarecidos. Una observación nos pone sobre la pista: el continuo

⁷¹² Cf. Miguel MORENO, «El lastre de los modelos computacionales en el desarrollo de la genética humana y sus implicaciones éticas», en BUSTOS, ECHEVARRÍA *et al.* (comps.), *Actas del I Congreso de la Sociedad Española de Lógica, Metodología y Filosofía de la Ciencia*. Dpto. Repr. UNED, Madrid, 1993: 436-441.

⁷¹³ Desde hace unos meses se vienen estudiando las propiedades combinatorias del ADN para diseñar ordenadores analógicos (no digitales) capaces de resolver problemas inaccesibles a las máquinas digitales convencionales y de hacerlo de una manera eficaz, rápida y muy específica. La limitación de los ordenadores digitales está en su incapacidad manifiesta para manejar algoritmos no deterministas y resolver problemas no secuenciables, por lo que el recurso a ordenadores analógicos será una potente herramienta para la resolución de problemas de combinatoria y para *ordenar* secuencias, dado que *dejan evolucionar* el sistema. Cf. Leonard ADLEMAN, *Science*, 11 de noviembre de 1994; *El País*, 4 de enero de 1995: 23.

⁷¹⁴ «The interactions of biological macromolecules and the flow of regulatory information that controls development, behavior, and homeostasis can be considered a genetic network. The nodes in such networks are genes or their RNA and protein products. The connections are the regulatory and physical interactions among the RNAs, proteins, and cis-regulatory DNA sequences of each gene. Modern molecular genetic techniques have greatly increased the rate at which genes are being recognized and their primary sequences determined. The challenge is to link the genes and their products into functional pathways, circuits, and networks. Analyses of regulatory networks (such as those involving signal transduction and transcriptional regulation cascades) illustrates combinatorial action that implements, for example, digital logic, analog-digital conversions, cross-talk and insulation, and signal integration. Although the existence of sophisticated network elements has been suggested by decades of physiological studies, what is new is the scale and detail becoming available for the components. Much of current molecular biology focuses on identifying new components, defining the regulatory inputs and outputs of each node, and delineating the physiologically relevant pathways. Intensive analysis of individual nodes reveals how many inputs and outputs potentially exist.» Cf. W.F. LOOMIS and P.W. STERNBERG, «Genetic Networks», *Science*, vol. 269, 4 Aug./1995: 649. También: Harley H. MCADAMS and Lucy SHAPIRO, «Circuit Simulation of Genetic Networks», *Science*, 269, 1995: 650-656.

aumento de información acerca de enfermedades y fenotipos humanos, enviada desde todos los laboratorios del mundo a las grandes bases de datos biomoleculares, contrasta con el exiguo número de enfermedades y fenotipos humanos sobre los cuales podemos afirmar que tenemos datos suficientes para su comprensión, diagnóstico y terapia. Quizás el hecho de que sólo el 2% de nuestra «dotación patológica» tiene algo que ver con la causalidad monogénica y que, incluso aquí, el fenotipo resultante está controlado por múltiples factores, explique la situación. Sin embargo, iniciativas como el PGH son presentadas y justificadas científicamente (cf. cap. 4) de tal manera que esta «lógica monogénica» parece aplicable, con los debidos refuerzos, al 98% de las fuentes más importantes de discapacidad prematura y muerte⁷¹⁵. Richard Strohmán y otros autores han analizado ciertas limitaciones del pensamiento genético en biotecnología e intentado bosquejar otras aproximaciones a la comprensión de los sistemas celulares y fisiológicos complejos. En este esquema, las reglas que rigen la regulación fisiológica y celular y los niveles superiores de organización se localizan no en el genoma, sino en las redes interactivas epigenéticas que organizan la respuesta genómica a las señales del entorno⁷¹⁶.

3.2.1. Un postulado: la mayoría de las enfermedades serán diagnosticadas y tratadas mediante tecnología genética (L. Hood): Buena parte de los proyectos recientes de investigación en biomedicina se fundamentan en el postulado (algunos lo llaman «paradigma genético»⁷¹⁷) de que la mayor parte de las enfermedades serán diagnosticadas y tratadas mediante tecnología genética (ésta era la tesis central de L. Hood y, en parte, de T. Caskey) cf. las reflexiones del cap. 4, sobre la que apoyaban sus expectativas acerca de la biomedicina del próximo siglo⁷¹⁸). Esta aproximación sólo es aplicable, en teoría, a las enfermedades realmente monogénicas, que constituyen únicamente en torno al 2% de la carga patológica total, como hemos dicho. Pero se ha puesto un enorme empeño para convencernos del valor del diagnóstico genético de las enfermedades complejas y multifactoriales más comunes, por más que algunos expertos hayan indicado que el análisis genético en sí

⁷¹⁵ Cf. Richard STROHMAN, «Epigenesis: The missing Beat in Biotechnology», *Biotechnology*, vol. 12, feb. 1994: 156-164.

* [NOTA: Parte de la bibliografía utilizada en los apartados que siguen fue extraída de R. Plomin (1990), R. Strohmán (1994) y de sucesivas consultas a la base de datos MEDLINE.]

⁷¹⁷ Cf. STROHMAN, o.c., p. 156; ÍD., «Ancient Genomes, Wise Bodies, Unhealthy People: Limits of Genetic Thinking in Biology and Medicine», *Perspectives in Biology and Medicine*, 37/1, 1993: 112-145; y Stuart A. NEWMAN, o.c., 1988/1989 (nota 709).

⁷¹⁸ Cf. C. Thomas CASKEY, «DNA-Based Medicine: Prevention and Therapy»; y Leroy HOOD, «Biology and Medicine in the Twenty-First Century», en: D. J. KEVLES y L. HOOD, *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Cambridge-London, Harvard University Press, 1993: 111-135 y 136-163, resp.

mismo no sirve para predecir, diagnosticar o tratar enfermedades como el cáncer poligénico o la hipertensión, por ejemplo, u otros fenotipos humanos complejos⁷¹⁹.

3.2.2. Insuficiencia del análisis genético para la predicción de fenotipos complejos: Según Strohman, el fracaso del análisis genético para predecir el resultado de fenotipos complejos en los que están implicados muchos genes ha sido ratificado por los fenómenos recientemente descubiertos de *regulación epigenética* en las células y en los sistemas fisiológicos interactivos. Estos descubrimientos obligan a admitir, por un lado, la existencia y función de genes redundantes⁷²⁰ y, por otro, el papel de las redes metabólicas y celulares que proporcionan el contexto para la expresión génica. Estas redes son a menudo adaptativas y cumplen las mismas finalidades (es decir, llevan a los mismos resultados) a través de múltiples trayectos que pueden solaparse entre sí⁷²¹. La ocurrencia de estos dos fenómenos introduce elementos de confusión importantes en todas las predicciones basadas en una «lógica genética lineal» (gen ó proteína ó fenotipo)⁷²².

Muy recientemente, directores de prestigiosas instituciones dedicadas a la investigación en biomedicina han reconocido oficialmente los fracasos de numerosas y costosísimas investigaciones de vanguardia proyectadas desde este enfoque reduccionista, en términos idénticos a los criticados en este trabajo para comentar, por ejemplo, las dificultades de las TG en humanos y la explicación de enfermedades, comportamientos y otros fenotipos complejos apelando a genes individuales. En unas recientes declaraciones, Harold Varmus, director de los NIH de EE.UU., hubo de reconocer que la terapia génica como tratamiento para enfermedades humanas ha sido “vendida en exceso” por los científicos y los medios de comunicación⁷²³, a pesar de que hasta ahora ha supuesto un fracaso prácticamente uniforme, como resultado de un informe preparado durante siete meses cuyas conclusiones le expusieron un completo panel de catorce científicos concedores del asunto. La conclusión de este informe es que la manipulación de genes «acabará mostrando su utilidad algún día», pero antes «hay que rellenar grandes agujeros de conocimiento» para que llegue a ser un

⁷¹⁹ Cf. R.C. STROHMAN, o.c., *ibid.*; R.C. LEWONTIN, *Biology As Ideology*. Harper Perennial, New York, 1992; D. WAHLSTEN, «Insensitivity of the analysis of variance to heredity-environment interaction», *Behav. and Brain Sci.*, 13, 1990: 109-161.

⁷²⁰ Cf. WILKINS, A.S., *Genetic Analysis of Animal Development*. Wiley-Liss Press, New York, 1993².

⁷²¹ Compárese esto con lo dicho en la nota 689 acerca del funcionamiento de las redes neurales.

⁷²² La exactitud de las predicciones basadas en esta lógica lineal ha sido cuestionada ya desde muchos puntos de vista. Cf. VICEDO, o.c. (nota 659), 1993: 41-58.

⁷²³ Recordemos lo dicho en el cap. 5 sobre la pésima literatura de divulgación científica que difundió las ideas eugenésicas y que, con distorsiones corregidas y aumentadas, sigue despertando falsas expectativas respecto al PGH. A toda ella hay que añadir el suplemento de *El Mundo* sobre «La ciencia en el siglo XXI» (3ª sem., sept. 1995) y todos los números, pero en especial el de diciembre de 1995, de «Muy Interesante».

tratamiento efectivo. El comité de expertos acusaba «tanto a los medios de comunicación como a los centros de investigación de exagerar las “promesas” de esta terapia ante un público crédulo y sus conclusiones eran tajantes:

“Mientras las expectativas y las promesas de la terapia génica son enormes, su eficacia clínica no ha sido definitivamente demostrada hasta ahora en ningún protocolo”⁷²⁴.

En los apartados que siguen intento mostrar las limitaciones de los enfoques que explican este fracaso, apelando una vez más a las aportaciones de la literatura experimental en biomedicina que, desde hace tiempo, sugieren la necesidad de introducir nuevos postulados orientadores de la investigación.

3.2.3. Un viejo conocido en biología: El fenómeno de la regulación epigenética. El control epigenético es una idea ya vieja en biología⁷²⁵ y refleja la certeza de que, cuando están implicados muchos genes, el mero análisis lineal es insuficiente para permitir predicciones fiables. En los casos multigénicos, el sistema está dominado por una lógica no lineal, en la que señales del ambiente y otras relacionadas con el desarrollo juegan un papel predominante en la determinación del fenotipo. En la práctica, esto significa que los genes pueden ser necesarios, pero no suficientes, para el resultado, para la predicción y para el diagnóstico. Aunque el control epigenético es bien conocido como fenómeno, sólo en los últimos años está comenzando a ser estudiada la lógica de su funcionamiento. Este enfoque se ha visto potenciado porque en algunas áreas de la biomedicina el progreso ha sido a todas luces menor de lo esperado y se sospecha que los errores están no tanto en los proyectos llevados a cabo como en el propio paradigma de investigación biomédica que los sustentaba.

Como señalaba Kuhn⁷²⁶, son necesarios muchos años de trabajo dentro de un paradigma antes de que los errores resulten evidentes, se acumulen anomalías y sea preciso adoptar nuevas perspectivas. En la moderna biotecnología, donde las grandes inversiones públicas/privadas en materiales y recursos humanos pueden ir fácilmente ligadas a conceptos muy prometedores pero en última instancia equivocados, parece importante examinar con detalle y a menudo lo que el paradigma vigente da de sí.

⁷²⁴ Cf. *El País*, 9 de diciembre de 1995: 26.

⁷²⁵ Cf. S. WRIGHT, «The physiology of the gene», *Physiological Reviews*, 21, 1941: 487-527.

⁷²⁶ Cf. Thomas S. KUHN, *La estructura de las revoluciones científicas*. FCE, México, 1971 [orig.: 1962].

3.2.4. Dificultades para incorporar el fenómeno de la redundancia informativa al paradigma biomédico actual: El principal supuesto de la moderna investigación biomédica es que *genes únicos tienen efectos únicos*. Este postulado es esencial para diversas áreas:

- *Genética médica*, que busca la cartografía isomórfica de las enfermedades humanas en genes mendelianos;
- *Biología molecular*, que busca identificar los mecanismos únicos, de base genética, que dirigen los procesos celulares; y para la
- *Biología del desarrollo*, que presupone (i) la existencia de programas genéticos; (ii) los efectos aditivos de los genes; y (iii) la capacidad de cartografiar complejos estadios de desarrollo de las secuencias aditivas programáticas en el ADN.

Estas presuposiciones (aunque cada vez con más dificultades), explican también los principales rasgos del PGH. Este proyecto se ha convertido en la piedra angular del paradigma biomédico y ha vendido a todo el mundo una guía muy simplista para la investigación, desarrollo y futuras aplicaciones de los conocimientos genéticos. Estos serían sus principios básicos:

- 1º. Todas las enfermedades importantes no infecciosas son causadas por genes defectuosos.
- 2º. El diagnóstico y la terapia (puede estar) disponible sólo a través del análisis genético.
- 3º. La acción, la conducta y otros fenotipos humanos complejos son de base fundamentalmente genética y, con el tiempo y las técnicas adecuadas, pueden ser cartografiados en factores mendelianos⁷²⁷.

Pero como Brenner⁷²⁸ y otros han señalado, el postulado del determinismo genético como guía de la investigación (genes únicos provocan efectos únicos) está siendo socavado por un cuerpo emergente de evidencias que muestran la importancia de la redundancia informativa en la regulación celular (varios genes pueden especificar una misma función dada). Este fenómeno cuestiona la estrategia reduccionista de asociar causalidad genética con fenotipo complejo, puesto que su principal herramienta de investigación (mutagénesis de saturación) depende totalmente de esta única ecuación. La principal ventaja de la aproximación reduccionista a la comprensión de la enfermedad estriba en su posible contribución a generar/construir un mapa de los factores que interactúan en la infraestructura responsable del fenotipo complejo. Pero la conducta final (un fenotipo patológico, por ejemplo) no está codificada en el ADN, sino más bien en toda la red celular epigenética, ambientalmente interactiva, que

⁷²⁷ Cf. STROHMAN, o.c., 1994: 156.

⁷²⁸ Cf. S. BRENNER, W. DOVE, I. HEWRSKOWITZ, R. THOMAS, «Genes and Development: molecular and logical themes», *Genetics*, 126, 1990: 479-486.

incluye el, pero no está limitada al, genoma. En este tipo de infraestructura biológica, la función genética redundante es sencilla de entender, pero no lo es tanto el segundo nivel de redundancia informativa) el control epigenético) , que requiere un breve rodeo.

3.2.5. Aspectos epigenéticos de la regulación celular: Strohman afirma que, durante años, la mayoría de los biólogos han asumido, sin llegar nunca a formalizarlo, que toda célula contiene no uno, sino dos sistemas “canalizadores” de la información [*informational systems*]:

[1] El sistema genético habitual:

ADN ó ARN ó Proteína ó Fenotipo

Este sistema sólo es aplicable a una pequeña gama de fenotipos humanos y, en biomedicina, está restringido a enfermedades monogénicas como la distrofia muscular de Duchenne, la hemofilia y otras muchas de la misma clase⁷²⁹. Sin embargo, estas enfermedades suponen menos del 2% del total, como el propio Caskey reconoce⁷³⁰.

[2] El sistema “informacional” epigenético, basado en dos hipótesis:

1^a. *Hipótesis 1:1 sobre la relación entre genes-enfermedad* (Haldane). Esta correlación lineal entre genes y enfermedad, desde el punto de vista de la genética médica, puede ser correcta para la mayor parte [¿todas?] de las enfermedades monogénicas (el 2% de nuestra «carga patológica»).

2^a. *Teoría de la red*: poligénica, pleiotrópica, interactiva (Wright). Desde el punto de vista epigenético, las enfermedades comunes y poligénicas (el 98% de la carga patológica) se consideran influidas por muchos genes interactuando entre sí y con las señales del entorno. En el modelo de red, resulta muy difícil, si no imposible, rastrear el efecto de un gen mutante o ausente a través del laberinto de interacciones existente. Sucede, a menudo, que su efecto es neutralizado, y la redundancia a nivel genético se traduce en la activación de una «copia de seguridad» o gen sustituto, y todo el proceso se ve influido además por señales procedentes del entorno (redundancia a nivel epigenético).

⁷²⁹ Cf. una amplia relación en Joseph L. GOLDSTEIN y Michael S. BROWN, «Aspectos genéticos de la enfermedad», en WILSON, BRAUNWALD, ISSELBACHER *et al.* [Harrison] (eds.), *Principios de medicina interna*, Interamericana/McGraw-Hill, México, vol. I, 1991¹²: 30.

⁷³⁰ Cf. CASKEY, o.c. (nota 718), pp. 117, 119, 122, 127, 133-134.

Es evidente que el diagnóstico de enfermedades poligénicas condicionadas por este tipo de procesos proporcionará información poco fiable⁷³¹. El sistema informacional epigenético en las células incluye:

- (a) las series de genes interactivos (epistasis);
- (b) los genes interactivos y los productos genéticos (epistasis, pleiotropía); y
- (c) los productos del gen/genes interactuando entre sí y con el entorno (efectos poligénicos y pleiotrópicos).

(a), (b) y (c) definen un sistema *epigenético inestable* de gran complejidad, con funciones genéticas unitarias decisivas para el fenotipo resultante. De hecho, constituye un sistema caótico cuya principal característica es que, si bien permite construir un mapa detallado de todos sus componentes, sería imposible, mediante análisis mutacional exclusivamente, predecir un resultado único.

3.2.6. Dos ejemplos de regulación epigenética:

[1] *El trayecto de la angiotensina II en el tejido cardíaco* ilustra hasta qué punto un gen mutante puede él mismo ser redundante. Una única mutación en este trayecto no permite predecir la enfermedad cardíaca, puesto que ese trayecto contiene muchos elementos genéticos alternativos, todos los cuales realizarán idénticas funciones.

[2] Incluso sin redundancia a nivel genético, en las *redes celulares metabólicas (epigenéticas)* se han encontrado muchos ejemplos en los que la red simplemente será capaz de reajustarse por sí misma, cuando se den las señales apropiadas. El resultado de este reajuste es a menudo positivo pero impredecible, como se ha visto en la adaptación de corredores profesionales al estrés aeróbico. Estos individuos mayores muestran regulación epigenética de varias enzimas glicolíticas y mitocondriales claves, de forma que la utilización general de oxígeno sea mejorada, en comparación con hombres más jóvenes que realizan el mismo resultado final pero por trayectos diferentes. Esta respuesta implica, sin duda, cambios en la expresión genética, pues se sabe que la actividad física y la estimulación eléctrica reprimen y activan genes que codifican isoenzimas en las células de los músculos esqueléticos. Por tanto, el contexto de modelos/patrones de la expresión génica se halla, no en el genoma, sino en las redes epigenéticas interactivas⁷³².

Se puede afirmar que un sistema epigenético es caótico en el sentido de que es imposible predecir qué trayecto alternativo se usará; pero normalmente será posible

⁷³¹ Cf. STROHMAN, o.c., 1994: 157.

⁷³² *Ibid.*, p. 157.

determinar el potencial de cambio adaptativo bajo condiciones iniciales bien definidas y precisas⁷³³. La teoría del caos afirma que cada patrón de conducta ligado a un amplio número de elementos en interacción, que parecen ser azarosos e indeterminados, son en realidad patrones repetitivos que obedecen a reglas simples⁷³⁴. El sistema es, por tanto, un sistema caótico determinante, abierto a nuevas perspectivas que combinen la genética lineal con el análisis de sistemas complejos no lineales (epigenéticos). Vistas así las cosas, en biotecnología se podría intentar definir los parámetros de los sistemas complejos y de las perturbaciones específicamente ambientales que provocan un resultado patológico o sano único.

En los últimos cinco años se ha producido una avalancha de experimentos concluyentes sobre la importancia de la redundancia y la regulación epigenética, que muestran cómo células y organismos desarrollan, contra todo pronóstico, fenotipos normales *in vitro*. Investigando citoquinas, por ejemplo, se ha observado que las conexiones de las células en una matriz local proporciona el contexto para la modulación intracelular de toda una variedad de actividades⁷³⁵. En definitiva, muchas aportaciones recientes (y antiguas) procedentes de la investigación básica en genética y de otras áreas de la biología molecular y celular entran en conflicto con el determinismo genético dominante y obligan a buscar explicaciones en términos epigenéticos.

3.2.7. Determinismo genético vs genética de poblaciones: Lewontin, primero y, más recientemente, Whalsten, han señalado la tensión existente entre la genética de poblaciones y la genética médica. Argumentan que la principal herramienta estadística, el análisis de la varianza, o ANOVA, usada para asignar valor cuantitativo a la causalidad genética, es insensible a la interacción entre herencia y ambiente⁷³⁶. La insensibilidad no es tanta en los experimentos de cruces agrícolas para los cuales fue diseñado ANOVA, porque habitualmente las muestras suelen ser de gran tamaño. En los estudios de genética médica (pedigríes de familias numerosas) o en la genética de la conducta (estudios de gemelos), las muestras son relativamente pequeñas, de manera que para la detección de carencias en la interacción herencia-ambiente el margen de error aumenta bastante.

Wahlsten propone aceptar una aproximación estadística nueva, la regresión múltiple, que está reemplazando al ANOVA, pues para el tipo de estudios en cuestión

⁷³³ Cf. J.E. SKINNER *et al.*, «Application of chaos theory to biology and medicine», *Integ. Physiol. & Behav. Sci.*, 27, 1992: 39-53.

⁷³⁴ Cf. S. KAUFMANN, *The Origins of Order*. Oxford University Press, Oxford, 1993.

⁷³⁵ Cf. C. NATHAN y M. SPORN, «Cytokines in context», *Journal of Cell Biology*, 113, 1991: 981-986.

⁷³⁶ En esta misma línea van las críticas contra los modelos estadísticos más utilizados en genética de la conducta de Robert PLOMIN, *Nature and Nurture. An Introduction to Human Behavioral Genetics*, Boorcks/Cole Publishing Company, Pacific Grove, California, 1990: 28-64.

los dos procedimientos son esencialmente equivalentes⁷³⁷. Los expertos en genética agrícola detectan normalmente la interacción entre los genes y el medioambiente, y son enormemente cautelosos al aplicar los coeficientes de heredabilidad o al asignar cualquier valor numérico significativo a la causa genética cuando tratan con rasgos complejos. Su planteamiento es que cuando los efectos genéticos y ambientales son interactivos (no aditivos), los entornos cambiantes tendrán efectos poderosos sobre los genomas constantes. Bajos esta circunstancias es incorrecto usar el ANOVA para establecer la contribución genética a un fenotipo particular, a través de una amplia variedad de ambientes. La genética médica, sin embargo, usando el mismo ANOVA pero con un tamaño de muestra significativamente más pequeña, no detecta (como podríamos sospechar) esa interacción y, por consiguiente, asume que los efectos de la herencia y del ambiente son aditivos. Le asignan, así, un gran significado a los cocientes de heredabilidad y están muy convencidos de que estos números describen cuantitativamente la contribución de la herencia (separada) y del ambiente a un fenotipo particular⁷³⁸.

Estamos, pues, ante una *disonancia cognitiva* de tono mayor: Por un lado tenemos una literatura médica que afirma taxativamente que determinadas enfermedades complejas, aunque tengan un componente ambiental, tienen también un componente genético delimitado que puede ser descubierto y utilizado en la búsqueda de eventuales estrategias terapéuticas; y, por otro, tenemos serias reservas teóricas al respecto en sectores importantes de la genética de poblaciones (últimamente, los asesores de prestigiosas instituciones de investigación en biomedicina como los NIH de EE.UU. también se han hecho eco de estas reservas teóricas)⁷³⁹.

Aunque esta controversia requeriría un tratamiento mucho más amplio, lo cierto es que la genética médica, con una visión lineal de la causalidad genética que origina la enfermedad, no puede eludir la confrontación con un segmento significativo de su disciplina paralela, la genética de poblaciones, que considera los rasgos complejos, incluyendo las enfermedades, como altamente interactivos, epigenéticos e imposibles de reducir únicamente a elementos genéticos.

⁷³⁷ Cf. D. WAHLSTEN, «Insensitivity of the analysis of variance to heredity-environment interaction», *Behavioural and Brain Sciences*, 13, 1990: 109-161.

⁷³⁸ Cf. STROHMAN, *o.c.*, p. 157.

⁷³⁹ Cf. nota 724.

3.2.8. El alcance del determinismo genético en medicina: Si intentamos rastrear el determinismo genético en medicina tenemos que remontarnos hasta 1908, cuando Garrod⁷⁴⁰ consiguió cartografiar una enfermedad metabólica, la alcaptonuria, con arreglo a un patrón mendeliano de heredabilidad. Desde entonces se ha descubierto un gran número de enfermedades monogénicas y se ha ido popularizando la concepción de que todas las enfermedades son asequibles a una «lógica monogénica» y a posibles tratamientos mediante alguna clase de terapia génica. Sin embargo, sólo el reducido porcentaje de enfermedades monogénicas (raras e infrecuentes en el conjunto de la población) son objetivos legítimos de la nueva tecnología. La mayoría de las restantes enfermedades humanas (el 98%), incluyendo el cáncer y las enfermedades cardíacas, son poligénicas y multifactoriales, poco o nada asequibles a esta lógica monogénica porque en ellas los genes pueden ser necesarios pero no suficientes.

Las enfermedades puede ser clasificadas según estén determinadas antes o después de la fertilización. El 2% producidas antes de la fertilización son, por supuesto, genéticas, y la mayoría no admiten prevención. El 98% restante, determinadas tras la fertilización, pueden tener una causalidad múltiple, incluyendo efectos tempranos en el desarrollo; pero, en teoría, al menos éstas son predecibles y evitables. Los patrones de distribución de la enfermedad tienen que ver con las tendencias seculares y los cambios ambientales en grandes poblaciones (migraciones). Los patrones de distribución apuntan más a los cambios ambientales que al determinismo genético como factores útiles para comprender la incidencia de enfermedades modernas como el cáncer y las cardiovasculares⁷⁴¹.

3.2.9. Anomalías de la biología molecular importantes para el diagnóstico de enfermedades

[A] Hipertensión, infarto de miocardio y la mutación ACE⁷⁴²: Los RFLPs están siendo utilizados para obtener mapas de genes y de productos génicos que interactúan para producir un fenotipo patológico (enfermedad). Este uso de los RFLPs presupone que puede establecerse una asociación entre secuencias únicas de ADN (mutaciones) y la herencia del fenotipo, mutaciones que pueden ser localizadas sobre cromosomas específicos. El análisis mediante RFLPs puede llevar a detectar genes mutados de función conocida y, eventualmente, a tratamientos mediante terapia génica

⁷⁴⁰ Cf. Archibald E. GARROD, «The Incidence of Alkaptonuria: A Study in Chemical Individuality», *Lancet*, 2, 13 Dec./1902: 1617-1620; ÍD., *Inborn Errors of Metabolism*. Frowde & Hodder, London, 1909.

⁷⁴¹ Cf. A.L. BEAUDET, Ch.R. SCRIVER, W.S. SLY & D. VALLE, «Genetics, biochemistry and molecular bases of variant human phenotypes», *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*, McGraw-Hill, New York, 1995⁷: 56-64 y 66-74; T. MCKEOWN, *The Origins of Human Disease*. Basil Blackwell, Inc., Oxford, 1988.

⁷⁴² Enzima convertidora de angiotensina (abr. cast.: ECA).

o sustitución de productos génicos. Esta aproximación, teóricamente aplicable a enfermedades asociadas a genes singulares, tiene muchos detractores cuando se aplica a enfermedades poligénicas y multifactoriales.

El punto de partida del trabajo con RFLPs fue el análisis hecho por Lander y Bottstein, aplicado a la rata hipertensa⁷⁴³. Este trabajo mostró la asociación de la hipertensión con una mutación en el *locus* de la ACE, un gen responsable de convertir la renina en angiotensina, una proteína crucial para la regulación de la presión de la sangre. Trabajos posteriores, sin embargo, mostraron que la mutación ACE *no estaba asociada* con la hipertensión en humanos⁷⁴⁴. Otros estudios más recientes sugieren que, incluso para la rata hipertensa, ciertos cambios en estadios tempranos del desarrollo neutralizan la mutación ACE y originan un fenotipo casi normal. Por consiguiente, si las ratas jóvenes son obtenidas a partir de las madres genéticas portadoras de la mutación ACE y cuidadas por madres normales de linajes cercanos, las crías muestran niveles decrecientes de hipertensión⁷⁴⁵.

El infarto de miocardio en humanos también ha sido asociado a la mutación ACE⁷⁴⁶. Sin embargo, en este estudio fueron identificados muchos individuos con una mutación idéntica a la de quienes no tenían enfermedad cardíaca. Es obvio que estaban implicados otros factores. Pero este tipo de estudios raramente indaga cuántos genes o factores adicionales podría haber implicados. Por otro lado, la fisiología de la función cardíaca pone de manifiesto que las enfermedades asociadas a la mutación ACE son, muy probablemente, entidades multifactoriales y poligénicas. De ser así, cada uno de los muchos genes implicados tendría efectos pequeños, la redundancia estará presente y cualquier gen o incluso varios genes funcionalmente relacionados pueden ser *necesarios pero no suficientes* para precipitar una enfermedad cardíaca⁷⁴⁷. En estas circunstancias, el diagnóstico genético no podrá ser un modo fiable de predecir el fenotipo, porque el ambiente y la historia natural del individuo son los principales factores determinantes.

En cuanto a la función relacionada con la angiotensina, Strohmán considera evidente que la regulación epigenética redundante compensa el defecto genético singular. ¿Por qué? Porque parece que tanto en el ventrículo normal como en el enfermo, la ACE es una fuente menor de conversión de la renina en angiotensina II. Existen otras muchas proteasas séricas (genéticamente codificadas) que proporcionan

⁷⁴³ Cf. E.S. LANDER and D. BOTTSTEIN, «Strategies for studying heterogeneous genetic traits in humans by using a linkage map of restriction fragment length polymorphisms», *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 83, 1986: 735-737.

⁷⁴⁴ Cf. F. CAMBIEN, O. POIRIER *et al.*, «Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction», *Nature*, 359, 1992: 641-644.

⁷⁴⁵ Cf. STROHMAN, *o.c.*, 1994: 158.

⁷⁴⁶ Cf. CAMBIEN, POIRIER *et al.*, *ibid.*

⁷⁴⁷ Cf. J.L. KENNEDY, L.A. GIUFFIRA *et al.*, «Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a northern Swedish pedigree», *Nature*, 336, 1988: 167-170.

el 90% de los niveles de angiotensina II ventricular⁷⁴⁸. Por consiguiente, el diagnóstico genético de la mutación ACE ni predecirá la hipertensión ni el infarto de miocardio en humanos. Aunque la mutación ACE ciertamente provoque algún efecto, la explicación no determinista postula que en el nivel más amplio del sistema fisiológico-nervioso debe existir una complejidad interactiva adicional y una adaptación fenotípica, incluyendo la reducción o anulación por parte del sistema nervioso central de la producción de renina. La necesidad de recurrir a estos u otros elementos de la red de control hipertensivo desvela las simplificaciones que subyacen al determinismo genético como modelo explicativo. En esta misma línea pueden aducirse otros ejemplos como la regulación cortical y medular compleja de los ritmos cardíacos y de la presión sanguínea, enormemente sensibles a las señales ambientales y a las experiencias personales. Sin embargo, la comunidad biomédica persiste en exigir el uso del diagnóstico genético de la mutación ACE para predecir la tendencia a enfermedades cardíacas⁷⁴⁹. ¿Cómo explicar esto?

La biología molecular ofrece ya herramientas de gran resolución como los RFLPs para indagar en las redes de base genética como la de la hipertensión. Iniciativas como el PGH están poniendo a disposición de los investigadores mapas genéticos de muy alta resolución. Pero tales mapas quizás tengan que incluir cientos de genes y todos los productos genéticos que interactúan con las señales procedentes del entorno para cada rasgo o enfermedad multifactorial. La complejidad de un sistema así sólo puede ser descrita como caótica. Esto significa que habrá poco valor predictivo en los bits individuales de información genética que definen este sistema y que, más bien, será el sistema como un todo y sus respuestas a las señales internas/externas el que defina la hipertensión y otros fenotipos patológicos. Pretender, por tanto, llevar a cabo un programa de cribado genético dependiente de una sola variante genética es una aproximación incomprensiblemente simplificadora al problema, surgida de un optimismo ingenuo según el cual todos los controles residen en los elementos genéticos (de nuevo la atribución de competencias excesivas al ADN) y fruto de una extrapolación improcedente de la «lógica monogénica» a sistemas multifactoriales complejos como la hipertensión⁷⁵⁰.

[B] Dos enfermedades mentales importantes: la esquizofrenia y la depresión mental. Estas dos enfermedades, esquizofrenia y enfermedad bipolar (maníaco-depresión) ofrecen alternativas interesantes a un enfoque estrictamente genético. Su estudio ha sido el objeto de una financiación multimillonaria y continua,

⁷⁴⁸ Cf. STROHMAN, *ibid.*

⁷⁴⁹ Cf. T.W. KURTZ, «The ACE of hearts», *Nature*, 359, 1992: 588-589.

⁷⁵⁰ Cf. STROHMAN, *ibid.*, p. 159.

orientada fundamentalmente a descubrir su causalidad genética, pero con resultados que casi nada aportan a la comprensión de la enfermedad y a su tratamiento⁷⁵¹.

• **En la esquizofrenia**, los genes no tienen la única respuesta porque la no concordancia para gemelos monocigóticos es del 50%⁷⁵². Los intentos de cartografiar la esquizofrenia) en un estudio de familias inglesas e islandesas⁷⁵³) que apuntaban a un *locus* situado en el cromosoma 5, fueron anulados por otros estudio más amplios en familias suecas⁷⁵⁴. De estos resultados contradictorios se infiere que, muy probablemente, en la esquizofrenia hay varios genes implicados. Pero, también en este contexto, los estudios realizados no indagan cuántos genes más. Y esta cuestión es importante porque si están implicados más de 3 ó 4, es preciso cambiar de enfoque y postular que se trata de un proceso controlado por regulación epigenética.

Este enfoque alternativo adopta una hipótesis de trabajo en la que la causa genética es poco relevante y considera la esquizofrenia, junto con otros muchos fenotipos «mentales» complejos en humanos, una enfermedad del desarrollo. Apela a la observación de que, durante el desarrollo, ciertos cambios diminutos en el «cableado» del sistema nervioso son debidos a alteraciones no genéticas⁷⁵⁵. Durante los primeros estadios del desarrollo, las señales del entorno parecen desempeñar un papel crucial. Se ha sugerido que la manera desigual en que los gemelos monocigóticos comparten los recursos uterinos provocaría cambios en los «esquemas de cableado» nervioso embrionarios⁷⁵⁶, cambios decisivos para comprender el posterior resultado fenotípico. Esto se ha visto corroborado por la existencia de pequeñas diferencias anatómicas entre los gemelos monocigóticos, cambios microanatómicos que están presentes en el afectado pero no en el individuo normal del par⁷⁵⁷.

⁷⁵¹ Cf. HESTON, L.L., «Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers», *British Journal of Psychiatry*, 112, 1966: 819-825; ROSENTHAL, D., «Three adoption studies of heredity in the schizophrenic disorders», *International Journal of Mental Health*, 1, 1972: 63-75; KETY, S.S., D. ROSENTHAL *et al.*, «Studies based on a total sample of adopted individuals and their relatives: Why they were necessary, what they demonstrated and failed to demonstrate», *Schizophrenia Bulletin*, 2, 1976: 413-428.; DEFRIES, J.C. and R. PLOMIN, «Behavioral genetics», *Annual Review of Psychology*, 29, 1978: 473-515; GOTTESMAN, I.I. and J. SHIELDS, *Schizophrenia: The epigenetic puzzle*. Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1982; VENDENBERG, S.G., S.M. SINGER and D.L. PAULS, *The heredity of behavioral disorders in adults and children*. Plenum, New York, 1986.

⁷⁵² Cf. Robert PLOMIN, *o.c.* (nota 636), pp. 100-102.

⁷⁵³ Cf. SHERRINGTON, R., J. BRYNJOLFSSON *et al.*, «Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5», *Nature*, 336, 1988: 164-167.

⁷⁵⁴ Cf. KENNEDY, J.L., L.A. GIUFFIRA *et al.*, «Evidence against linkage of shizophrenia to markers on chromosome 5 in a northern Swedish pedigree», *Nature*, 336, 1988: 167-170.

⁷⁵⁵ Cf. G. STENT, «Strenght and weakness of the genetic approach to the development of the nervous system», *Annual Review of Neurosciences*, 4, 1981: 163-194.

⁷⁵⁶ Cf. D.I.W. PHILLIPS, «Twin studies in medical research: can they tell us whether diseases are genetically determined?», *The Lancet*, 341, 1993: 1008-1009.

⁷⁵⁷ Cf. H.S. BRACHA, E.F. TORREY *et al.*, «Subtle signs of prenatal maldevelopment of the hand ectoderm in schizophrenia: a preliminary monozygotic twin study», *Biological Psychiatry*, 30, 1991: 719-725.

Durante el segundo trimestre del desarrollo humano, se produce una migración masiva de neuronas hacia el córtex cerebral, al mismo tiempo que el desarrollo del limbo distal origina la migración de células epidérmicas hacia la mano. Las anomalías microanatómicas se hallaron en las manos de los gemelos monocigóticos afectados pero no en las de los no afectados. Esto permite comprender por qué los gemelos monocigóticos con genotipos idénticos exhiben comportamientos diferentes: tales conductas están relacionadas con cambios epigenéticos, en este caso muy probablemente con diferencias mínimas en la manera de producirse el «cableado» nervioso del córtex humano durante el desarrollo. Quizás sea demasiado pronto para evaluar los méritos de «la hipótesis del cableado». Por el momento, basta señalar que este tipo de estudios sobre el desarrollo han sido mucho menos atractivos para la comunidad de investigación que las estrategias diseñadas para identificar genes específicos. Estos episodios dan una idea de las distorsiones que un paradigma con notables anomalías puede provocar en la investigación biomédica⁷⁵⁸.

• **El estudio de la enfermedad bipolar** (maníaco-depresión) lleva a conclusiones parecidas. Los primeros estudios sugerían una fuerte asociación a *loci* específicos⁷⁵⁹, pero otros posteriores basados en familias más amplias no pudieron confirmar sus resultados y llevaban a conclusiones diferentes⁷⁶⁰. Una vez más, hubo que volver el rostro hacia la hipótesis poligénica: la depresión maníaca tiene que ver con los efectos de muchos genes heterogéneos⁷⁶¹, aunque no se sabe cuántos. El fracaso en la búsqueda de genes singulares para esta alteración fenotípica otorga plausibilidad a la idea de que son mecanismos complejos de regulación epigenética, en los que los genes desempeñan un papel secundario en su interacción con las señales procedentes del entorno (quizás durante el desarrollo temprano), los que determinan el resultado final. También en este caso la literatura experimental sugiere que los genes pueden ser necesarios pero no suficientes, lo cual no ha restado entusiasmo a la búsqueda incesante de mecanismos moleculares simples y unitarios para estas enfermedades⁷⁶². Las investigaciones aquí, como en el caso de la esquizofrenia, pasan por alto la teoría epigenética, según la cual estos fenotipos son muy probablemente interactivos y, aunque se descubran (como se hará) muchos factores genéticos y

⁷⁵⁸ Cf. STROHMAN, o.c., 1994: 159.

⁷⁵⁹ Cf. ÉGELAND, J.A., D.S. GERHARD *et al.*, «Biopolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome II», *Nature*, 325, 1987: 783-787.

⁷⁶⁰ Cf. KELSOE, J.R., E.L. GINNS, J.A. EGELAND, D.S. GERHARD *et al.*, «Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome IIp loci and the gene for bipolar affective disorder in the Old Order Amish», *Nature*, 342, 1989: 238-243.

⁷⁶¹ Cf. HODGKINSON, S. *et al.*, «Molecular genetic evidence for heterogeneity in manic depression», *Nature*, 325, 1987: 805-806; BARON, M., «X-linkage and manic-depressive illness: a reassessment», *Social Biology*, 38, 1991: 179-188.

⁷⁶² Cf. [EDITORIAL], «New hunt on for bipolar genes», *Science*, 262, 1993: 651.

moleculares próximos, lo más probable es que se termine por identificar una serie de factores ambientales cruciales para el control remoto del proceso. Se conocen muchos ejemplos de entornos y ambientes con un papel dominante en la regulación de la expresión génica, decisivos para explicar fenotipos complejos:

1º. Se realizaron una serie de estudios que exponían poblaciones de ratas a situaciones de selección fuerte, en función de su capacidad para resolver problemas de laberinto. Tras siete generaciones, en un ambiente de cría estándar, fueron seleccionadas por separado dos poblaciones con capacidades muy significativas para resolver problemas de laberinto: una población inteligente y otra torpe. Sin embargo, cuando las crías de ratas «genéticamente inteligentes» eran expuestas a ambientes de desarrollo pobres en estímulos (entorpecedores), se comportaban durante el resto de su vida como las ratas torpes. Y la inversa también funcionó: las ratas consideradas «torpes» y colocadas en ambientes ricos en estímulos desarrollaron a partir de entonces un comportamiento «inteligente». Como Gilbert Gottlieb (uno de los autores) señaló, no solamente heredamos genes, sino un completo «colector» [*manifold*] del desarrollo que proporciona controles prioritarios sobre el modo en que la expresión genética se manifiesta como fenotipo abierto⁷⁶³.

2º. Como antes se comentó, las crías de ratas hipertensas, adoptadas por madres subrogadas, muestran un fenotipo menos intenso, incluso aunque sean portadoras de la mutación ACE⁷⁶⁴.

3º. [Otros ejemplos:] Se conocen ya muchos estudios sobre gemelos monocigóticos que muestran fenotipos enormemente diferentes aunque tienen, por supuesto, idéntica dotación genética. Nos hemos referido al estrés aeróbico, que puede combinarse con el entrenamiento muscular para cambiar los niveles de concentración de productos génicos e incluso la represión/activación de genes específicos. Y, finalmente, tendemos a olvidar que la propia biología molecular fue construida sobre la teoría del operón, según la cual los genes son activados y desactivados por señales procedentes del entorno⁷⁶⁵. Según este modelo, el control genético procariótico de la expresión enzimática puede ser entendido en términos de un mecanismo lineal en el que se invierte la dirección normal de la información, desde el ADN hacia afuera. Los controles epigenéticos eucarióticos apuntan a trayectos mucho más complejos, en los

⁷⁶³ Cf. GOTTLIEB, G., «Individual Development and Evolution», *The Genesis of Novel Behavior*, Oxford University Press, Oxford, 1992: XXX-XXXI.

⁷⁶⁴ Cf. JACOB, H.J., K. LINKPAINTENER *et al.*, «Genetic mapping of gene causing hypertension in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat», *Cell*, 67, 1991: 213-224.

⁷⁶⁵ Cf. AYALA, F.J. y J.A. KIGER, *Modern Genetics*. Benjamin/Cummings Pub. Co., Menlo Park, California, 1984².

que incluso los efectos genéticos fuertes son redirigidos por todo el sustrato genético, en conjunción con diferentes circunstancias del entorno.

[C] El cáncer y las mutaciones en genes reguladores: El cáncer, en sus múltiples formas, es considerado una de las cuatro enfermedades más multifactoriales y enigmáticas. En los últimos años vienen publicándose importantes evidencias en favor del papel decisivo que desempeña el sustrato genético para su aparición, aunque hay tipos de cáncer en los que esta evidencia se solapa con los efectos congénitos y familiares⁷⁶⁶. Por otra parte, tenemos noticia de poderosos determinantes ambientales que contribuyen a desencadenar muchos tipos de cánceres. Los estudios epidemiológicos, por ejemplo, confirman que la migración humana origina nuevos patrones de cáncer, de tal modo que el grupo refleja en la enfermedad las condiciones de su nuevo entorno, y dejan de padecer enfermedades que continúan afectando a los parientes de su lugar natal, con quienes tienen en común gran parte de su dotación genética⁷⁶⁷.

Aunque una revisión de las asociaciones más frecuentes entre genes reguladores y el cáncer traspasa los límites de este trabajo y de mi competencia, sí merece la pena destacar algunos aspectos que muestran un notable parecido con la regulación epigenética. Strohman considera importante examinar dónde la investigación en biología molecular sobre genes reguladores, o la detección de mutaciones en los «genes supresores de tumores» aporta más evidencias de una fuerte interacción entre estos productos génicos y otros muchos genes que de un control por genes singulares. Si se confirma la existencia de interacción múltiple entre varios genes y/o productos génicos, todas las predicciones genéticas de aparición de la enfermedad, basadas en una lógica lineal a partir del diagnóstico de predisposiciones⁷⁶⁸, quedarían severamente limitadas⁷⁶⁹.

• **Los genes *p53* y *rb* como supresores de tumores:** Una de las tendencias más reciente en la investigación sobre el cáncer consiste en buscar asociaciones entre cánceres únicos y mutaciones en el control del crecimiento o en los genes supresores

⁷⁶⁶ Cf. PHILLIPS, o.c., (nota 756), pp. 1008-1009.

⁷⁶⁷ Cf. MCKEOWN, o.c. (nota 741).

⁷⁶⁸ Una de las justificaciones «médicas» importantes del PGH va precisamente en esta línea: la iniciativa merece ser financiada tan generosamente porque aportará información de gran valor sobre un elevado número alteraciones genéticas asociadas con otras tantas predisposiciones a padecer enfermedades como el cáncer, la diabetes, las cardiovasculares, etc. Cf. R. STONE, «A Molecular Approach to Cancer Risk», *Science*, 268, Apr. 1995: 356-357.

⁷⁶⁹ Cf. STROHMAN, o.c., p. 159.

de tumores⁷⁷⁰, como el *p53* y el retinoblastoma (*rb*)⁷⁷¹. Estos genes codifican proteínas que se unen al ADN y que, presumiblemente, retrasan o inhiben la replicación celular. Una mutación en ambos alelos produciría una regulación defectuosa del crecimiento y la consiguiente formación de tumores. El individuo que nace con alteraciones en uno de estos genes hereda, pues, una tendencia o propensión al cáncer. Cuando el segundo alelo también resulte defectuoso o mediante mutación somática se vuelva tal, se podrá predecir entonces la aparición de la enfermedad⁷⁷².

Otros estudios sugieren, no obstante, que en las células se da algún tipo de redundancia para los dos genes, lo cual dificulta o desaconseja recurrir al análisis mutacional como única vía para predecir el cáncer. Un ejemplo confirma esta intuición: Un equipo de investigadores consiguió obtener un ratón con los dos alelos *p53* ausentes⁷⁷³. Mediante cruces, se obtuvieron algunos individuos más con similares características, en los que se esperaba un control defectuoso del crecimiento celular y efectos terribles en todos los individuos afectados. Sin embargo, todos los animales afectados por esta doble alteración nacieron normales, y en los estadios tempranos su desarrollo era normal. Sólo algunos adultos, pero no todos, desarrollaron tumores en mayor proporción que la hallada en las poblaciones de control. La conclusión resulta obvia: indudablemente, las fases tempranas del desarrollo (muy dependientes de los rigurosos controles sobre el crecimiento celular y orgánico) permanecen independientes de las señales *p53*, o tienen trayectos redundantes en torno a *p53*. Lo mismo puede decirse de los individuos adultos mutantes para *p53*, que no mostraron ninguna formación de tumores. A estas observaciones es preciso añadir que cuando se introduce un gen *p53* normal en las células cancerígenas, puede restaurar la regulación normal del crecimiento pero también puede no hacerlo⁷⁷⁴.

Otras evidencias más recientes muestran que la proteína *p53* puede formar heterodímeros con otras muchas proteínas celulares⁷⁷⁵, incluyendo la proteína A de replicación, implicada en el estadio inicial de la replicación del ADN⁷⁷⁶. Por consiguiente,

⁷⁷⁰ Marta Izquierdo habla de una *cascada de anomalías* genéticas que desencadenarían, finalmente, la enfermedad. (Seminario sobre «Retos éticos y sociales de las nuevas tecnologías en biomedicina», *Cursos Internacionales de la Universidad de Granada*, Motril, 18-23 de septiembre de 1995.)

⁷⁷¹ Cf. LEVINE, A.J. *et al.*, «The p53 tumour suppressor gene», *Nature*, 351, 1991: 453-456; JACKS, T. *et al.*, «Effects of an Rb mutation in the mouse», *Nature*, 359, 1992: 295-300; BIRCH, J.M., «Germline mutations in the p53 tumour suppressor gene: scientific, clinical and ethical challenges», *British Journal of Cancer*, 66, 1992: 424-426.

⁷⁷² Cf. WEATHERALL, D.J., *The new genetics and clinical practice*. Nuffield Provincial Hospitals Trust, London, 1982.

⁷⁷³ Cf. DONEHOWER, L.A. *et al.*, «Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours», *Nature*, 356, 1992: 215-221.

⁷⁷⁴ Cf. BAKER, S.J. *et al.*, «Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild-type p53», *Science*, 249, 1990: 912-915.

⁷⁷⁵ Cf. PIELENPOL, J.A. y B. VOGELSTEIN, «No room at the p53 inn», *Nature*, 356, 1993: 17-18.

⁷⁷⁶ Cf. DUTTA, A. *et al.*, «Inhibition of DNA replication factor RPA by p53», *Nature*, 365, 1993: 79-82.

la regulación de *p53* es un candidato ideal para el control epigenético, cuyo efecto final está modulado por una interacción compleja de muchos bits de información genética y ambiental. Aunque los estudios sobre *p53* están enseñando mucho acerca de la replicación del ADN, la imagen resultante perfila un mecanismo de control del cáncer más complejo que el modelo del gen único: una regulación interactiva compleja. La interacción de la proteína *p53* con otros productos génicos proporciona un buen soporte para explicar los diversos efectos observados cuando *p53* está mutada en diferentes sustratos genéticos o cuando el tipo silvestre de *p53* fracasa en restaurar la regulación normal del crecimiento en las células con el gen *p53* defectuoso o ausente⁷⁷⁷.

• **El retinoblastoma o mutación *rb*** tiene una historia parecida a la de *p53*. La mutación *rb* se produce espontáneamente o por vía hereditaria, asociada con una deleción en, o total ausencia de, el cromosoma 13 en el 20%-30% de los afectados. El 80%-70% de los casos restantes sugiere que deben estar implicados otros factores⁷⁷⁸. Muchos tumores individuales de retinoblastoma no muestran genes *rb* mutados⁷⁷⁹. Por otra parte, aunque la expresión del tipo *rb* silvestre en algunas células con el defecto *rb* parece restaurar el crecimiento normal *in vitro*⁷⁸⁰, tanto la transferencia como la expresión génica no consiguen normalizar el crecimiento cuando estas células son trasplantadas al ojo del ratón⁷⁸¹. Finalmente, el «noqueo» del *rb* homocigoto en ratón es letal, pero únicamente en el desarrollo tardío, cuando se ha completado la determinación del linaje y han tenido lugar millones de replicaciones celulares⁷⁸². Por tanto, aunque este gen juega un papel importante en la replicación celular, no es esencial durante el desarrollo temprano y es preciso asumir que exhibe interacción epigenética con redundancia al menos en el nivel genético.

• **Genes «para» el cáncer de mama:** También en los trabajos sobre el cáncer humano de mama la causalidad genética figura como hipótesis fundamental, a pesar de que los estudios sobre grandes poblaciones sugieren que menos del 2,5% de los cánceres de mama están genéticamente determinados. Aunque en los últimos estadios de toda una variedad de tumores se hallan muchas mutaciones («cascada de

⁷⁷⁷ Cf. DONEHOWER, o.c. (1992) y LEVINE, o.c. (1991).

⁷⁷⁸ Cf. DUESBERG, P.H. y J.R. SCHWARTZ, «Latent viruses and mutated oncogenes: no evidence for pathogenicity», *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, 43, 1992: 135-204; BENEDICT, W.F. et al., «Nonrandom chromosomes changes in untreated retinoblastoma», *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 10, 1983: 311-333.

⁷⁷⁹ Cf. GARDNER, H.A. et al., «Multiple karyotypic changes in retinoblastoma tumor cells: presence of normal chromosome No. 13 in most tumors», *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 6, 1982: 201-211.

⁷⁸⁰ Cf. BOOKSTEIN, R. et al., «Suppression of tumorigenicity of human prostate carcinoma cells by replacing a mutated RB gene», *Science*, 247, 1990: 712-715.

⁷⁸¹ Cf. XU, H.J. et al., «Intraocular tumor function of RB reconstituted retinoblastoma cells», *Cancer Research*, 51, 1991: 4481-4485.

⁷⁸² Cf. JACKS, T. et al., «Effects of an Rb mutation in the mouse», *Nature*, 359, 1992: 295-300.

anomalías genéticas»), no está claro todavía si estas mutaciones son la causa o el efecto de lesiones previas no genéticas que, si se hubieran corregido con suficiente antelación, no habrían desembocado en tumores⁷⁸³.

Uno de los últimos enfoques del cáncer de mama, basado en un estudio familiar, establece una asociación entre la «tendencia al cáncer» y un *locus* sobre el cromosoma 17q21⁷⁸⁴. Aparte de algunas observaciones críticas sobre la metodología empleada y el alcance de la muestra⁷⁸⁵, sus conclusiones no precisan si en el cromosoma sospechoso o en otros cromosomas de las mujeres afectadas podrían estar presentes otras mutaciones. Se desconocen, por lo demás, los efectos pleiotrópicos y epistáticos que otros genes podrían tener en la alteración de la penetrancia de la mutación sospechada, aspecto éste de importancia fundamental para determinar el sustrato genético del cáncer de mama.

Por último, se conocen mal las influencias ambientales que se suponen importantes para la formación del tumor en presencia de la mutación. Una vez más llegamos al mismo punto: la mutación podría ser necesaria, pero no suficiente; podría requerir entornos medioambientales o sustratos genéticos específicos. Aunque parece existir alguna relación entre la historia familiar y el cáncer de mama, sólo el 2,5% de los tumores de mama son de origen genético⁷⁸⁶.

• **Fibrosis quística (FQ):** Incluso para enfermedades monogénicas como la FQ, el panorama se ha complicado mucho más de lo que las euforias científicas y mediáticas nos prepararon para esperar. Han sido identificadas unas 350 mutaciones diferentes del gen CFTR⁷⁸⁷, asociadas a un amplio registro de variaciones en el fenotipo⁷⁸⁸. Por otra parte, la biología molecular revela una distribución desconcertante de los síntomas en humanos y animales con mutaciones importantes del gen CFTR, lo cual sugiere que las nuevas aproximaciones a la enfermedad deberían indagar en qué medida la función mutada del CFTR puede ser compensada por regulación epigenética⁷⁸⁹. El 67% de los individuos con FQ son portadores de una mutación en el

⁷⁸³ Cf. RUBIN, H., «Cancer as a dynamic developmental disease», *Cancer Research*, 45, 1985: 2935-2942; FARBER, E. and H. RUBIN, «Cellular adaptation in the origin and development of cancer», *Cancer Research*, 51, 1991: 2751-2761.

⁷⁸⁴ Cf. HALL, J., M.K. LEE *et al.*, «Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21», *Science*, 250, 1990: 1684-1689.

⁷⁸⁵ Cf. STROHMAN, o.c., 1994: 160.

⁷⁸⁶ Cf. COLDITZ, G.A. *et al.*, «Family history, age, and risk of breast cancer», *JAMA*, 270, 1993: 338-343.

⁷⁸⁷ Cf. TSUI, L., «The spectrum of cystic fibrosis mutations», *Trends in Genetics*, 8, 1992: 392-398.

⁷⁸⁸ Cf. THE CYSTIC FIBROSIS GENOTYPE-PHENOTYPE CONSORTIUM, «Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis», *New England Journal of Medicine*, 329, 1993: 1308-1313.

⁷⁸⁹ Cf. COLLINS, F.S., «Cystic Fibrosis: Molecular biology and therapeutic implications», *Science*, 256, 1992: 774-777.

codón F508 del gen CFTR. Los homocigotos para esta mutación muestran síntomas en una edad temprana, incluyendo insuficiencia pancreática; pero también muestran una amplia varianza fenotípica en relación con su manifestación pulmonar⁷⁹⁰. Cuando la mutación F508 se combina con otra en el codón r117h en un individuo heterocigoto, su fenotipo presenta muchos de los síntomas de los homocigotos para F508, pero diagnosticables en una edad mucho más tardía (10 años en lugar de 2). La mutación r117h ha resultado ser bastante frecuente (10% de todos los pacientes examinados) y parece implicada en otras enfermedades distintas a la FQ⁷⁹¹.

Desde hace un tiempo se cree que puede estar implicado otro canal diferente del CFTR, un canal alternativo capaz de incrementar su actividad con UTP y compensar parcialmente la función defectuosa del CFTR⁷⁹². Por consiguiente, incluso este rasgo mendeliano clásico es visto ahora como modulado por otros muchos genes y susceptible de regulación epigenética. En relación con eventuales programas de cribado genético de la FQ, esto significa que las pruebas tendrán que identificar la multiplicidad de mutaciones y la variación en su expresión como una función de otros genes y sus entornos, sin que eso elimine la incertidumbre respecto al resultado fenotípico en muchos portadores de mutaciones⁷⁹³.

[D] «Terapias génicas» y uso de ácidos nucleicos anti-sentido: El PGH ha sido presentado como la iniciativa imprescindible para dar el salto decisivo al desarrollo de métodos de diagnóstico mediante análisis de ADN y nuevas terapias de transferencia génica que revolucionarán los procedimientos actuales de diagnóstico y tratamiento de enfermedades genéticas. Entre esos procedimientos, tendrán un lugar muy destacado las técnicas susceptibles de permitir una regulación controlada de genes específicos, como el empleo de sondas de ácidos nucleicos anti-sentido⁷⁹⁴. Cinco años después de iniciarse los primeros ensayos clínicos de TG contra la inmunodeficiencia ADA y pasados al menos dos años de experimentos *in vitro/in vivo* con sondas antisentido, los resultados no pueden considerarse satisfactorios. Las razones de este relativo fracaso tienen que ver con algo más que los titubeos iniciales propios en cualquier aplicación tecnológica novedosa. Implican una serie de confusiones y sesgos semánticos nada triviales.

⁷⁹⁰ Cf. THE CYSTIC FIBROSIS GENOTYPE-PHENOTYPE CONSORTIUM, *ibid.*

⁷⁹¹ Cf. COLLINS, *ibid.*

⁷⁹² Cf. MILLER, S.S. *et al.*, «Altered fluid transport across airway epithelium in cystic fibrosis», *Science*, 262, 1993: 424-427.

⁷⁹³ Cf. STROHMAN, *o.c.*, 1994: *ibid.*

⁷⁹⁴ Cf. HOOD, *o.c.*, 1993: 159-160.

• **Respecto a la TG:** La mayoría de los especialistas en este campo de la medicina han presentado proyectos de ensayos clínicos que difícilmente podríamos considerar «terapéuticos» en sentido estricto, es decir, *destinadas a curar o aliviar el sufrimiento producido por enfermedades graves asociadas a alteraciones genéticas, hereditarias o no*. No serían terapias génicas las destinadas a prevenir el desarrollo de enfermedades hereditarias, conforme a los datos derivados de un análisis genético «revelador de propensiones» a las mismas; ni las de carácter preventivo, contra infecciones generalizadas de origen viral; o las transferencias génicas destinadas a identificar los fenómenos (genéticos, fisiológicos, cromosómicos, etc.) implicados en la etiología de una enfermedad específica (su fin primario es el diagnóstico, que en muchas ocasiones de poco sirve para la terapia). Aunque la expresión «terapia génica» significa, en su origen, “introducción de material genético exógeno (natural o recombinante) en sujetos humanos para corregir deficiencias celulares expresadas en el nivel fenotípico”, con el tiempo se ha ido «ensanchando» hasta incluir transferencias génicas de naturaleza preventiva y aquellas que contribuyen al avance de la investigación médica⁷⁹⁵. Probablemente no existan confusiones al respecto entre los especialistas, y todos sepan reconocer cuándo se usa en sentido estricto y cuándo en sentido amplio. Pero frecuentemente no tienen en cuenta el hecho de que, además de ellos, también hablan de «terapia génica» expertos en bioética, abogados, políticos, representantes de organizaciones sociales y religiosas, etc., muchos de los cuales desconocen su significado preciso en genética clínica y recurren al significado más común. No debería extrañar, pues, que muchos asocien a dicha expresión algo más que «intervenciones estrictamente terapéuticas en el ser humano»; ni que en las sociedades contemporáneas, las intervenciones etiquetadas como «terapia génica» susciten temores, recelos y animadversión⁷⁹⁶.

Este solapamiento de significados (estricto/amplio) es visto por algunos como una vía para colar subrepticamente, bajo la etiqueta saludable de «terapia», lo que no pasan de ser intervenciones genéticas difícilmente justificables desde el punto de vista científico y (por lo mismo) ético, como transferencias de carácter preventivo u orientadas al diagnóstico clínico. Una reflexión similar parece dar la razón a quienes se oponen a este tipo de técnicas basadas en el argumento de la «pendiente resbaladiza» [*slippery slope*]: Si se acepta cualquier tipo de TG, será muy fácil dar el salto de intervenciones «razonables» a otras muchos más controvertidas, simplemente ampliando el rango de connotaciones de la expresión «terapia génica».

Las situaciones confusas tienen su reflejo particular en las legislaciones que comienzan «desde cero», y en relación con la TG muchos países están obligados a

⁷⁹⁵ Cf. Juan Manuel TORRES, «The Importance of Accurate Terminology in the Field of Human Gene Transfer», *Human Gene Therapy*, 6, Feb. 1995: 133-135 [aquí: 133].

⁷⁹⁶ Cf. John FLETCHER, «Evolution of ethical debate about human gene therapy», *Human Gene Therapy*, 1, 1990: 55-68; R. NELSON, «The role of religions in the analysis of the ethical issues of human gene therapy», *Human Gene Therapy*, 1, 1990: 43-48.

legislar *ex nihilo*. Esto significa que pueden imponerse restricciones excesivas a la investigación basadas en malentendidos muy difundidos y, entre otras cosas, cerrar la puerta a cualquier tipo de medicina predictiva o crear serios problemas de interpretación legal para el futuro. Torres y otros han propuesto incluso eliminar una expresión tan ambigua como «terapia génica», y buscar expresiones alternativas para cada tipo de intervención. Pero nadie sabe *a priori* el tipo de intervenciones que serán posibles en el futuro⁷⁹⁷. Por eso propone Torres esta clasificación elemental:

1º. *Desde el punto de vista biológico*, deberíamos hablar de “transferencia génica”, que puede ser “en línea germinal” o “en línea somática”.

2º. *Atendiendo a sus objetivos*, tendríamos que hablar de “transferencia génica”:

[1] *Con finalidad médica* (prevención, investigación) diagnóstico clínico) y terapia);

[2] *Con finalidad no médica* (ingeniería genética humana orientada a la mejora [enhancement] de características o a la eugenesia).

Dicho esto, los artículos más recientes que evalúan la eficacia de las primeras TG y sus efectos a largo plazo inducirían a pensar que hasta ahora, más que «terapia génica» se ha estado practicando «ingeniería genética humana» con intención supuestamente terapéutica, escasamente avalada por los resultados (cf. cap. 4, pp. 219 y s., esp. nota 351). En este sentido, el comité de catorce expertos que presentó el informe sobre terapias génicas al director de los NIH daba un diagnóstico acertado de la situación: «los investigadores saltan inmediatamente, en algunos casos, del descubrimiento de un “gen de una enfermedad” a intentar una terapia génica, sin utilizar previamente el hallazgo como base de trabajo para tratamientos más convencionales». No se duda de que esta investigación será de enorme utilidad algún día. Pero «debe dedicarse más esfuerzo a intentar contestar preguntas básicas en el laboratorio y menos a probar terapias en pacientes» (cf. *El País*, 9 de diciembre de 1995: 26). Sugiero que estas conclusiones provisionales avalan nuestra crítica a las limitaciones del paradigma mayoritario de investigación en biomedicina, centrado casi exclusivamente en las bases genéticas de la enfermedad, y que algunos consideramos un aproximación necesaria pero insuficiente.

• **En relación con el empleo de sondas de ácidos nucleicos antisentido:** Ya describimos en el cap. 4 en qué consiste esta técnica (cf. p. 225). Fue presentada en sus comienzos como «terapia antisentido», por más que se hallaba en fase de estricta

⁷⁹⁷ Cf. TORRES, o.c., p. 134.

experimentación inicial, y se aventuraba que podría tener un gran impacto en el tratamiento de las principales enfermedades humanas (cáncer, enfermedades cardiovasculares, inmunes)alergias) y autoinmunes, etc.), reforzado por el conocimiento detallado de la secuencia de todos los genes humanos⁷⁹⁸. Después de haberse aplicado a humanos en varios protocolos recientes, las últimas conclusiones sugieren, una vez más, que donde se dijo «terapia» sólo hubo «ingeniería», con un desconocimiento alarmante de aspectos básicos del ensayo que debieran haberse estudiado *in vitro* más exhaustivamente. Me remito, de nuevo, a las últimas impresiones de varios expertos directamente implicados en la investigación: «lo mejor que se puede decir es que “los compuestos antisentido no funcionan tal y como los investigadores esperaban”; (...) “estamos diseñando oligonucleótidos que no interactúan con nada más allá de su objetivo”; (...) “muchos temen que buena parte de los efectos positivos dados a conocer se deban no precisamente a mecanismos antisentido sino a otros mecanismos adicionales implicados”⁷⁹⁹. Y, otra vez *a posteriori*, los lamentos: “Es demasiado pronto para aplicar estas técnicas a humanos, cuando ni siquiera sabemos cómo funcionan en el tubo de ensayo”. De cara al futuro inmediato no se proyectan «terapias», sino «ensayos de ingeniería genética» destinados a aplicar las lecciones aprendidas con humanos y animales⁸⁰⁰. Y la corrección del enfoque inicial apunta hacia una aproximación no exclusivamente genómica: no basta dirigir los oligonucleótidos al gen diana, sino que será preciso diseñar moléculas antisentido capaces de interactuar con las proteínas asociadas al gen, implicando más mecanismos y niveles que el genético (*ibid.*).

[E] Otros aspectos problemáticos del diagnóstico en biomedicina:

• **Técnicas de modelización y computación de imágenes:** La obtención de imágenes mediante tomografía computarizada y resonancia magnética se han generalizado como procedimientos adicionales)y costosos) de diagnóstico. En los últimos años también han sido objeto de estudio y discusión los problemas inherentes a las técnicas de modelización, por su paralelismo con otros problemas similares relacionados con las mediciones moleculares: aun siendo técnicas de enorme

⁷⁹⁸ «These approaches are in the earliest stages of exploration, but if they are successful anti-sense therapy will be strikingly specific, in that it will enable the regulation of specific genes to be precisely controlled. These approaches may have important implications for many major human diseases including cancer, cardiovascular disease, immune disease such as allergies, and autoimmune diseases. Clearly the delineation of the 100,000 human genes will provide vital DNA sequence information for the anti-sense strategies.» (HOOD, *o.c.*, p. 160.)

⁷⁹⁹ Cf. GURA, Trisha, «Antisense Has Growing Pains», *Science*, 270, 27 Oct. 1995: 575-577 (esp. 575) [trad. mía].

⁸⁰⁰ «It too early to take these things to human beings... when we don't even know how they are working in a test tube» (*ibid.*, p. 575). Empresas como Hybridon, Isis, and Gilead «are applying the lessons they are learning from animal studies and early clinical trials to try to come up with better and less toxic compounds» (*ibid.*, p. 577).

resolución y sensibilidad, con frecuencia carecen de significado probatorio en orden a la manifestación de la enfermedad⁸⁰¹.

La alta sensibilidad de estos procedimientos de modelización se traduce en información acerca no de la enfermedad misma, sino de cambios tempranos en los tejidos, interpretados como evidencia de que la enfermedad se desarrollará. Sin embargo, los cambios tempranos pueden inducir muy fácilmente a confusiones, puesto que a menudo reflejan procesos reversibles o incompletos (pero no necesariamente patológicos), sobre todo en adultos entre los 50-70 años⁸⁰². Por el contrario, una autopsia mediante secciones delgadas de la glándula podría revelar la existencia de un carcinoma papilar al menos en el 36% de los adultos. A medida que tales secciones se hicieran más finas, su capacidad para mostrar un cáncer papilar verificable rondaría el 100% de los casos⁸⁰³.

Strohman considera que estos «tumores», descubiertos en sus estadios más tempranos, representan un enorme reservorio de enfermedades subclínicas pero detectables. Si esto es así, puede que el paciente nunca llegue a experimentar los síntomas clínicos de una amplia variedad de enfermedades; pero sí puede verse implicado en una serie de procedimientos médicos agresivos, caros e innecesarios, con pocos efectos positivos previsible⁸⁰⁴.

• **Mediciones de antígenos del cáncer:** En ningún campo de la tecnología médica se ha conseguido mayor poder de resolución/sensibilidad que en la química de antígenos y ácidos nucleicos. Esto, sin embargo, es compatible con la posibilidad de que dichas mediciones resulten a menudo carentes de valor predictivo respecto de las enfermedades para las que fueron diseñadas. Unos niveles superiores de vigilancia, por ejemplo, pueden explicar el incremento de la incidencia del cáncer de mama que recogen los informes recientes, lo mismo que el de próstata y el de tiroides. Strohman cita el chequeo de antígeno carcinoembrionario (CEA) para predecir el cáncer de colon, como último ejemplo de procedimiento ineficaz y despilfarrador. Aunque el test para el antígeno de próstata, junto con otras evaluaciones, pueda resultar útil, el recurso exclusivo a estas pruebas puede inducir a estipular un incremento enorme de la incidencia del cáncer, un incremento aparente del tiempo de supervivencia y, a menos que se apliquen cuidadosamente, aconsejar tratamientos innecesarios⁸⁰⁵.

⁸⁰¹ Cf. HOOD, *ibid.*

⁸⁰² Cf. BLACK, W.C. and WELCH, H.G., «Advances in diagnostic imaging and overestimation of disease and the benefits of therapy», *New England Journal of Medicine*, 328, 1993: 1237-1243.

⁸⁰³ Cf. HARACH, H.R. *et al.*, «Occult papillary carcinoma of the thyroid: a "normal" finding in Finland: a systematic autopsy study», *Cancer*, 56, 1985: 531-538.

⁸⁰⁴ Cf. BLACK y WELCH, *ibid.*

⁸⁰⁵ Cf. STROHMAN, *o.c.*, p. 161.

• **Definición de la hepatitis C por medición de antígenos y ácidos nucleicos:**

El diagnóstico clínico se considera fiable cuando la medición define claramente los extremos finales (extremos de la anatomía, o la fisiología, o altos títulos [cantidad que hace reacción en el análisis] de entidades biológicas como virus o bacterias) inequívocamente correlacionables con la enfermedad. Su fiabilidad decrece cuando los tests clínicos se apoyan en los llamados «marcadores subrogados»⁸⁰⁶. La medición actual de los títulos del virus de la hepatitis B constituye un ejemplo de un (fuerte) extremo útil: una medición de la concentración de una enzima hepática, interpretada como un signo de daño en el hígado provocado por el virus de la hepatitis C, es un indicador dudoso (ligero), puesto que los niveles de enzima representan «extremos» (resultados finales) epigenéticos, con muchos trayectos hasta el resultado, en los cuales hay implicada mucha redundancia⁸⁰⁷.

Las hepatitis No-A y No-B (NANBH) siguen siendo unas de las enfermedades peor definidas. No obstante, el virus de la hepatitis C (HCV) se sigue considerando su causa principal⁸⁰⁸. Todavía no está nada claro si existe o no una entidad correspondiente al HCV, puesto que *el virus nunca ha sido aislado*. Más bien, la base molecular del HCV descansa sobre la detección de un ARN en los pacientes NANBH, que no hibrida con el ADN genómico huésped⁸⁰⁹, y en la detección posterior de un anticuerpo presente en la sangre de algunos chimpancés y de pacientes con enfermedad hepática⁸¹⁰. Este ARN ha sido clonado y es de sentido positivo, respecto al antígeno NANBH codificado. Por métodos indirectos se han identificado además un cierto número de proteínas codificadas por el genoma putativo de HCV⁸¹¹.

En conjunto, la impresionante biología molecular al respecto ha mostrado una clara similitud entre el «agente HC reconstruido» o HCV y los flavi- o pestivirus⁸¹². Pero continúa sin ser demostrada la relación causal entre la presencia de un virus putativo y la enfermedad hepática. Como dato, un estudio a largo plazo fracasó en la medición

⁸⁰⁶ Cf. MOERTEL, C.G. *et al.*, «An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer», *JAMA*, 270, 1993: 943-947.

⁸⁰⁷ Cf. FORMIN, M. *et al.*, «Efficacy of hepatitis B vaccine in the Gambian expanded programme on immunisation», *Lancet*, 341, 1993: 1129-1151.

⁸⁰⁸ Cf. REYES, G.R. and BOROUDY, B.M., «Molecular biology of non-A, non-B, hepatitis agents: Hepatitis C and Hepatitis E viruses», *Advances in Virus Research*, 40, 1991: 57-102.

⁸⁰⁹ Cf. CHOO, Q. *et al.*, «Isolation of a cDNA clone derived from a blood-born non-A, non-B viral hepatitis genome», *Science*, 244, 1989: 359-362.

⁸¹⁰ Cf. WEJNER, A.J. *et al.*, «Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis», *Lancet*, 335, 1990: 1-3.

⁸¹¹ Cf. SELBY, M.J. *et al.*, «Expression, identification and subcellular localization of the proteins encoded by the hepatitis C viral genome», *Journal of Genetic Virology*, 24, 1993: 1103-113.

⁸¹² Cf. REYES, *ibid.*

de cualquier incremento de mortalidad a partir de todas las causas post-transfusionales asociadas a NANBH⁸¹³.

En Estados Unidos, el test HCV disponible se usa a escala nacional para monitorizar el aporte de sangre, con un coste anual estimado de millones de dólares⁸¹⁴. Pero el antígeno está construido a partir de una secuencia de ARN, de origen desconocido aunque se presume viral. Si bien al test por anticuerpos se le ha dado crédito por disminuir la tasa de NANBH post-transfusional, también se ha señalado que este crédito puede ser debido más que nada al escrutinio intensivo concomitante de anticuerpos HIV y a la exclusión posterior de muchos donantes con riesgo⁸¹⁵. O podríamos estar ante un caso de test no significativo, basado en una gran capacidad técnica para evaluar usando ADN/PCR pero con niveles diminutos de moléculas biológicas. Las mediciones iniciales del ARN putativo de HCV requerían una enorme amplificación usando PCR. Para niveles tan ínfimos, la experiencia acumulada en establecer el significado clínico de un marcador como éste es casi nula⁸¹⁶. Según un estudio, los resultados de la PCR sólo podían correlacionarse con los de los tests serológicos en el 40% de los casos⁸¹⁷. Además, aunque la literatura relacionada con HCV informa de la viremia [paso del virus a la sangre] como una característica de la infección HCV, la viremia siempre viene expresada en términos de mediciones por PCR⁸¹⁸, cuyas limitaciones deben ser tenidas en cuenta, según el Nobel Kary Mullis, inventor de la PCR: «El vicio de la PCR es que puede hallar el equivalente bioquímico de la aguja en el pajar. Los fragmentos virales presentes sólo en cantidades diminutas pueden ser ampliados e identificados, pero esto nada nos dice sobre si el virus que se replica está presente en cantidades suficientes como para hacer daño»⁸¹⁹.

• **HIV relacionado con el SIDA:** La PCR resulta esencial también para el diagnóstico de HIV relacionado con el SIDA, pues permite amplificar cantidades insignificamente pequeñas de secuencias de HIV. La hipótesis HIV-AIDS sigue siendo algo engorrosa por el hecho de que la mayoría de los pacientes de SIDA, hasta

⁸¹³ Cf. SEELL, L.B. *et al.*, «Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis», *New England Journal of Medicine*, 327, 1992: 1906-1911.

⁸¹⁴ Cf. SING, C.F. - S.L. REILLEY, «Genetic of common diseases that agregate but do not segregate in families», SING, C.F. - C.L. HARRIS (ed.), *Genetics of Cellular, Individual, Family, and Population Variability*. Oxford University Press, Oxford, 1993: 140-161.

⁸¹⁵ Cf. REYES, *ibid.*

⁸¹⁶ Cf. STROHMAN, *o.c.* 1994: 161.

⁸¹⁷ Cf. REYES, *ibid.*

⁸¹⁸ Cf. CRAJE, A.J., «Chronic hepatitis C virus infection) A disease in waiting?», *New England Journal of Medicine*, 327, 1992: 1949-1950.

⁸¹⁹ Cit. por STROHMAN (*o.c.*, 1994: 161 [trad. mía]). Orig.: «The vice of the PCR is that it can find the biochemical equivalent of the needle in the haystack. Viral fragments that are present only in minute quantities can be amplified and identified, but this tells us nothing about whether replicating virus is present in sufficient quantities to do harm».

el estadio final de la enfermedad, raramente muestran viremia de HIV, definida clásicamente por la replicación real/actual del virus, y el diagnóstico sigue dependiendo de la fiabilidad de la PCR y los procedimientos de medida de anticuerpos. La NANBH y el SIDA obligaron a abandonar reglas tradicionales (los postulados de Koch, por ejemplo), a la hora de establecer la etiología de la enfermedad, y a sustituir los criterios moleculares mal definidos/clínicamente no demostrados. También aquí se abren perspectivas interesantes para rastrear las limitaciones del determinismo genético, en una enfermedad paradigmática y de fuerte componente genético, que exceden los límites de este trabajo.

3.2.10. Viabilidad económica del cribado genético a gran escala:

Comentábamos en el cap. 4 que el número de marcadores genéticos potencialmente útiles para el diagnóstico se incrementa por meses, a medida que nuevos RFLPs y STSs se incorporan al catálogo, de manera que en un futuro próximo tendremos noticia de múltiples asociaciones entre marcadores y enfermedades. Por las razones ya explicadas, los resultados de estas asociaciones serán muy difíciles de interpretar. Pero surgen complicaciones adicionales (económicas, éticas y legales) relacionadas con el diagnóstico mediante marcadores genéticos.

1ª. Riesgo de falsos positivos y falsos negativos: Una confusión de los resultados de los diversos tests con la redundancia informativa en los niveles genómico y epigenómico podría dar lugar a niveles desconocidos de falsos positivos y falsos negativos, evitables sólo tras una dilatada experiencia en su aplicación. Strohman propone un cálculo al respecto: Puesto que según las primeras estimaciones existen unos 100.000 genes, y sólo el 1% está activo en alguna cadena causal de las que terminan en enfermedades complejas como la hipertensión o la esquizofrenia, entonces, con un millón de pacientes al año y un coste mínimo de 10 dólares por test, la factura del chequeo genético anual se elevaría hasta los 10.000 millones de dólares⁸²⁰. Para enfermedades poligénicas en las que hubiese implicados unos 100 genes, las mediciones basadas en RFLPs podrían establecer alguna relación entre la enfermedad y el conjunto de los 100 genes⁸²¹. Pero de intervenir genes redundantes y mecanismos de adaptación epigenética, las mediciones probablemente no significarían nada.

2ª. Implicaciones sociales de los estudios sobre grupos de población: Cuando los estudios sobre ligamiento genético se emplean en una población con subgrupos que tienden a emparejarse entre sí y resulta que puntúan alto (o bajo) en

⁸²⁰ Cf. STROHMAN, *ibid.*

⁸²¹ Cf. LANDER y BOTTSTEIN, *o.c.* (nota 743), pp. 735-737.

relación con un determinado rasgo mental, al mismo tiempo que muestran una asociación con marcadores particulares, la conclusión parecería clara: los subgrupos se cruzan entre sí y muestran una frecuencia de secuencias concretas diferente de la que muestran otros subgrupos o el resto de la población en su conjunto. Sin embargo, esta diferencia no tiene por qué guardar relación alguna con el rasgo mental en cuestión⁸²². Este constituye, como vimos más arriba (cf. pp. 361-380) uno de los principales problemas de la genética de la conducta, en la que incansablemente se intenta descubrir la base genética de las diferencias individuales en inteligencia humana, recurriendo ahora a los RFLPs⁸²³.

3ª. Implicaciones éticas, económicas y legales: La verdadera conjunción de los problemas éticos y económicos se produce en el contexto de una práctica clínica que responde a un esquema de «medicina defensiva», donde la no aplicación de los tests moleculares de alta resolución puede suponer una acusación de mala conducta médica o negligencia. Por su parte, las compañías y empresas de equipamiento clínico obtienen grandes beneficios al mismo tiempo que se sienten orgullosas de ofrecer y suministrar el último grito en tests moleculares. Los jefes de equipos médicos contribuirán a aumentar ese beneficio producido por una tecnología de alto valor añadido (normalmente sin participar en él, aunque seguramente haya excepciones), por más que se discuta el valor real de tales pruebas. Así funcionan las cosas: una vez que la tecnología está disponible y ha sido distribuida, resulta enormemente difícil retirarla. Teniendo en cuenta el número de «propensiones a enfermedades» susceptibles de chequeo genético, no es difícil imaginar que la introducción de estas tecnologías incrementará la factura sanitaria nacional en muchos millones de dólares por año. El precedente lo encontramos, una vez más, en Estados Unidos: el coste previsto de una revisión a gran escala para detección de niveles de colesterol entre personas mayores de 65 alcanzaría los 2.000-16.000 millones de dólares, dependiendo del tratamiento utilizado⁸²⁴, y sin posibilidades de mejora predictiva ni en morbilidad ni en expectativas de vida. Sumando ahora el coste de un test similar para gente más joven (25-64 años), alarmada por la fobia anti-colesterol pregonada por doquier, el coste podría aproximarse a los 30.000 millones de dólares anuales⁸²⁵. Por consiguiente, el uso de sondas genéticas o tests para productos génicos requiere un seguimiento serio y una cuidadosa evaluación de su poder predictivo.

⁸²² Cf. ALDHOUS, P., «The promise and pitfalls of molecular genetics», *Science*, 257, 1992: 164-165.

⁸²³ Cf. PLOMIN, R., J.C. DEFRIES and G.E. MCCLEARN, *Behavioral Genetics*. W.H. Freeman, New York, 1990².

⁸²⁴ Cf. GARBER, A.M. *et al.*, «Costs and health consequences of cholesterol screening for asymptomatic older Americans», *Archiv. Internal Med.*, 151, 1991: 1089-1095.

⁸²⁵ Cf. MOORE, T.J., *Heart Failure: A Critical Inquiry Into American Medicine and The Revolution in Heart Care*. Random House Inc., New York, 1989.

4ª. La industria no pierde ocasión: Cuando en diciembre de 1993 una investigación demostró la importancia de ciertas alteraciones en los «genes mutadores» como causa del cáncer de colon⁸²⁶, inmediatamente científicos y líderes del PGH propusieron llevar a cabo un programa de cribado genético utilizando un test valorado en unos 1.000 dólares por individuo⁸²⁷. Pero el test no sugiere otra terapia que la ya conocida, basada en la historia natural de la enfermedad y relacionada con la dieta y la cirugía.

3.2.11. Perspectivas para la resolución de conflictos entre Biología Molecular y Celular

• **La herencia genética no es la única herencia:** Como Lewontin⁸²⁸ señala, uno de los principales presupuestos de la literatura biomédica moderna es que «la herencia genética es la única herencia». Pero los biólogos siempre han sabido que esto es inexacto, y ahora estamos descubriendo la naturaleza (y las consecuencias) de este paradigma supersimplificado⁸²⁹. Dos observaciones al respecto:

1ª. Un informe reciente dejaba claro que incluso la determinación del sexo está influida por factores epigenéticos, y la exposición uterina a hormonas tiene efectos importantes en algunos organismos⁸³⁰.

2ª. La biología moderna del desarrollo está abandonando el segundo gran presupuesto de la literatura biomédica: que «los *programas genéticos* son un guión para el fenotipo»⁸³¹. Ningún fenotipo complejo ha podido ser cartografiado isomórficamente como factores mendelianos, y todavía continúan siendo un verdadero enigma los mecanismos por los cuales los organismos originan su variabilidad fenotípica a partir de situaciones isogénicas o casi isogénicas. La investigación en especies hermanas (ratas) muestra que los organismos pueden permanecer constantes en su morfología

⁸²⁶ Cf. FISHEL, R. *et al.*, «The human mutator gene homologue MSH2 and its association with hereditary non-polyposis colon cancer», *Cell*, 75, 1993: 1027-1038.

⁸²⁷ Cf. *New York Times*, 3 de diciembre de 1993.

⁸²⁸ Cf. R.C. LEWONTIN, «The Dream of the Human Genome», *The New York Review*, 28 May, 1992: 31-40 [y *supra*, p. 384].

⁸²⁹ Cf. SAPP, J., *Beyond the Gene: Cytoplasmic Inheritance and the Struggle for Authority in Genetics*. Oxford University Press, Oxford, 1987.

⁸³⁰ Cf. CLARK, M.M. *et al.*, «Hormonally mediated inheritance of acquired characteristics in Mongolian gerbils», *Nature*, 364, 1993: 712.

⁸³¹ Cf. NANNY, D.L., «Genes and Phenotypes in Tetrahymena», *BioScience*, 32, 1982: 783-788.

durante millones de años, incluso aunque son enormemente divergentes en su ADN⁸³². A la inversa, los humanos y los chimpancés se han mostrado casi idénticos en términos genéticos, lo cual indica que el organismo es capaz de producir fenotipos enormemente diferentes a partir de genotipos altamente similares⁸³³.

• **Los «programas genéticos» no son un guión para el fenotipo:** Por esta otra vía llegamos a las mismas conclusiones que comparando la noción de programa en sistemas computacionales y su significado en organismos vivos (cf. pp. 384-392). Tras este rodeo, surgen nuevas sospechas respecto a la noción de «programa genético»:

- i) Parece haber mucha menos relación entre la complejidad genética y la morfológica de lo que esta noción sugiere.
- ii) Si el programa no está en los genes, y se da por supuesto que los organismos están programados, ¿dónde está entonces el programa?

Sólo un compromiso casi monolítico con los mecanismos de la genética molecular desde un enfoque determinista explica este descuido de tantas cuestiones importantes, sugeridas en definitiva por la literatura experimental. En un artículo reciente, de considerable impacto, podemos leer lo siguiente:

«El análisis mutacional permite examinar la función de cada gen, determinando el efecto de su eliminación o alteración en el fenotipo del organismo. Los genes pueden ser alterados de uno en uno, para apreciar sus contribuciones individuales; o pueden conseguirse genomas con cambios múltiples para comprender las relaciones entre genes específicos y sus productos. En los mejores casos, la pérdida de un gen determinado tiene una consecuencia fisiológica clara que indica su función normal en un proceso bien definido. Sin embargo, las mutaciones dirigidas en lugares específicos de organismos multicelulares a menudo derivan en fenotipos que difieren poco del fenotipo salvaje, indicio de que existe redundancia funcional parcial [cf. *supra*, p. 397 y ss.] o de la completa irrelevancia del gen en el proceso estudiado. El exitoso análisis de los trayectos metabólicos microbianos necesitó todos los recursos y eficacia de la genética microbiana para aislar y perturbar sutilmente genes específicos, antes de que se aclararan las complejidades de los lazos de *feedback* y de los controles alternativos. [...] Los procesos de regulación biológica han sido adquiridos durante la evolución para adaptar la expresión y

⁸³² Cf. WILSON, A.C. *et al.*, «Biochemical Evolution», *Ann. Rev. Biochem.*, 46, 1977: 573-639.

⁸³³ *Ibid.*

función genética a diferentes necesidades. Las redes genéticas son el producto (y el material) de la evolución, y la divergencia evolutiva de las redes particulares puede servir para comprender sus propiedades.»⁸³⁴

• **Es preciso indagar nuevas aproximaciones.** El progresivo conocimiento de los mecanismos de regulación epigenética muy probablemente seguirá arrojando luz sobre muchos aspectos que el limitado enfoque molecular reduccionista ha dejado en la penumbra. John Maddox, el durante tanto tiempo editor de *Nature*, se lamentaba de que la moderna biología, muy concentrada sobre los mecanismos, ha rechazado aproximaciones teóricas que podrían aportar solidez estructural [y coherencia] a la enorme cantidad de datos acumulados en los bancos de datos⁸³⁵, como resultado de una investigación estrictamente molecular, y ha sugerido que esa estructura conceptual podría incluir una aproximación cuantitativa a propiedades de la dinámica celular tales como los flujos de concentración de moléculas, que podrían controlar la expresión genética⁸³⁶. La caracterización numérica de estas propiedades podría proporcionar seguramente base para una construcción teórica relativa a niveles de regulación superiores al genético. En esta línea, el físico y biólogo teórico Walter Elsasser ha realizado un gran esfuerzo para proporcionar una descripción básica de una biología holística [aunque el término resulte incómodo] en la que las propiedades dinámicas juegan el papel de órdenes reguladoras superiores⁸³⁷. Sería necesario, por tanto, crear nuevas oportunidades de investigación que fomenten el trabajo sobre estos sistemas dinámicos⁸³⁸. Sólo este tipo de estudios podrían proporcionar la estructura teórica requerida⁸³⁹.

Strohman considera que la fusión entre reduccionismo genético y complejidad epigenética podría iniciarse en aquellas áreas donde los sistemas multigénicos se muestran coordinados por respuestas de un orden celular superior a las condiciones del entorno⁸⁴⁰. Barbara McClintock, la Nobel que describió los elementos genéticos móviles a lo largo del cromosoma (transposones) antes de que fueran descubiertos por la biología molecular, siempre estuvo fascinada por los mecanismos que hacen posible reorganizar rápidamente el material genético. Strohman cita un párrafo de uno de sus

⁸³⁴ Cf. W.F. LOOMIS y P.W. STERNBERG, «Genetic Networks», *Science*, vol. 269, 1995: 649.

⁸³⁵ Cf. MADDOX, J., «Is molecular biology yet a science?», *Nature*, 355, 1992: 201.

⁸³⁶ Cf. ID., J., «Finding wood among the trees», *Nature*, 356, 1992: 11.

⁸³⁷ Cf. ELSASSER, W., *Reflections on the Theory of Organisms*. Orbis Publishing, Quebec, 1987.

⁸³⁸ Volvemos de nuevo a la metáfora que ya propuso Stuart Newman en 1988. Cf. Stuart A. NEWMAN, «Idealist Biology», *Perspectives in Biology and Medicine*, 31, 3/1988: 353-368; ID., «Genetic Engineering as Metaphysics and Menace», *Science and Nature*, nº 9-10, 1989: 113-124.

⁸³⁹ Cf. S. KAUFMANN, o.c. (nota 734); SKINNER, J.E. *et al.*, «Application of chaos theory to biology and medicine», *Integ. Physiol. & Behav. Sci.*, 27, 1992: 39-53.

⁸⁴⁰ Cf. STROHMAN, o.c., 1994: 162.

últimos artículos, en el que escribía sobre el significado de las respuestas del genoma a las señales del entorno:

«We know about the components of genomes... We know nothing, however, about the how the cell senses danger and initiates responses to it that often are truly remarkable»⁸⁴¹.

• **Algunos enfoques novedosos:** A nivel celular, los trabajos de Sing y su grupo (cf. nota 814) constituyen una aproximación genética interesante para el análisis complejo de la cardiopatía con causalidad multigénica, asociada a entornos interactivos. Para niveles supracelulares y sistemas fisiológicos interactivos, la teoría del caos se elabora ya a partir de una concepción epigenética, y aporta nuevas formas de concebir sistemas complejos como la función cardíaca, por ejemplo. La arritmia sinusal, que durante mucho tiempo fue considerada un bajo nivel de trabajo cardíaco o una fluctuación al azar en el ritmo del corazón, es vista ahora como un caos de orden superior⁸⁴². Desde hace mucho tiempo se apreciaba que el acoplamiento del ritmo del corazón con la función cerebral y, por tanto, con la experiencia, ocurría con arreglo a un patrón observable, pero prácticamente inexplicable mediante experimentos fisiológicos estándar. La teoría del caos es capaz de proporcionar un método para descubrir patrones genéticos en lo que se consideró ser pura variación al azar. El reconocimiento de estos patrones permite nuevos acercamientos a la fisiología cerebro-corazón y puede, incluso, permitir predicciones de muerte cardíaca súbita entre pacientes con riesgo⁸⁴³. Se abren, por tanto, nuevas posibilidades más allá del paradigma reduccionista⁸⁴⁴.

Strohman propone centrar el esfuerzo investigador en la *interface* entre célula/organismo y mundo externo. Las respuestas celulares iniciales son de naturaleza epigenética e implican una selección de respuesta adaptativa, a partir de una distribución desconcertante de posibilidades moleculares. En los niveles celulares y superiores parece lógico que la evolución haya seleccionado no exclusivamente genes singulares sino una conducta integrada o patrones genéticos de respuesta en todos los niveles de la organización biológica. Estos patrones no pueden ser descubiertos mediante análisis genético lineal, de manera que la teoría de los sistemas complejos puede resultar útil aquí. Puesto que los patrones genéticos tienen su base última en la reorganización genómica y en cambios en la expresión génica, probablemente serán

⁸⁴¹ B. McCLINTOCK, «The significance of responses of the genome to challenge», *Science*, 226, 1984: 792-801.

⁸⁴² Cf. J.E. SKINNER *et al.*, o.c., nota 839.

⁸⁴³ Cf. J.E. SKINNER *et al.*, «Chaos in the heart: implications for clinical cardiology», *Bio/Technology*, 8, 1990: 1018-1033.

⁸⁴⁴ E. BASAR, «Chaotic dynamics and resonance phenomena in brain function: progress, perspectives & thoughts», E. BASAR (ed.), *Chaos in Brain Function*. Springer-Verlag, Berlin, 1993.

susceptibles de estructuración teórica. Desde este enfoque, la explicación y predicción del cáncer o de otras patologías celulares, de enfermedades cardíacas o de otros órganos complejos, no tendría por qué depender sólo de un análisis reduccionista aparentemente interminable, sino que podría incrementar su fiabilidad a partir de una mejor comprensión de las reglas que rigen los niveles superiores de organización, seleccionadas precisamente porque controlan todos los elementos mecanicistas inferiores.

En esta línea apuntan algunos de los últimos enfoques y nuevas técnicas de investigación en biología molecular. El método SAGE (Serial Analysis of Gene Expression) permite identificar el 95% de los genes humanos, medir la actividad del gen que nos interese en un tejido concreto y efectuar un seguimiento de hasta 20.000 genes en apenas un mes. Los investigadores disponen así de un método eficaz para comparar la actividad relativa de genes diferentes en un mismo tejido y establecer correlaciones sobre posibles interacciones (cf. cap. 4, p. 239). El «seguimiento cuantitativo de los patrones de expresión génica mediante micro-muestras de ADNc» permite, mediante un sistema robotizado de gran rendimiento, disponer sobre una superficie un elevado número de micro-muestras ADNc, usadas para medir la expresión cuantitativa de los genes correspondientes. Este método permitió medir la expresión diferencial de 45 genes de *Arabidopsis* mediante hibridación fluorescente de dos colores, simultáneamente (cf. cap. 4, *ibid.*). Este tipo de técnicas apuntan a la necesidad de adoptar un enfoque que incluya niveles superiores al genético (proteínico, celular, fisiológico), capaz de proporcionar información sobre las interacciones a estos niveles que regulan los procesos en niveles inferiores.

4. CONCLUSIONES FINALES

Un análisis riguroso de las implicaciones, en sentido amplio, del PGH no puede hacerse sin un conocimiento mínimo del desarrollo científico-tecnológico que lo ha hecho posible y de las posibilidades reales de la tecnología derivada (caps. I y II). El acercamiento a la genética clásica (**capítulo I**) nos ha permitido conocer cuáles eran los grandes objetivos iniciales de la investigación genética y en qué medida el PGH puede considerarse una continuación prometedora de iniciativas anteriores muy parciales pero encaminadas en la misma dirección: sustraer el proceso reproductivo a los mecanismos azarosos e ignotos de la naturaleza, identificando factores y mecanismos responsables de las características individuales.

El desarrollo de la genética molecular ha sido posible gracias a una serie de herramientas biotecnológicas descritas en el **capítulo II**. La irrupción de las técnicas de ADNrec en la investigación genética supone un salto cualitativo respecto al período anterior: se abren múltiples vías de intervención experimental, con las ventajas y riesgos correspondientes, pero cuya novedad principal radica en la posibilidad de

traspasar la barrera evolutiva que separaba hasta hace poco a las diversas especies. El potencial de la nueva tecnología y sus riesgos, sobre todo en ausencia de mecanismos de control social, obligan a replantear la interacción entre ciencia, tecnología y sociedad. El impresionante desarrollo tecnológico requerido para la secuenciación de genomas completos pone de manifiesto la importante contribución del PGH al desarrollo de nuevas tecnologías biomédicas y computacionales polivalentes, de gran impacto económico e industrial previsible. Un mínimo conocimiento de estos aspectos técnicos me pareció esencial para opinar sobre eventuales aplicaciones a humanos y posibles evaluaciones de su aceptabilidad. Las conclusiones de este capítulo no justifican, por lo demás, determinadas inquietudes sociales en relación con manipulaciones aberrantes del ser humano y la modificación de rasgos complejos, como el carácter y la inteligencia.

El **capítulo III** se centra en todo el entramado científico, personal e institucional que hizo posible la puesta en marcha del PGH, sus objetivos iniciales y los reajustes sucesivos en organización, distribución internacional de tareas, metas inmediatas y fases de desarrollo. Analizo algunos condicionantes sociales, políticos e institucionales del proyecto e incluyo también una evaluación de su importancia científica. Entre otras cosas, sorprende bastante la celeridad con que el PGH se puso en marcha y su generosa financiación inicial, por más que sus primeros objetivos fueron algo caóticos y hubieron de reformularse y racionalizarse repetidas veces a poco de comenzar. La clave de semejante desarrollo tiene que ver, en mi opinión, con la «justificación médica» utilizada para presentarlo de cara al público («luchar contra la injusticia de la lotería genética»). Critico, no obstante, las limitaciones de esta justificación y sostengo que lo realmente importante en el PGH es su «justificación tecnológica» y «económica» ante políticos y gestores de I+D, relacionada con la creciente importancia económica de la industria biotecnológica mundial y la posición privilegiada de competitividad internacional en la producción de fármacos, instrumentación biomédica, biotecnología de procesos, biocomputación, etc., que los países más directamente implicados esperan conseguir. Desde un punto de vista estrictamente científico, las principales ventajas del PGH tienen que ver más con la racionalización y coordinación de esfuerzos para caracterizar el genoma humano que con la profundización de los conocimientos sobre el mismo, dado que todas las estrategias se orientan a obtener enormes cantidades de información que requerirá un estudio detenido) sobre todo comparando genomas de diferentes organismos) antes de ser comprendida.

Las posibles contribuciones del PGH tanto a la investigación básica en biología y medicina como al desarrollo biotecnológico de mayor trascendencia para la biomedicina del próximo siglo son tratadas en el **capítulo IV**. He procurado hacerme eco del optimismo que acompañó al PGH desde sus inicios, basado sobre todo en su «justificación médica». En genética clínica, los métodos de diagnóstico genético terminarán reemplazando, por su grado de fiabilidad y precisión, a los métodos tradicionales de análisis y detección de enfermedades durante el embarazo, en el

nacimiento y en todos los estadios de la vida adulta. La posibilidad de detectar mutaciones y alteraciones genéticas predisponentes a una amplia variedad de enfermedades poligénicas supondrá un salto cualitativo respecto a lo que hoy es la prognosis en medicina. La difusión de esta tecnología obligará a introducir cambios drásticos en la infraestructura médica tradicional y en la formación de los profesionales de la medicina, pero también en unas estructuras sociales y jurídicas claramente incapaces de resolver conflictos que ya se están produciendo (discriminación social y laboral, violación de la intimidad, conocimiento de información no deseada, etc.). Otros riesgos tienen que ver con la generalización de los enfoques predominantemente moleculares de la enfermedad, que dejan de lado aspectos medioambientales, sociales e individuales que hoy consideramos aportaciones importantes de la medicina tradicional para explicar la mayoría de las patologías complejas.

El **capítulo V** entra de lleno en el debate sobre las implicaciones éticas, sociales y legales del PGH, destacando los precedentes de la discusión, las consecuencias sociales de prejuicios e ideologías supuestamente respaldados por la investigación genética, el (limitado) marco jurídico existente sobre determinados aspectos y las cuestiones necesitadas de mayor estudio. Este capítulo, como todos los demás, incluye sus propias conclusiones, a las que me remito. Pero entre ellas destaco la referida al carácter cíclico de las ideas eugenésicas, cuyo surgimiento parece muy ligado a períodos de crisis económica y social en los que interesa presentar la pobreza y la marginación como resultado de una biología defectuosa más que de un sistema social injusto. Estos planteamientos siguen hoy vigentes, tanto en la cultura popular como en diversas iniciativas políticas y publicaciones de prestigiosas autoridades académicas.

Por último, el **capítulo VI** ofrece una perspectiva para enfocar el debate que considero diferente de las habituales y que pone de manifiesto las insuficiencias y limitaciones de muchos aspectos del PGH, relacionadas en buena parte con un marco más amplio, el paradigma en el que se viene desarrollando la investigación reciente en biomedicina, y que, creo, evidencia lagunas importantes. Esta propuesta va precedida de una breve introducción a la importancia de la reflexión bioética en nuestro contexto, con algunas sugerencias respecto a su enfoque y objeto de estudio. Estas son, pues, las conclusiones finales del capítulo y de todo el trabajo:

4.1. La bioética hoy estudia los problemas de la biomedicina en un marco de reflexión abierto a individuos racionales como tales, con métodos y contenidos multidisciplinares. Se trata de una disciplina fronteriza con el derecho, la filosofía, la política y la biomedicina porque su objeto de estudio excede el contexto médico y abarca temas que caen fuera de la ética sanitaria y afectan tanto a pacientes como a la sociedad en general. No se ocupa de investigar sólo cuestiones *morales* suscitadas por la asistencia sanitaria y por las ciencias biomédicas. Está obligada a ocuparse, además, de valores *no morales* y cuestiones de tipo epistemológico de las que depende muy directamente la reflexión posterior sobre los valores implicados (la determinación

de ciertos estados como patológicos, la «anormalidad» fisiológica o psiquiátrica, el momento en que comienzan y dejan de existir las personas, la relación entre la dotación genética y la propia identidad personal, la validez del determinismo genético como única estrategia válida para explicar los fenotipos complejos, etc.). Esto puede parecer a muchos una ampliación excesiva del campo de estudio de la bioética. Yo estimo que la propia naturaleza de los problemas más importantes suscitados por la aplicación de las nuevas tecnologías en biomedicina le obliga a esta ampliación de perspectiva y a utilizar el instrumental filosófico-epistemológico como una herramienta privilegiada de clarificación conceptual para la argumentación ética posterior. Lo exige, además, nuestro marco sociocultural de pluralismo abrumador (cf. pp. 336-343 y 359-360). Por otra parte, muchas de las discusiones sobre la conveniencia de dedicar importantes sumas de dinero a la puesta en marcha de programas de cribado genético masivo o al desarrollo de nuevos métodos de transferencia génica presuponen aclaraciones epistemológicas como las pretendidas aquí.

4.2. Los principios fundamentales de la reflexión bioética (respeto a la persona, fomento del conocimiento/respeto a la libertad de investigación, rechazo del afán de lucro y responsabilidad del investigador) constituyen el marco general idóneo de aproximación crítica a las implicaciones del PGH. Este marco debe concretarse luego en coordinación con la reflexión ética acerca de casos particulares y la normativa vigente, respecto a la cual puede (y debe) constituir un poderoso revulsivo, una herramienta de crítica continua que ponga de manifiesto las limitaciones del ordenamiento jurídico vigente. A pesar de la importancia reguladora de estos grandes principios, la reflexión bioética parece obligada a seguir un entrenamiento inductivo, aprendiendo de los conflictos particulares para deducir de ellos criterios y orientaciones de mayor alcance. La novedad y desarrollo vertiginoso de su campo de estudio no deja otra alternativa, y otorga un carácter necesariamente provisional a sus conclusiones. La provisionalidad y apertura de esta reflexión debería tener su reflejo en la doctrina y normativa jurídica derivada. De ahí que la independencia política, institucional, ideológica y económica, junto con el carácter consultivo de las deliberaciones, cuando sean hechas en el seno de un comité *ad hoc* o permanente, sea un requisito fundamental para reflexionar con rigor y seriedad en este campo. Por otra parte, la importancia social y el continuo aumento de los problemas suscitados por el desarrollo y aplicaciones de la biomedicina exigen con urgencia la incorporación de este tipo de reflexiones a los diferentes niveles del sistema educativo, desde la enseñanza secundaria hasta los estudios universitarios, con la oportuna diversificación en función de opciones y especialidades. La creciente importancia de los estudios sobre «ciencia, tecnología y sociedad» justifica también esta iniciativa. El marco de la LOGSE ofrece algunas oportunidades, aunque de difícil articulación práctica. En la universidad, la estructura interdepartamental constituye un serio obstáculo para reflexiones

multidisciplinares de este tipo, pero admite diversas iniciativas (cf. pp. 343-353 y el *Apéndice*)

4.3. Algunos autores reducen la bioética a mero cálculo de posibilidades técnicas y sitúan sus límites donde las disciplinas biomédicas implicadas lo tengan. En algunos casos puede que esto suceda, pero no por eso la bioética se reduce a mero saber instrumental y depende exclusivamente de lo que el científico diga. Esta confusión se debe al olvido de dos criterios fundamentales para la investigación bioética: *i)* En bioética, lo que no es científico no es ético (es decir, el valor científico de un proyecto debe estar asegurado antes de someter el proyecto a un comité de ética); y *ii)* Todo lo que es científico no es necesariamente ético. Estos elementos relativizan ciertas concepciones instrumentalistas de la bioética (cf. p. 346 y 353-355). Por último, también los Estados e instituciones internacionales pueden utilizar la reflexión bioética como tranquilizante social, ante posibles inquietudes respecto a las nuevas biotecnologías. Algunas manifestaciones institucionales de la UE se prestan a esta interpretación; pero esta posibilidad no justifica el boicot impuesto en Alemania a conferencias y seminarios de bioética ni hace justicia al carácter crítico de los textos y artículos publicados. No obstante, los Estados siempre han abusado del poder que la ciencia les confiere y han desarrollado tecnologías social o medioambientalmente peligrosas, al margen de los intereses mayoritarios de la sociedad. En este sentido las protestas tienen su fundamento. Pero una percepción social distorsionada del desarrollo biotecnológico y de sus posibilidades podría suponer un golpe mortal a ciertas líneas de investigación prometedoras, si estas posturas radicales consiguen articularse políticamente (cf. pp. 355-359).

4.4. Al hilo del PGH se han planteado y revisado muchísimas cuestiones de interés filosófico, epistemológico y antropológico, algunas de las cuales han sido tratadas con gran solvencia y rigor⁸⁴⁵. Yo me he limitado a abordar cuestiones de

⁸⁴⁵ Cf. Diego GRACIA, «The Status of Genetic Material and Genetic Information: The Spanish Situation», en H. HAVE *et al.* (ed.), *Property and Identity on the Human Genome*. Kluwer, Dordrecht, 1993 [no he tenido acceso a esta obra]; ID., «Problemas filosóficos en genética y en embriología», en F. ABEL y C. CAÑÓN (eds.), *La mediación de la Filosofía en la construcción de la Bioética*. UPCO, Madrid, 1993: 215-254. Adela CORTINA se hace eco de estos argumentos y aporta matices interesantes en «Aspectos éticos del Proyecto Genoma Humano», *Ética aplicada y democracia radical*, Tecnos, Madrid, 1993: 252-262; cf. también «La persona como interlocutor válido. Virtualidad de un concepto "transformado" de persona para la bioética», en F. ABEL y C. CAÑÓN, o.c., 1993: 143-158.

De carácter más divulgativo y como buen reflejo de ciertas inquietudes sociales ante la biotecnología destaca el trabajo de Luis MORENO, L. LEMKOW y A. LIZÓN, *Biotecnología y sociedad. Percepción y actitudes públicas*. Ministerio de Obras Públicas y Transportes, 1992. Un trabajo de extraordinaria profundidad, que abarca aspectos ontológicos, metafísicos, sociales, históricos y morales (aunque se pueda discrepar de su enfoque) es el de Kurt BAYERTZ, *GenEthics. Technological Intervention in Human Reproduction as a Philosophical Problem*. Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1994 (el original, sin embargo, es de 1987 [Rowohlt Taschenbuch Verlag, Hamburg], por lo que queda algo desfasado en relación con el PGH).

Más en la línea de la orientación epistemológica de este trabajo tenemos las excelentes aportaciones de Ignacio NÚÑEZ DE CASTRO, «La teleología: polisemia de un término», F. ABEL y C. CAÑÓN (eds.), *La mediación de la filosofía en la construcción de la bioética*. UPCO, Madrid, 1993: 27-39; «Epistemología de la Bioquímica y de la Biología Molecular», *Pensamiento*, 36, 1990: 425-435; «El lenguaje de la Bioquímica: ¿Discurso de lo humano?», en MORALES, M.M. y M. GUIRAO (eds.), *El universo*

carácter fundamentalmente epistemológico o muy dependientes de aclaraciones en esta línea, pues en este aspecto encontré las mayores limitaciones de la primera bibliografía orientadora que utilicé para enfocar mi trabajo. Los elementos aquí aportados muestran las limitaciones de una definición de la naturaleza humana en términos genéticos, asociada a la creencia en que una manipulación genética de envergadura alterará nuestro propio ser (para eliminar «propensiones al crimen», por ejemplo) o que en un CD-ROM podremos tener toda la información genética de un individuo y decir lo que ese individuo es⁸⁴⁶. Estas expresiones, usuales en algunos partidarios del PGH, denotan una reducida comprensión de la complejísima relación entre los genes y la estructura biológica y mental de un ser humano, insostenible creo desde la argumentación y documentación aquí aportadas. El eterno problema de los modelos y explicaciones reduccionistas aparece con un rostro nuevo a la luz de la genética, recobrando una vitalidad que había perdido en la física y la química.

4.5. Considero la crítica de los supuestos científicos y metodológicos que subyacen a las teorías eugenésicas y a los enfoques hereditaristas de la inteligencia una parte fundamental de este trabajo. La estrategia seguida ha sido investigar la coherencia de las tesis eugenistas y hereditaristas con los datos aportados por las disciplinas cuyo apoyo reivindican, a saber, la genética clásica/mendeliana, la genética de la conducta y la genética molecular. Los resultados sugieren una tergiversación del enfoque individual propio de la genética de la conducta, extrapolado a un estudio de las diferencias entre grupos para el que carece de recursos metodológicos (cf. pp. 361-364). La tradicional oposición entre herencia y ambiente, entre determinismo genético y libertad humana, me parece falaz e inconsistente a la luz de los datos aportados por la genética de la conducta y la etología, entre otras disciplinas (cf. pp. 364-366). Y la importancia atribuida a la determinación genética de rasgos complejos como el cociente de inteligencia, el retraso mental, la personalidad, la neurosis, la esquizofrenia y otras psicopatologías se debe a toda una serie de problemas metodológicos relacionados con la definición de los rasgos, los recursos estadísticos utilizados para el cálculo de correlaciones (varianza, porcentajes de heredabilidad, etc.), el tamaño de las muestras y los márgenes de error manejados, motivos por los cuales la mayoría de estas correlaciones tuvieron que ser revisadas a la baja tras estudios posteriores o simplemente negadas (cf. pp. 366-370). La determinación de los fenotipos complejos asociados con la personalidad resulta ser mucho más complicada de lo que los enfoques hereditaristas vaticinaban.

del cuerpo humano. Serv. Publ. Universidad de Granada, 1991: 42-59 [incluye reflexiones sobre aspectos específicos del PGH]; «Categorías del discurso biológico», Dou, A. (ed.), *Evolucionismo y cultura*. Mensajero, Bilbao, 1983: 17-55. Y Marga VICEDO, «The Human Genome Project: Towards and Analysis of the Empirical, Ethical, and Conceptual Issues Involved», *Biology and Philosophy*, 7, 1992: 255-278.

⁸⁴⁶ Cf. Howard L. KAYE, «Are We the Sum of Our Genes?», *Wilson Quarterly*, Spring 1992: 77-86.

4.6. La genética molecular no ha confirmado muchas de las predicciones y afirmaciones hechas en genética de la conducta porque, en la práctica, la mayoría de los investigadores se movían en el marco de una *versión simple* sobre la relación existente entre genes y conducta humana. Aunque esta versión ya incluye elementos bien conocidos en la literatura experimental de las cinco últimas décadas sobre la compleja relación existente entre genotipo y fenotipo, lo cierto es que la investigación cotidiana de las asociaciones entre genotipo y rasgos complejos parece seguir ajena por completo a importantes aportaciones de la literatura experimental, que sugieren la necesidad de adoptar una aproximación mucho más sofisticada y compleja a la interacción entre genotipo y fenotipo. Es esta versión simple con muchas variantes simplistas la que encontramos habitualmente en la literatura divulgativa y en algunos manuales de biología molecular, como denuncia Lewontin (cf. pp. 370-379). Las conclusiones me parecen claras: los genes no determinan la conducta porque los genes no se correlacionan directamente con el fenotipo, sino con un nivel inferior, el de las cadenas polipeptídicas. Todos los efectos de los genes sobre la variabilidad individual son indirectos. Por lo tanto, es incorrecto afirmar que existen «genes para» un tipo de comportamiento particular. Lo más adecuado sería hablar de influencias genéticas sobre las diferencias individuales, en interacción con múltiples señales y estímulos de diversa procedencia (cf. 374-379). Esta argumentación tiene un corolario: si los genes no codifican conductas en los humanos, tampoco lo hacen en el resto de los animales o, por lo menos, en los mamíferos, genéticamente muy parecidos a nosotros. Por consiguiente, sus conductas complejas tampoco pueden estar determinadas por las instrucciones de su genotipo ni exclusivamente por factores innatos (si tenemos en cuenta lo que dijimos en pp. 365 y ss. sobre esta noción). Me parece que la única alternativa coherente sería atribuirles cierto grado de racionalidad pre-simbólica o capacidades cognitivas nada despreciables para dar cuenta de sus fenotipos/comportamientos complejos. Y si los consideramos en cierta medida racionales o en un estadio de racionalidad pre-simbólica por el que alguna vez la especie humana también pasó, nos vemos obligados a reconocerles un respeto y consideración a la altura de sus capacidades cognitivas.

4.7. La evaluación final de las teorías hereditaristas de la inteligencia pone de manifiesto la naturaleza política, y no científica, de sus postulados y objetivos. Este elemento político se concreta en una explicación de los problemas sociales como efecto de causas genéticas y de individuos biológicamente defectuosos, otorgándoles así, automáticamente, un carácter inalterable a los ojos de la opinión pública (pp. 379-380). En este sentido debe quedar clara una de las tesis fundamentales aquí propuestas: *Toda apelación a causas y factores biológicos para explicar las diferencias entre individuos remite a las aportaciones de la genética como criterio último. Ni la genética clásica ni la molecular pueden explicar las diferencias entre grupos sociales en cuanto a capacidades intelectuales, éxito económico o estatus social alcanzado. Este recurso*

explicativo a la genética coincide con el tirón inercial de las modas científicas para servir de pretexto a claros intereses ideológicos y antisociales, cuyos presupuestos científicos son contrarios a las aportaciones de la literatura experimental tanto en biología molecular como en genética de la conducta.

4.8. En la tercera parte del capítulo, el enfoque propuesto para analizar la consistencia de las teorías hereditaristas de la inteligencia se amplía ahora al terreno de los modelos más utilizados en la investigación biomédica y al paradigma general desde el que se enfocan los proyectos destinados a investigar las relaciones entre genotipo y fenotipos patológicos complejos. Muchos se lamentan del giro reduccionista y del enfoque predominantemente genético y determinista que se está produciendo en la biomedicina actual, e intentan contrarrestarlo recurriendo a autores o corrientes de orientación no reduccionista. Una variante mejor encaminada de esta tendencia se decanta por aceptar el reduccionismo metodológico como criterio de investigación y experimentación, pero consideran inaceptable el reduccionismo ontológico⁸⁴⁷. Mi estrategia ha sido diferente, y orientada en tres direcciones:

1ª. Analizar las propiedades comúnmente atribuidas a la molécula de ADN, y comprobar su exactitud y grado de corroboración experimental (pp. 382-384).

2ª. Examinar los modelos computacionales más utilizados en la explicación de las propiedades del ADN y sus procesos moleculares, a partir de una comparación minuciosa entre las características de un sistema computacional y el procesamiento de la información genética en los organismos vivos (pp. 384-393).

3ª. Finalmente, recojo aportaciones de la literatura experimental que cuestionan elementos nucleares de un paradigma muy difundido en biomedicina y aconsejan un significativo cambio de enfoque en el estudio de la determinación genética de enfermedades tan importantes como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, psicopatologías, etc. (pp. 393-425). Esto significa que hay elementos importantes para cuestionar *también* el reduccionismo metodológico en áreas importantes de la biomedicina.

⁸⁴⁷ Es la distinción que han barajado, entre otros, Karl POPPER, «La Reducción científica y la incompletud esencial de toda Ciencia», AYALA, F.A. y DOBZHANSKY, T. (ed.), *Estudios sobre Filosofía de la Biología*. Ariel, Methodos, Barcelona, 1983: 333-364. La estrategia reduccionista es considerada imprescindible para el progreso de la investigación por AYALA, F.A., «El reduccionismo en Biología», *Arbor*, 395, 1978: 23-37; JACOBS, J., «Teleology and Reduction in Biology», *Biology and Philosophy*, vol. 1, 1986: 389-399; DULBECCO, R., «A Turning Point in Cancer Research: Sequencing the Human Genome», *Science*, 231, 1986: 1055-1056 [poco o ingenuamente articulado desde el punto de vista teórico].

El propio Núñez de Castro rechaza el reduccionismo epistemológico (exactamente, físico-químico: «Biología e imagen de Dios», *Proyección* 152, 1989: 15-26) pero admite la conveniencia del reduccionismo metodológico: cf. «El lenguaje de la Bioquímica: ¿Discurso de lo humano?», en MORALES, M.M. y M. GUIRAO (eds.), *El universo del cuerpo humano*. Serv. Publ. Universidad de Granada, 1991: 54-58. En línea parecida, aunque filosóficamente menos estructurada, estaría Victor A. MCKUSICK, «Mapping and Sequencing the Human Genome», en Mark A. ROTHSTEIN, (ed.), *Legal and Ethical Issues Raised by the Human Genome Project*, Health and Policy Institute, Univ. of Houston, Texas, 1991: 2-14.

Por las tres vías llegamos a parecidas conclusiones: el estudio intensivo del ADN, de sus propiedades y mecanismos de expresión ha tenido como efecto secundario un olvido de los múltiples factores que intervienen en la regulación de su expresión y de los complejos mecanismos que compensan algunas de sus alteraciones. A ello ha contribuido la importación acrítica de metáforas computacionales, las cuales han generalizado una visión de los seres vivos como determinados fundamentalmente por las «instrucciones» de su «programa genético», suscitando expectativas injustificadas sobre nuestra capacidad para «reprogramar» sus características, diagnosticar sus instrucciones erróneas y corregirlas mediante intervenciones precisas en el genotipo. Esta euforia injustificada, en su versión clínica (lo que he llamado «justificación médica» del PGH), contribuyó a poner en marcha una iniciativa tan ambiciosa y generosamente financiada como el PGH (cf. cap. 3), de la que los países más implicados esperan una posición predominante en la competencia mundial por el mercado de productos farmacológicos e instrumentación biomédica. Sin embargo, la estrechez de la perspectiva reduccionista ha comenzado a minar por muchos lugares el paradigma estándar de investigación biomédica, con notables fracasos en la explicación, diagnóstico y prevención/terapia de enfermedades genéticas o hereditarias⁸⁴⁸, en el análisis de propensiones a enfermedades; en la identificación de la etiología del cáncer, de algunas cardiopatías y psicopatologías como la esquizofrenia y la enfermedad bipolar (maníaco-depresión)⁸⁴⁹.

Es necesario, pues, un cambio de perspectiva. Los fenómenos de redundancia informativa, los múltiples ejemplos de regulación epigenética y toda una serie de fenómenos estudiados hoy por la teoría del caos⁸⁵⁰ proporcionan elementos importantes para una nueva articulación teórica desde la que enfocar todas estas «anomalías». De esta aclaración teórica depende, en buena parte, la evaluación de todas las implicaciones científicas del PGH (enfocado desde el principio con una perspectiva reduccionista y muy centrada en el determinismo genético de rasgos y patologías complejas); la oportunidad, eficacia y rentabilidad económica de sus aplicaciones; toda

⁸⁴⁸ Los artículos más recientes que evalúan la eficacia de las primeras TG y sus efectos a largo plazo inducirían a pensar que hasta ahora, más que «terapia génica» se ha estado practicando «ingeniería genética humana» con intención supuestamente terapéutica, escasamente avalada por los resultados (cf. cap. 4, pp. 219, esp. nota 351).

⁸⁴⁹ Vuelvo a recordar el informe reciente que un comité de 14 expertos independientes presentaron a Harold Varmus, director de los NIH, sobre las limitaciones de la investigación en terapias génicas. Estos asesores se quejan de que «los investigadores saltan inmediatamente, en algunos casos, del descubrimiento de un “gen de una enfermedad” a intentar una terapia génica, sin utilizar previamente el hallazgo como base de trabajo para tratamientos más convencionales». No se duda de que esta investigación será de enorme utilidad algún día. Pero «debe dedicarse más esfuerzo a intentar contestar preguntas básicas en el laboratorio y menos a probar terapias en pacientes». Cf. *El País*, 9 de diciembre de 1995: 26.

⁸⁵⁰ Es preciso recordar que el recurso a la teoría del caos para explicar o clarificar aspectos del orden y el desorden en la naturaleza, los fenómenos de organización compleja, las interacciones dentro de los diversos niveles de organización y en los sistemas/ecosistemas naturales, el flujo de la información en los seres vivos y su paralelismo en las simulaciones computarizadas, los fenómenos de causalidad compleja y finalidad en los seres vivos, p.ej., no es nada absolutamente novedoso. Entre los intentos más notables de articulación filosófica destaca el de Edgar MORIN, *El método. I: La naturaleza de la naturaleza*. Cátedra, Madrid, 1981 (cf. pp. 49-109, 117-162, 171-212, 229-237, 270-273, 289-323, 329-425).

la regulación jurídica al respecto y muchos de los problemas asociados a la fiabilidad predictiva de los métodos de diagnóstico, sobre la que descansan importantes decisiones reproductivas de familias e individuos.

4.9. Las últimas perspectivas de la investigación parecen apuntar en esta dirección. Se están comenzando a diseñar las herramientas técnicas y a perfilar el tipo de investigación necesaria para inaugurar lo que se ha dado en llamar la «Era Posgenómica», en la que no se trata tanto de hallar genes sino de averiguar qué hacen, cuáles son sus productos derivados y cómo podemos tener acceso al conocimiento de la actividad simultánea e interactiva de miles de genes, en tejidos diferentes y diversos estadios del desarrollo⁸⁵¹. Otros hablan de la necesidad de poner en marcha un «Proyecto Proteoma», destinado a conocer la función exacta de la enorme cantidad de genes nuevos que continuamente son enviados a las bases de datos, mediante técnicas que permitan un seguimiento adecuado de sus patrones de expresión⁸⁵². La cuestión ahora es: ¿A qué nivel se aplicarán en adelante las metáforas computacionales de carácter reduccionista y las estrategias metodológicas deterministas que se han mostrado insuficientes e ineficaces para explicar la relación entre genotipo y fenotipos complejos? ¿Seguirán utilizándose las nociones de «programa», «instrucciones de programación», «reprogramar»? ¿No habría que introducir en biología otras más utilizadas para explicar el funcionamiento de las computadoras digitales de última generación y de sus algoritmos, entre ellas las de «amplificación», «procesamiento en paralelo», «integración», «almacenamiento e indexación de información», «redes neurales», etc.? Una pista: Dennis BRAY, «Protein molecules as computational elements in living cells», *Nature*, 376, 27 July 1995: 307-312. [Tenemos tarea por delante.]

4.10. Las reflexiones sobre la TG y el uso de ácidos nucleicos antisentido ilustran a la perfección las implicaciones éticas de una investigación biomédica enfocada desde un enfoque metodológico reduccionista que, unida a una falta [¿deliberada?] de rigor semántico entre los especialistas, ha llevado a ensayar en humanos técnicas de TG de escaso fundamento científico, muy necesitadas de estudio básico preliminar. Quizás la inclusión de la expresión «terapia génica» en el título sea la única manera de colar ciertos protocolos clínicos a los comités encargados de su revisión o de presentarlos como “políticamente rentables”; y es probable que los ensayos se hayan realizado con pacientes terminales. Pero desde un punto de vista ético considero inadmisibles que sea *a posteriori* cuando el equipo de expertos revele su total desconocimiento de los procesos *in vitro* relacionados con la técnica. El hecho de que las primeras lecciones para continuar la investigación en animales se hayan aprendido con humanos y

⁸⁵¹ Cf. Rachel NOWAK, «Entering the Postgenome Era», *Science*, 270, 20 Oct. 1995: 368-371.

⁸⁵² Cf. Patricia KAHN, «From Genome to Proteome: Looking at a Cell's Proteins», *Science*, 270, 20 Oct. 1995: 369-370.

animales se comenta por sí solo (cf. p. 415 y s.). Sin embargo, esto no debería restar valor a una investigación que ha proporcionado conocimientos de gran valor sobre la biología humana y el tipo de material genético a transferir, aunque fallen las estrategias para introducirlo de manera eficaz⁸⁵³.

4.11. Una vez más la cultura, la sociedad y la reflexión ético-legal acusan el impacto de un desarrollo científico-tecnológico importante. Yo no diría que en este caso la reflexión ética o filosófica, en concreto, van muy por detrás de la ciencia y la técnica. Lo que sí parece evidente es que distinciones tan rancias como ciencias del espíritu y ciencias de la naturaleza, comprender y explicar, discursos genuinamente humanistas y discursos tecno-científicos, poco ayudan para tomar posición en un debate obligadamente interdisciplinar como requiere el PGH. Quizás el desarrollo científico-tecnológico experimentado por la física y la química hasta los años 80 favoreció el alejamiento entre ciencia y humanidades, o fomentó (justificadamente) reflexiones filosóficas muy críticas respecto al papel de la ciencia y de la técnica en la sociedad. Pero es innegable que los progresos en biomedicina y biología molecular no están siguiendo el mismo rumbo. Aunque los problemas planteados en este terreno son muchos e importantes, el esfuerzo de reflexión interdisciplinar está siendo posible porque muchos científicos se han interesado por los aspectos filosóficos, éticos o sociales de su trabajo, y porque filósofos, sociólogos o juristas han decidido estudiar en serio las técnicas, desarrollos y conocimientos aplicados recientemente en biología molecular o genética humana.

En mi opinión, el reto más importante en relación con el PGH es difundir a todos los niveles la información técnica básica y los criterios éticos, filosóficos o sociales imprescindibles para que el público, los ciudadanos, adopten una posición personal, autónoma y responsable ante el asunto. En España apenas tenemos literatura de divulgación científica de calidad, y queda en manos de periodistas e informadores la selección de noticias y opiniones sobre el desarrollo científico-tecnológico, con frecuencia enormemente triviales y distorsionadas. El resultado es una opinión pública desconocedora de problemas que muy probablemente les afectarán (en cuestiones de seguros y empleo, por ejemplo). Antes o después la posibilidad de acceso a los servicios genéticos será una realidad para la mayoría, como lo son ahora otros servicios sanitarios. La formación de expertos y profesionales que faciliten información y asesoramiento apropiados debería ser un objetivo prioritario. Pero todas las cuestiones mencionadas requieren estudio y difusión más allá del círculo de expertos, y el ámbito educativo sigue siendo, como en tantos otros problemas, el más adecuado para un tratamiento interdisciplinar coordinado. Por eso no entiendo cómo la bioética sigue ausente en los planes de estudio de medicina y otras ramas biosanitarias, y cómo estudiantes de filosofía o de derecho pueden terminar su carrera y ciclo de doctorado

⁸⁵³ Cf. Ronald G. CRYSTAL, «Transfer of Genes to Humans: Early Lessons and Obstacles to Success», *Science*, 270, 20 Oct. 1995: 404-410.

sin haber tratado de manera específica muchas cuestiones de las aquí planteadas. El apéndice a este trabajo ofrece algunas propuestas en esta línea, elaboradas a partir de un estudio empírico y con el fin de poner en marcha posibles iniciativas pedagógicas⁸⁵⁴, sobre todo en secundaria.

Miguel Moreno
Las Palmas de Gran Canaria,
13 de diciembre de 1995



⁸⁵⁴ Cf. Miguel MORENO, «Sondeo sobre “la percepción social de los avances en genética y sus implicaciones éticas”. Evaluación y propuestas para su tratamiento en el sistema educativo». En *Actas del II Congreso Internacional «Educación y Sociedad»*, Granada, 16-19 de noviembre de 1994 (en prensa, todavía).



Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

- ABBOTT, A., «Europe tries again on biotechnology patents», *Nature*, 378, 23 Nov. 1995: 328.
- ABEL, F. - CAÑÓN, C. (eds.), *La mediación de la Filosofía en la construcción de la Bioética*. UP Comillas, Madrid, 1993.
- ADLER, R.G., «Genome research: Fulfilling the public's expectations for knowledge and commercialization», *Science*, 257, 1992: 908-914.
- AGUILAR, A. (y otros), «España y la Comunidad Europea: un camino común en Biotecnología», *Mundo Científico*, nº 100, vol. 10, 1990: 256-264.
- ALBERT, A. (coord.), *Programa movilizador de Biotecnología*. Ministerio de Educación y Ciencia, Madrid, 1985.
-) (ed.), *Spanish groups working in Biotechnology and related science*. PLANICYT, Madrid, 1988.
-) «La biotecnología española y Europa», *Política Científica*, 24, 1990: 17-19.
- ALDHOUS, P., «MRC follows NIH on patents», *Nature*, 356, 1992: 98.
-) «The promise and pitfalls of molecular genetics», *Science*, 257, 1992: 164-165.
- ALONSO BEDATE, Carlos, «Biotecnología: países en desarrollo y Tercer Mundo», GAFO, J. (ed.), *Ética y biotecnología*, UP Comillas, Madrid, 1993: 143-166.
- AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, *The Genome, Ethics and the Law: Issues in Genetic Testing*. Washington, D.C.: American Association for the Advancement of Science, June 1991.
- AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, Council of Scientific Affairs, «Genetic Testing and the Potential Basis for Job Discrimination», *Proceedings of the House of Delegates: 44th Interim Meeting*, Chicago, Illinois: American Medical Association.
- ANDERSON, C., «Gene wars escalate as US official battles NIH over pursuit of patent», *Nature*, 359, 1992: 467.
-) «More questions than answers», *Nature*, 345, 1991: 174.
-) «NIH cDNA patent rejected; backers want to amend law», *Nature*, 359, 1992: 263.
- «US to seek gene patents in Europe», *Nature*, 357, 1992: 525.
- ANDERSON, «Genes, Behavior, and Responsibility: Research Perspectives», FRANKEL, TEICH (ed.), *The Genetic Frontier: Ethics, Law and Policy*. Edit. con fondos ELSI, 1994: 105-130.
- ANDREWS, «Public Choices in Reproductive Ethics», MURPHY, LAPPE (ed.), *Justice and the Human Genome Project*. [ELSI Grant], 1994.
- ANGOLD, R. (y otros), *Food biotechnology*. Cambridge University Press, Cambridge, 1989.
- ANNAS, G.J., ELIAS, S. (eds.), *Gene Mapping: Using Law and Ethics as Guides*. Oxford University Press, New York, 1992.
-) «Privacy Rules for DNA Databanks; Protecting Coded 'Future Diaries'», *Journal of the American Medical Association*, 270/19, 1993: 2346-2350.
- ANÓNIMO, *Designer Genes: I.Q., Ideology & Biology*. Selangor, Malaysia: Institute for Social Analysis, 1984.
-) *International Conference on Bioethics; The Human Genome Sequencing: Ethical Issues*. Brescia, Italy: Clas International, 1989.
- ANTEBI, E. & D. FISCHLOCK, *Biotechnology: strategies for life*. M.I.T. Press, Cambridge, MASS, 1986.
- APE, Feral, «Dear Shit for Brains», *Earth First*, 20 March 1991: 4.
- APPLE, R., «Patenting university research», *ISIS*, 1989, 80: 375-94.
- ARPAIA, E. et al., «Identification of an Altered Splice Site in Ashkenazi Tay-Sachs Disease», *Nature*, 333, 1988: 85-86.

- ASIMOV, I., *La Mente Errabunda*. Alianza, Madrid, 1987.
- AVISE, John C., *Molecular Markers, Natural History, and Evolution*, Chapman & Hall, Nueva York, 1994.
- AYALA, F.A., «El reduccionismo en Biología», *Arbor*, 395, 1978: 23-37.
- AYALA, F.J., «Evolución molecular», *La teoría de la evolución. De Darwin a los últimos avances de la genética*, Temas de Hoy, Madrid, 1994: 195-208.
- AYALA, F.J. y J.A. KIGER, *Modern Genetics*. Benjamin/C. Pub. Co., Menlo Park, California, 1984².
-) y KIGER, J.A., *Genética moderna*, Omega, Barcelona, 1984.
- BACH, Montserrat, «Corte de intrones y empalme de exones», *Investigación y Ciencia*, mayo 1992: 60-67.
- BAKER, S.J. et al., «Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild-type p53», *Science*, 249, 1990: 912-915.
- BALTIMORE, D., «Genetic engineering: The future; potencial uses», *Research with Recombinant DNA*, Natl. Acad. Sci. USA, Washington, D.C., 19??.
- BALL (ed.), *Strategies in Genetic Counseling: The Challenge of the Future*. vol. I, New York: Human Sciences Press, 1988.
- BALLANTYNE, SENSABAUGH et al. (eds.), *DNA Technology and Forensic Science*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.
- BANKOWSKI, CAPRON, (eds.), *Genetics, Ethics and Human Values: Human Genome Mapping, Genetic Screening and Gene Therapy*. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences, 1991.
- BARLOW, Denise P., «Methylation and Imprinting: From Host Defense to Gene Regulation?», *Science*, 260, 1993: 309.
- BARNETT, S.A., *Un siglo después de Darwin. 1. La evolución*, Alianza Editorial, Madrid, 1982.
- BARON, M., «X-linkage and manic-depressive illness: a reassessment», *Social Biology*, 38, 1991: 179-188.
- BARTELS, LEROY et al. (eds.), *Prescribing Our Future: Ethical Challenges in Genetic Counseling*. Hawthorne, New York: Aldine de Gruyter, 1993.
- BASAR, E., «Chaotic dynamics and resonance phenomena in brain function: progress, perspectives & thoughts», E. BASAR (ed.), *Chaos in Brain Function*. Springer-Verlag, Berlin, 1993.
- BATESON, Patrick, «Does Evolutionary Biology Contribute to Ethics?», *Biology and Philosophy*, 4, 1992: 287-301.
- BAYERTZ, Kurt, *GenEthics. Technological Intervention in Human Reproduction as a Philosophical Problem*. Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1994 [Orig.: 1987].
- BAYEV, Alexander, «Política en relación con el Programa del Genoma Humano. Visión desde la URSS», FUNDACIÓN BBV (ed.), *Proyecto Genoma Humano: Ética*, Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 99-106.
- BEADLE, G.W., «Biochemical genetics», *Chemical Reviews*, 37, 1945: 15-96.
- BEATTY, John, «Evolutionary Anti-Reductionism: Historical Reflections», *Biology and Philosophy*, 5, 1990: 199-210.
- BEAUCHAMP, Tom L. - WALTERS, LeRoy, *Contemporary Issues in Bioethics*. Wadsworth Publishing Co., Belmont, 1982².
- BEAUDET, Arthur L., «Genética molecular y medicina», en WILSON, BRAUNWALD, ISSELBACHER et al. (eds.), [HARRISON] *Principios de medicina interna*. Interamericana/McGraw-Hill, México, vol. I, 1991¹², 37-53.
- BEAUDET, A.L., Ch.R. SCRIVER, W.S. SLY & D. VALLE, «Genetics, biochemistry and molecular bases of variant human phenotypes», *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*, McGraw-Hill, New York, 1995⁷: 107-110.
- BEDATE, Carlos Alonso, «Biotecnología: países en desarrollo y Tercer Mundo», GAFO, J. (ed.), *Ética y biotecnología*. Univ. Pont. Comillas, Madrid, 1993: 143-166.

- BELLON, G., A. PAVIRANI, D. LAMY y R. GILLY, «¿Puede curarse la mucoviscidosis?», *Mundo Científico*, 153, 1995: 25-27.
- BENEDICT, W.F. *et al.*, «Nonrandom chromosomes changes in untreated retinoblastoma», *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 10, 1983: 311-333.
- BENSON, Keith R. *et al.*, *The Expansion of American Biology*. Rutgers Univ. Press, London, 1991: 231-261.
- BENT, S.E. *et al.* (comps.), *Intellectual Property rights in biotechnology worldwide*. Stockton Press, MacMillan Publishers Ltd. Hants., United Kingdom, 1987.
- BENZER, S., «The Fine Structure of the Gene», *Scientific American: Molecules to Living Cells*, 1980: 198-211 (reimpresión).
- BERELSON, Bernard, «The Great Debate on Population Policy: An Instructive Entertainment», *International Family Planning Perspectives*, 16:4, Dec/1990: 126-138.
- BERG, P. *et al.*, *Nature*, 255, 1975: 422-444.
) *Science*, 188, 1975: 991-994.
- BERGMANS,, *La protection des innovations biologiques*. Bruselas, 1991: 174 y ss.
- BERNARD, Jean, *La bioética*. Debate, Madrid, 1994 [Orig.: *La bioéthique*. Flammarion, Paris, 1994].
- BERNARDI, Giorgio, «El Proyecto Genoma Humano: En defensa de la ciencia básica», FUNDACIÓN BBV (ed.), *Proyecto Genoma Humano: Ética*. Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 251-267.
- BIEKE, L.I.A., «Is Homosexuality Hormonally Determined?», *Journal of Homosexuality*, 6, 1981: 35-43.
- BIRCH, J.M., «Germline mutations in the p53 tumour suppressor gene: scientific, clinical and ethical challenges», *British Journal of Cancer*, 66, 1992:424-426.
- BISHOP, J.E. y M. WALDHOLZ, *Genoma*. Plaza & Janés, Barcelona, 1992.
- BLACK, W.C. and WELCH, H.G., «Advances in diagnostic imaging and overestimation of disease and the benefits of therapy», *New England Journal of Medicine*, 328, 1993: 1237-1243.
- BLAESE, R.M. *et al.*, *Human Gene Therapy* 1, 1992: 331.
- BLAESE, R. Michael, W. French ANDERSON *et al.*, «T Lymphocyte-Directed Gene Therapy for ADA SCID», *Science*, 20 Oct. 1995: 475-480.
- BLUMENTHAL, «Academic-Industry Relationships in the Life Sciences», *Journal of the American Medical Association*, 268, 1992: 3344-3349.
) «Growing Pains for New Academic/Industry Relationships», *Health Affairs*, 13/3, 1994: 176-193.
- BLUMENTHAL, D., M. GLUCK *et al.*, «Industrial support of university research in biotechnology», *Science*, 231, 1986: 242-246.
) «Wise D. University-industry research relationships in biotechnology: Implications for the university», *Science*, 232, 1986: 1361-6.
- BONNER, D., «Biochemical mutations in *Neurospora*», *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 11, 1946: 14-24.
- BOOKSTEIN, R. *et al.*, «Suppression of tumorigenicity of human prostate carcinoma cells by replacing a mutated RB gene», *Science*, 247, 1990: 712-715.
- BORGIGNON, Claudio *et al.*, «Gene Therapy in Peripheral Blood Lymphocytes and Bone Marrow for ADA⁻ Immunodeficient Patients», *Science*, 270, 20 Oct. 1995: 471-475.
- BORRILLO, D., *L'homme propriétaire de lui-même: le droit face aux représentations populaires et savantes du corps humain*. Thèse de l'Université de Strasbourg, 1991.
) «La genética humana en el orden jurídico europeo», *Arbor*, 590, feb. 1995: 41-82.
- BOSK, «The Workplace Ideology of Genetic Counseling», BARTELS, LEROY *et al.* (ed.), *Prescribing Our Future: Ethical Challenges in Genetic Counseling*. Hawthorne, New York: Aldine de Gruyter, 1993: 25-37.

- BRACHA, H.S., E.F. TORREY *et al.*, «Subtle signs of prenatal maldevelopment of the hand ectoderm in schizophrenia: a preliminary monozygotic twin study», *Biological Psychiatry*, 30, 1991: 719-725.
- BRAY, Dennis, «Protein molecules as computational elements in living cells», *Nature*, 376, 27 July 1995: 307-312.
- BRENNER, S., W. DOVE, I. HEWRSKOWITZ, R. THOMAS, «Genes and Development: molecular and logical themes», *Genetics*, 126, 1990: 479-486.
- BRIN, David, *The Uplift War*. Bantam Spectra, New York, 1987: 631.
- BROCK, Thomas D., *The Emergence of Bacterial Genetics*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1990.
- BROWN, R. Steven, MARSHALL (eds.), *Advances in Genetic Information. A Guide for State and Policy Makers*. Lexington, Kentucky: The Council of State Governments, 1992.
- BRUCE, Robert V., *Bell: Alexander Graham Bell and the Conquest of Solitude*. Little Brown, Boston, 1973.
- BUNGE, M., *Epistemología*. Ariel, Barcelona, 1980.
- BURBANK, Luther, *The Training of the Human Plant*. The Century Co., New York, 1907: 83.
- BURNET, Macfarlane, *El mamífero dominante*. Alianza Editorial, Madrid, 1987.
- BUTLER, D., «Geneticist quits in protest at 'genes and violence' claim», *Nature*, 378, 16 Nov. 1995: 224.
- BUTLER, Octavia, *Dawn*. Warner Brooks, New York, 1991.
- CADIET, L., «La notion d'information génétique en droit français», KNOOPERS *et al.* (ed.), *La génétique humaine: de l'information à l'informatisation*. Thémis Litec, Paris, 1992.
- CAMBIEN, F., O. POIRIER *et al.*, «Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction», *Nature*, 359, 1992: 641-644.
- CAMP, Sharon L., «Population Pressure, Poverty and the Environment», *Endangered Earth: An Evolutionary Perspective*, (conference), Univ. of California, Los Angeles, 17 Jan. 1990²: 4 y 23.
- CANTOR, Charles, «The Challenges to Technology and Informatics», KEVLES, D.J. - HOOD, L. (eds.), *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Cambridge-London, Harvard University Press, 1993: 98-111.
- CAO, A., «Results of Programmes for Antenatal Detection of Thalassaemia in Reducing the Incidence of the Disorder», *Blood Review*, 1, 1987: 169-176.
- CAPLAN, A., «If Gene Therapy Is the Cure, What Is the Disease?», ANNAS, G.J., ELIAS, S. (ed.), *Gene Mapping: Using Law and Ethics as Guides*. Oxford University Press, New York, 1992: 128-141.
-) «Neutrality Is Not Morality: The Ethics of Genetic Counseling», BARTELS, LEROY *et al.* (eds.) (ed.), *Prescribing Our Future: Ethical Challenges in Genetic Counseling*. Hawthorne, New York: Aldine de Gruyter, 1993: 149-165.
- CARBONNIER, J., *Droit Civil: les personnes*. Puf, Paris, 1990.
- CARLSON, Elox Axel, *The Gene: A Critical History*. Iowa Univ. Press, Ames, 1989.
- CARRERA, J.M., «Diagnóstico prenatal: Un concepto en evolución», CARRERA, J.M. (ed.), *Diagnóstico prenatal*. Salvat, Barcelona, 1987: 5.
- CARSON, Hampton, «Human Genetic Diversity, a Critical Resource for Man's Future», *Biology and Philosophy*, 8, 1993: 33-45.
- CASARI, G. *et al.*, «Challenging times for bioinformatics», *Nature*, 376, 24 Aug. 1995: 647-648.
- CASKEY, C. Thomas, «DNA-Based Medicine: Prevention and Therapy», en D. J. KEVLES y L. HOOD, *Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Cambridge-London, Harvard University Press, 1993: 111-135.
-) «HUGO and gene patents», *Nature*, 375, June 1995: 351.
- CASTLE, William, *Genetics and Eugenics: A Textbook for Students of Biology and a Reference Book for Animal and Plant Breeders*. Harvard Univ. Press, Cambridge, 1920.
- CASTRODEZA, Carlos, «De la epistemología popperiana a la epistemología darwinista», *Revista de Filosofía*, 3ª época, vol. V, nº 8, 1992: 329-350.

- CLARK, M.M. *et al.*, «Hormonally mediated inheritance of acquired characteristics in Mongolian gerbils», *Nature*, 364, 1993: 712.
- CLARKE, Arthur. C., *The Garden of Rama*. Bantam, New York, 1991.
- CLARKE, Alan R., «Murine genetic models of human disease», *Current Opinion in Genetics and Development*, 4, 1994: 453-460.
- COHEN, D., I. CHUMAKOV, J. WEISSENBACH, «A First-Generation Physical Map of the Human Genome», *Nature*, 366, 1993: 698-701.
- COHEN, Daniel, *Los genes de la esperanza. En busca del genoma humano*, Six Barral, Barcelona, 1994.
- COHEN, J.S. y M.E. HOGAN, «Las nuevas medicinas genéticas», *Investigación y Ciencia*, nº 221, feb. 1995: 38-44.
- COHEN, J., «Genes and Behavior Make an Appearance in the O.J. Trial», *Science*, 268, Apr. 1995: 22-23.
- COHEN-HAGUENAUER, O. y C. BORDIGNON, «Las esperanzas de la terapia génica», *Mundo Científico*, nº 153, vol. 15, 1995: 17-21.
- COLDITZ, G.A. *et al.*, «Family history, age, and risk of breast cancer», *JAMA*, 270, 1993: 338-343.
- COLE - TURNER, *The New Genesis: Theology and the Genetic Revolution*. Knox Press, Westminster, 1993.
-) «The Genetics of Moral Agency», FRANKEL, TEICH (ed.), *The Genetic Frontier: Ethics, Law and Policy*. American Association for the Advancement of Science, Washington, 1994: 161-174.
- COLLEDGE, William H., «Cystic fibrosis gene therapy», *Current Opinion in Genetics and Development*, 4, 1994: 466-471.
- COLLINS, F.S., «Cystic Fibrosis: Molecular biology and therapeutic implications», *Science*, 256, 1992: 774-777.
- COLLINS, J.E. *et al.*, «A high-density YAC contig map of human chromosome 22», *Nature*, 377, suppl. Sept. 1995: 367 y ss..
- CONNELLY, P.M., «DNA Forensics», ROTHSTEIN, M.A. (ed.), *Legal and Ethical Issues Raised by the Human Genome Project*. University of Houston Law Center, Health Law and Policy Institute, 1991: 334-336.
-) «The Genome Project and Confidentiality in the Clinical Setting», ROTHSTEIN, M.A. (ed.), *Legal and Ethical Issues Raised by the Human Genome Project*. University of Houston Law Center, Health Law and Policy Institute, 1991: 184-196.
- CONSEJO DE EUROPA, *Recommandation N° R (92) 1, du Comité des Ministres aux États membres sur l'utilisation des analyses de l'acide désoxyribonucléique (ADN) dans le cadre du système de Justice pénale*. 1992: punto 3, 6 y 7.
- COOK - DEGAN, «Genes and Families», FRANKEL, TEICH (ed.), *The Genetic Frontier: Ethics, Law and Policy*. American Association for the Advancement of Science, Washington, 1994: 3-7.
- COOK, Harry H., *Like Breeds Like*. San Aloí's Jersey Farm, Ontario, CA, 1931: 361.
- COOPER, Iver P., «Copyright and Patent Issues», ROTHSTEIN, Mark A. (ed.), *Legal and Ethical Issues Raised by the Human Genome Project*. Health and Policy Institute, Univ. of Houston, Texas, 1991: 264-275.
- COOPER, Necia Grant (ed.), *The Human Genome Project. Deciphering the Blueprint of Heredity*, University Science Books, Mill Valley, California, 1994.
- CORTINA, Adela, «Aspectos éticos del Proyecto Genoma Humano», *Ética aplicada y democracia radical*, Tecnos, Madrid, 1993: 252-262.
-) «La persona como interlocutor válido. Virtualidad de un concepto "transformado" de persona para la bioética», ABEL, F. y C. CAÑÓN (ed.), *La mediación de la Filosofía en la construcción de la Bioética*. UP Comillas, Madrid, 1993: 143-158.

- COWAN, Ruth S., «Genetic Technology and Reproductive Choice: An Ethics for Autonomy», KEVLES, D.J. - HOOD, L. (ed.), *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Cambridge-London, Harvard University Press, 1993: 244-263.
- CRAJE, A.J., «Chronic hepatitis C virus infection) A disease in waiting?», *NEJM*, 327, 1992: 1949-1950.
- CRESPI, R.S., «What's immoral in patent law?», *Trends in Biotechnology*, 10, 1992: 375-378.
- CRICK, F.H.C. y Watson, J., «Genetical Implications of the Structure of Desoxyribonucleic Acid», *Nature*, 171, 1953: 964-967.
-) «Molecular Structure of Nucleic Acids. A Structure for Desoxyribose Nucleic Acid», *Nature*, 171, 1953: 737-738.
- CRICK, F.H.C., «On protein synthesis», *Symposium of the Society for Experimental Biology*, 12, 1958: 138-163.
- CRYSTAL, Ronald G., «Transfer of Genes to Humans: Early Lessons and Obstacles to Success», *Science*, 270, 20 Oct. 1995: 404-410.
- CULLITON, Barbara J., «Mapping Terra Incognita (Humani Corporis)», *Science*, 250, 1990: 210-212.
- CULOTTA, E., «Will Plants Profit From High CO₂?», *Science*, 268, May 1995: 654-656.
- CUTTER, MURRAY, et al., *Mapping and Sequencing the Human Genome: Science, Ethics, and Public Policy*. BSCS, Colorado Springs, 1992.
- CHADWICK, (ed.), *Ethics, Reproduction and Genetic Control*. London: Routledge, 1987.
- CHADWICK, BOCK et al. (eds.), *Human Genetic Information: Science, Law and Ethics*. Chichester, U.K.: John Wiley, 1990.
- CHAMBERLAIN, J.S. et al., «Multiplex PCR for the Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy», INNIS, M. ET AL. (EDS.) (ed.), *PCR protocols: A Guide to Methods and Applications*. Orlando, Academic Press, 1990: 272-281.
- CHARGAFF, E., «Chemical specificity of nucleic acid and mechanism of their enzymatic degradation», *Experientia*, 6, 1950: 201-209.
-) «Structure and function of nucleic acids as cell constituents», *Federation Proceedings*, 10, 1951: 654-659.
- CHARO, «And Baby Makes Three -- Or Four, or Five, or Six: Defining the Family after the Genetic Revolution», FRANKEL, TEICH (ed.), *The Genetic Frontier: Ethics, Law and Policy*. American Association for the Advancement of Science, Washington, 1994: 25-44.
- CHOO, Q. et al., «Isolation of a cDNA clone derived from a blood-born non-A, non-B viral hepatitis genome», *Science*, 244, 1989: 359-362.
- CHRISTEN, Yves, *El hombre biocultural. De la molécula a la civilización*. Cátedra, Madrid, 1989.
- CHUMAKOV, Ilya et al., «A YAC contig map of the human genome», *Nature*, vol. 377, suppl. Sept. 1995: 175-298.
- DANCHIN, Antoine, «La secuenciación de pequeños genomas: hacia la descripción completa de un organismo vivo», *Mundo Científico*, nº 134, vol. 13, 1993: 376-386.
- DANIELS, «The Genome Project: Individual Differences and Just Health Care», MURPHY, LAPPE (ed.), *Justice and the Human Genome Project*. Berkeley, University of California Press, 1994.
- DARDEN, Lindley, *Theory Change in Science: Strategies from Mendelian Genetics*. Oxford Univ. Press, Oxford/New York, 1991.
- DARNELL, J., H. LODISH, D. BALTIMORE, *Molecular Cell Biology*. W.H. Freeman and Company, New York, 1990².
- DARWIN, Ch.R., *On the Origin of Species*, London, 1859¹; London, 1872² (reimpr.: World's Classics Edition, London, 1956. Trad. cast. de J. Pérez Marco: *El origen de las especies*, Bruguera, Barcelona, 1976).

- DAVIS, Joel, *Mapping the Code: The Human Genome Project and the Choices of Modern Science*, John Wiley & Sons, Incl, New York, Toronto, 1990, 1990.
- DAVIES, Julian, «La ingeniería genética», *Mundo Científico*, 71, 1990: 704-713.
- DAWKINS, R., *El gen egoísta*, Salvat, Barcelona (orig. 1976), 1985.
- DCCE, *Directiva del Consejo de las Comunidades Europeas COM (92) 589 final-SYN 159, 10.12.92.*
DOCE, nº C 44/36, 16 de febrero de 1992.
- DEFRIES, J.C. and R. PLOMIN, «Behavioral genetics», *Annual Review of Psychology*, 29, 1978: 473-515.
- DELBRÜCK, Max., «Bacterial viruses or bacteriophages», *Biological Reviews*, 21, 1946: 30-40.
) «Bacterial viruses (bacteriophages)», *Advances in Enzymology and Related Subjects*, 2, 1942: 1-32.
) *Mente y materia. Ensayo de epistemología evolutiva*. Alianza Editorial, Madrid, 1989 [Orig.: *Wahrheit und Wirklichkeit. Über die Evolution des Erkennens*, Rasch und Röhning Verlag, Hamburg, 1986].
- DESCARTES, R., *Oeuvres de Descartes*, Vol. 11, Adam-Tannery, Paris, 1910: 119.
- DEWAR, MOSELEY *et al.*, «Genetic Screening by Insurance Carriers», *Journal of the American Medical Association*, 267/9, 1992: 1207-1208.
- DICKSON, D., *The new politics of science*. New York, Pantheon Books, 1984.
) «UK to set up advisory panel on genetic data», *Nature*, 375, 29 June 1995: 714.
) «UK Parliamentary panel calls for human genetic authority», *Nature*, 376, 1995: 202.
- DIJON, X., *Le sujet de droit en son corps: une mise à l'épreuve du droit subjectif*. Lercier, Bruxelles, 1982.
- DINCHUK, J.E. *et al.*, «Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II», *Nature*, 378, 23 Nov. 1995: 406 y ss.
- DODET, Betty, «Los nuevos diagnósticos biológicos», *Mundo Científico*, 71, 1991?: 772-780.
- DOGGETT, N.A. *et al.*, «An integrated physical map of human chromosome 16», *Nature*, 377, suppl. Sept. 1995: 335-366.
- DONEHOWER, L.A. *et al.*, «Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours», *Nature*, 356, 1992: 215-221.
- DOOLITTLE, R.F. y P. BORK, «Módulos móviles en la evolución de las proteínas», *Investigación y Ciencia*, 207, dic. 1993: 22-29.
- DRAPER, *Risky Business: Genetic Testing and Exclusionary Practices in the Hazardous Workplace*. New York: Cambridge University Press, 1991.
- DUESBERG, P.H. y J.R. SCHWARTZ, «Latent viruses and mutated oncogenes: no evidence for pathogenicity», *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, 43, 1992: 135-204.
- DULBECCO, R., «A Turning Point in Cancer Research: Sequencing the Human Genome», *Science*, 231, 1986: 1055-1056.
- DUSTER, *Backdoor to Eugenics*. New York: Routledge, 1990.
) «Human Genetics, Evolutionary Theory, and Social Stratification», FRANKEL, TEICH (ed.), *The Genetic Frontier: Ethics, Law and Policy*. American Association for the Advancement of Science, Washington, 1994: 131-153.
- DUTTA, A. *et al.*, «Inhibition of DNA replication factor RPA by p53», *Nature*, 365, 1993: 79-82.
- D'URSO, Michele, «Impacto de los estudios del genoma humano en la genética clínica», FUNDACIÓN BBV (ed.), *Proyecto Genoma Humano: Ética*. Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 241-247.
- EDGAR, H.S.H., «DNA Forensics», ROTHSTEIN, M.A. (ed.), *Legal and Ethical Issues Raised by the Human Genome Project*. University of Houston Law Center, Health Law and Policy Institute, 1991: 328-333.
- EDGAR, H.S.H., «The Genome Project and the Legal Right to Medical Confidentiality», ROTHSTEIN, M.A. (ed.), *Legal and Ethical Issues Raised by the Human Genome Project*. University of Houston Law Center, Health Law and Policy Institute, 1991: 197-221.

- EDITORIAL, «El hombre en busca de su genoma: delirios de grandeza». *Mundo Científico*, nº 81, Junio 1988: 653.
-) «New hunt on for bipolar genes», *Science*, 262, 1993: 651.
-) «Gene Therapy: New Protocols, Risks, and Possible Advances», *ASM News*, 59, 2/1993: 54-56.
- ÉGELAND, J.A., D.S. GERHARD *et al.*, «Biopolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome II», *Nature*, 325, 1987: 783-787.
- EISENBERG, R.S., «Genes, patents, and product development», *Science*, 257, 1992: 903-908.
-) «Patent Rights in the HGP», G.J. ANNAS and S. ELIAS (ed.), *Gene Mapping: Using Law and Ethics as Guides*. Oxford University Press, New York, 1992: 226-245.
-) «La patentabilidad de los descubrimientos genéticos», *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano*, Fundación BBV, Bilbao, 1994: 254-257.
- ELSASSER, W., *Reflections on the Theory of Organisms*. Orbis Publishing, Quebec, 1987.
- ENGELHARDT, H. Tristram, *Los fundamentos de la bioética*. Paidós, Barcelona - Buenos Aires, 1995.
- ESER, Albin, «La moderna medicina de la reproducción e ingeniería genética», *Ingeniería genética y reproducción asistida*, Madrid, 1989: 299.
- EUROPEAN COMMISSION, «Biotechnology and the Whyte Paper on Growth, Competitiveness and Employment) Preparing the next Stage», *European Biotechnology Information Service (EBIS)*, 4, (2), June 1994.
- European Patent Office Guidelines*. Part C, chapter IV.
- EUROPEAN SCIENCE FOUNDATION, *Report on Genome Research 1991*. Strasbourg: European Science Foundation, 1991.
- FALK, R., «What is a Gene?», *Studies in History and Philosophy of Science*, 17, 1986: 133-173.
- FARBER, E. and H. RUBIN, «Cellular adaptation in the origin and development of cancer», *Cancer Research*, 51, 1991: 2751-2761.
- FASNACHT, Randall, *Life Child: The Case for Licensing Parents*. Life Force Institute, Albany, New York, 1992.
- FELDMAN, M.W. and R.C. LEWONTIN, «The heritability hang-up», *Science*, 190, 1975: 1163-1168.
- FISHEL, R. *et al.*, «The human mutator gene homologue MSH2 and its association with hereditary non-polyposis colon cancer», *Cell*, 75, 1993: 1027-1038.
- FITCH, Walter M. y AYALA, Francisco J. (comps.), «[Recopilación de 16 artículos sobre «Evolución molecular»]», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 91, nº 15, julio 1994.
- FLEISCHMANN, Robert D. *et al.*, «Whole-Genome Random Sequencing and Assembly of *Haemophilus influenzae* Rd», *Science*, 269, 28 Jul. 1995: 496-512.
- FLETCHER, Joseph, «Knowledge, Risk and the Right to Reproduce. A Limiting Principle», MILUNSKY, A. y ANNAS, G.J. (ed.), *Genetics and the Law*. vol. II, Plenum Press, New York, 1980: 130 y ss.
-) «Evolution of ethical debate about human gene therapy», *Human Gene Therapy*, 1, 1990: 55-68.
- FLINT, J. *et al.*, «A simple genetic Basis for a complex psychological trait in laboratory mice», *Science*, 269, 8 Sept. 1995: 1432-1435.
- FOA, R. *et al.*, «Cytokine gene therapy: a new strategy for the management of cancer patients», *Nat. Immun.*, 13, 1994: 65.
- FOGLE, Thomas, «Are Genes Units of Inheritance?», *Biology and Philosophy*, 5, 1990: 349-371.
- FORMIN, M. *et al.*, «Efficacy of hepatitis B vaccine in the Gambian expanded programme on immunisation», *Lancet*, 341, 1993: 1129-1151.
- FRASER, Claire M., J. Craig VENTER *et al.*, «The Minimal Gene Complement of *Mycoplasma genitalium*», *Science*, 270, 20 Oct. 1995: 397-403.

- FREELAND JUDSON, Horace, «A History of the Science and Technology Behind Gene Mapping and Sequencing», KEVLES, D.J. - HOOD, L. (ed.), *Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*, Harvard Univ. Press, Cambridge-London, 1993: 37-80.
- FUNDACIÓN BBV, *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano*, vols. I y II. Fundación BBV, Bilbao, 1994.
-) *Proyecto Genoma Humano: Ética*, Fundación BBV, Bilbao, 1993² [1991¹].
- GAFO FERNÁNDEZ, Javier, *Eugenesia: Una problemática moral reactualizada*. (Lección inaugural del curso 1985/86), Univ. Pont. Comillas, Madrid, 1985: 11ss.
-) «Problemas éticos del Proyecto Genoma Humano», GAFO, J. (ed.), *Ética y biotecnología*, UP Comillas, Madrid, 1993: 203-226.
-) *Problemas éticos de la manipulación genética*. Ed. Paulinas, Madrid, 1992.
- GALLOUX, J.C., «De la nature juridique du matériel génétique ou de la réification du corps humain et du vivant», *Rev. rech. jurid.*, 3, 1989: 540-569.
-) *Ethique et brevet ou Le syndrome bioéthique*. Dalloz, 1993: Chron. XIX, 83 y ss.
- GARBER, A.M. et al., «Costs and health consequences of cholesterol screening for asymptomatic older Americans», *Archiv. Internal Med.*, 151, 1991: 1089-1095.
- GARCÍA LÓPEZ, José L., «Problemas éticos de las biopatentes», J. GAFO (ed.), *Ética y biotecnología*. Serv. Publicaciones, Univ. Pont. de Comillas, Madrid, 1993: 75-93.
- GARDNER, H.A. et al., «Multiple karyotypic changes in retinoblastoma tumor cells: presence of normal chromosome No. 13 in most tumors», *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 6, 1982: 201-211.
- GARROD, Archibald E., *Inborn Errors of Metabolism*. Frowde & Hodder, London, 1909.
-) «The Incidence of Alkaptonuria: A Study in Chemical Individuality», *Lancet*, 2, 13 Dec./1902: 1617-1620.
- GASSER, Charles S. y Robert T. FRALEY, «Cultivos transgénicos», *Investigación y Ciencia*, agosto, 1992: 64-70.
- GAVILONDO COWLEY Jorge V., «Anticuerpos monoclonales de segunda generación», *Investigación y Ciencia*, 169, 1990: 72-79.
- GEHLEN, A., *Der Mensch, seine Natur und seine Stellung in der Welt*. Athenäum, Berlín/Francfort, 1940.
- GEILEN, Gerd, «Zum Strafschutz an der Anfangsgrenze des Lebens», *Zeitschrift für die gesamte Strafrechtswissenschaft*, 1991: 829 ss.
- GELLER, A.I. et al., «Behavioral Effects and Gene Delivery in a Rat Model of Parkinson Disease», *Science*, 269, Aug. 1995: 856-857.
- GEMMILL, R.M. et al., «A second-generation YAC contig map of human chromosome 3», *Nature*, 377, suppl. Sept. 1995: 299-320.
- GERSHON, D., «US and British researchers agree not to seek gene fragment patents». *Nature*, 367, 1994: 583.
- GIBBS, R.A. et al., «Multiplex DNA Deletion Detection and Exon Sequencing of the Hypoxanthine Phosphoribosyltransferase Gene in Lesch-Nyan Families», *Genomics*, 7, 1990: 235-244.
- GIERE, Ronald, «The Cognitive Construction of Scientific Knowledge», *Social Studies of Science*, 22, 1992: 95-107.
- GIFFORD, Fred, «Genetic Traits», *Biology and Philosophy*, 5, 1990: 327-347.
- GILBERT, Walter, «A Vision of the Grail», KEVLES, D.J. - HOOD, L. (ed.), *Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*, Harvard Univ. Press, Cambridge..., 1993: 83-97.
- GILLESPIE, J.H. and M. TURELLI, «Genotype-environment interactions and the maintenance of polygenic variation», *Genetics*, 121, 1989: 129-138.
- GOLDSTEIN, Joseph L. y Michael S. BROWN, «Aspectos genéticos de la enfermedad», en WILSON, BRAUNWALD, ISSELBACHER et al. [Harrison] (eds.), *Principios de medicina interna*, Interamericana/McGraw-Hill, México, vol. I, 1991¹²: 25-37.

- GONZÁLEZ GARCÍA, Marta I. *et al.*, «Las concepciones de la tecnología», *Arbor*, 585, sep. 1994: 125-145.
- GONZÁLEZ RECIO, José Luis, «Una reflexión sobre la biología de Aristóteles», *Revista de Filosofía*, 9, 1986: 333-341.
- GOTTESMAN, I.I. and J. SHIELDS, *Schizophrenia: The epigenetic puzzle*. Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1982.
- GOTTLIEB, G., «Individual Development and Evolution», *The Genesis of Novel Behavior*, Oxford University Press, Oxford, 1992: XXXss.
- GOUFFEAU, A., «Life With 482 Genes», *Science*, 270, 20 Oct. 1995: 445-446.
- GRACIA, Diego, *Fundamentos de bioética*. Eudema, Madrid, 1989.
-) *Procedimientos de decisión en ética clínica*. Eudema, Madrid, 1991.
-) «Libertad de investigación y biotecnología», GAFO, J. (ed.), *Ética y biotecnología*, UP Comillas, Madrid, 1993: 13-29.
-) «*Primum non nocere*». *El principio de no-maleficencia como fundamento de la ética médica*. Real Academia Nacional de Medicina, Madrid, 1990.
-) «Problemas filosóficos en genética y en embriología», ABEL, F. - CAÑÓN, C. (ed.), *La mediación de la Filosofía en la construcción de la Bioética*. UP Comillas, Madrid, 1993: 215-254.
-) «The Status of Genetic Material and Genetic Information: The Spanish Situation», EN H. HAVE *et al.* (ed.), *Property and Identity on the Human Genome*. Kluwer, Dordrecht, 1993.
- GRACIA, D. y J. GAFO (eds.), *La fecundación artificial: Ciencia y ética*. PS, Madrid, 1990.
- GREENBERG, Daniel S., «Social irresponsibility», *Nature*, 374, 1995: 127-128.
- GRIMALT IVARS, Pedro, «Modelos determinísticos en el campo de la Medicina y Biología», *Arbor*, CL, 591, 1995: 133-150.
- GROMPE, M., D.M. MUZNY, and C.T. CASKEY, «Scanning Detection of Mutations in Human Ornithine Transcarbamylase by Chemical Mismatch Cleavage», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86, 1989: 5888-5892.
- GURA, Trisha, «Antisense Has Growing Pains», *Science*, 270, 27 Oct. 1995: 575-577.
- HACKING, I., *La domesticación del azar. La erosión del determinismo y el nacimiento de la ciencia del caos*. Gedisa, Barcelona, 1990.
- HALL, J., M.K. LEE *et al.*, «Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21», *Science*, 250, 1990: 1684-1689.
- HALL, Stephen S., «Monoclonal Antibodies at Age 20: Promise at Last?», *Science*, 270, 10 Nov. 1995: 915-916.
- HALLER, Mark H., *Eugenics: Hereditarian Ideas in American Thought*. Rutgers Univ. Press, New Brunswick, NJ, 1963.
- HARACH, H.R. *et al.*, «Occult papillary carcinoma of the thyroid: a "normal" finding in Finland: a systematic autopsy study», *Cancer*, 56, 1985: 531-538.
- HARTUNG, S., R. JAENISCH, and M. BREINDL, «Retrovirus Insertion Inactivates Mouse " 1(I) Collagen Gene by Blocking Initiation of Transcription», *Nature*, 320, 1986: 365-367.
- HASSLER, Susan, «Reproductive Technologies, Reproductive Responsibilities», *Bio/Technology*, vol 13, sept. 1995: 925.
- HERSHEY, A.D., «Functional differentiation within particles of bacteriophage T2», *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 18, 1953: 135-139.
-) «Mutation of bacteriophage with respect to type of plaque», *Genetics*, 31, 1946: 620-640.
- HESTON, L.L., «Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers», *British Journal of Psychiatry*, 112, 1966: 819-825.
- HODGKIN, J. *et al.*, «The Nematode *Caenorhabditis elegans* and Its Genome», *Science*, 270, 20 oct. 1995: 410-414.

- HODGKINSON, S. *et al.*, «Molecular genetic evidence for heterogeneity in manic depression», *Nature*, 325, 1987: 805-806.
- HOLDEN, C., «Math Genius May Have Hormonal Basis», *Science*, 222, 1983: 1312.
-) «Study of Terrorism Emerging as International Endeavor», *Science*, 203, 1979: 33-35.
- HOLMES, S.J., *A Bibliography of Eugenics*. Univ. of California Publications in Zoology, 25:2, Jan./1924: 1-514.
- HOLTZMAN, *Proceed With Caution: Predicting Genetic Risks in the Recombinant DNA Era*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989.
- HOLTZMAN, Neil A., «Universidades, patentes, la ciencia y la sociedad», *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano*, Fundación BBV, Bilbao, 1994: 259-263.
- HOOD, Leroy, «Biology and Medicine in the Twenty-First Century», en D. J. KEVLES y L. HOOD, *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Cambridge-London, Harvard University Press, 1993: 136-163.
- HOTTOIS, Gilbert, *El paradigma bioético. Una ética para la tecnociencia*. Anthropos, Barcelona, 1991 [Orig.: *Le paradigme bioéthique. (Une éthique pour la technoscience, 1990)*].
- HOUEBINE, Louis-Marie, «Los animales transgénicos», *Mundo Científico*, 71, 1990: 782-790.
- HUBBARD, Ruth, WALD, Elijah, *Exploding the Gene Myth*. Beacon, 1993.
- HUDSON, Kathy L., F.S. COLLINS *et al.*, «Genetic Discrimination and Health Insurance: An Urgent Need for Reform», *Science*, 270, Oct. 1995: 391-393.
- HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP, *Cell*, 72, 1993: 971-983.
- IAÑEZ PAREJA, Enrique, «Ingeniería genética y sociedad: Algunas perspectivas», LUPIÁÑEZ CARA, J.A. y M. RUIZ REJÓN (coords.) (ed.), *La genética en el centenario de Mendel*. ICE, Univ. de Granada, 1990: 165-201.
- IGLESIAS PRADA, J.L. y M.L. GARCÍA MIJÁN, «La protección de los descubrimientos genéticos», *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano, vol. II*, Fundación BBV, Bilbao, 1994: 265-272.
- INGRAM, V.M., «Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin», *Nature*, 180, 1957: 326-328.
- ITZKOFF, Seymour W., *The Decline of Intelligence in America*. Westport, CT, Praeger, 1994.
- JACKS, T. *et al.*, «Effects of an Rb mutation in the mouse», *Nature*, 359, 1992: 295-300.
- JACKSON, David A. and Stephen P. STICH, *The Recombinant DNA Debate*. Englewood Cliffs, Prentice-Hall, (1978?).
- JACOB, F., *La Logique du Vivant. Une histoire de l'hérédité*, Gallimard ed., Paris, 1970.
- JACOB, H.J., K. LINKPAINNER *et al.*, «Genetic mapping of gene causing hypertension in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat», *Cell*, 67, 1991: 213-224.
- JACOBS, J., «Teleology and Reduction in Biology», *Biology and Philosophy*, vol. 1, 1986: 389-399.
- JAHN, Ilse, Rölf LOTHER y Konrad SENGLAUB, *Historia de la Biología*. Labor, Barcelona, 1990 (orig.: VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1985).
- JAROFF, L., «The Gene Hunt. Scientists Launch a \$3 Billion Project to Map the Chromosomes and Decipher the Complete Understanding for Making a Human Being», *Time*, March 20, 1989: 62-71.
-) *The New Genetics: The Human Genome Project and Its Impact on the Practice of Medicine*. Knoxville: Whittle Direct Books, 1991.
- JOHANNSEN, W., *Elemente der Exacten Erblichkeitslehre*. G. Fischer, Jena, 1909.
- JONSEN, *The New Medicine and the Old Ethics*. Cambridge: Harvard University Press, 1990.
- JOYCE, Christopher, «Your genome in their hands», *New Scientist*, 11/8/1990: 52-55.
- KABAT, D. // KASAHARA, N. *et al.*, «Targeting Retroviral Vectors to Specific Cells», *Science*, 269, 21 July 1995: 417.
- KAGAN, Jerome, *Galen's Prophecy: Temperament in Human Nature*. Basic Books, New York, 1994.

- KAHN, Patricia, «From Genome to Proteome: Looking at a Cell's Proteins», *Science*, 270, 1995: 369-370.
- KAUFMANN, S., *The Origins of Order*. Oxford University Press, Oxford, 1993.
- KAYE, H.L., *The Social Meaning of Modern Biology*, Yale University Press, New Haven, CT, 1986.
-) «Are We the Sum of Our Genes?», *Wilson Quarterly*, Spring 1992: 77-86.
- KELSOE, J.R., E.L. GINNS, J.A. EGELAND, D.S. GERHARD *et al.*, «Re-evaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the Old Order Amish», *Nature*, 342, 1989: 238-243.
- KENNEDY, J.L., L.A. GIUFFIRA *et al.*, «Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a northern Swedish pedigree», *Nature*, 336, 1988: 167-170.
- KEREM, B.S. *et al.*, «Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Genetic Analysis», *Science*, 245, 1989: 1073-1080.
- KETY, S.S., D. ROSENTHAL *et al.*, «Studies based on a total sample of adopted individuals and their relatives: Why they were necessary, what they demonstrated and failed to demonstrate», *Schizophrenia Bulletin*, 2, 1976: 413-428.
- KEVLES, Daniel J., *In the Name of Eugenics: Genetics and the Use of Human Heredity*. New York: Knopf, 1985.
-) «Out of Eugenics: The Historical Politics of the Human Genome», KEVLES, D. J., HOOD, L. (ed.), *The Code of Codes. Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*, Harvard Univ. Press, Cambridge, Massachusetts, London, England, 1993: 3-36.
- KEVLES, D.J. y Leroy HOOD (eds.), *The Code of Codes: Scientific and Social Issues in the Human Genome Project*. Cambridge: Harvard University Press, 1992.
- KIEFFER, V.G.H., *Bioética*. Alhambra, Madrid, 1983: 146.
- KILEY, Thomas D., «Patents on Random Complementary DNA Fragments?», *Science*, 257, 1992: 915-918.
- KIMURA, Motoo, *The Neutral Theory of Molecular Evolution*, Cambridge University Press, 1983.
- KING, Mary-Claire, «No hay tiempo para hacer punto: la búsqueda genética de las abuelas de Argentina», FUNDACIÓN BBV (ed.), *Proyecto Genoma Humano: Ética*. Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 269-275.
- KOLBERG, Rebecca, «Animal Models Point the Way to Human Clinical Trials», *Science*, 256, 1992: 772-773.
- KONNER, M., «The Aggressors», *New York Times Magazine*, August 14, 1988: 33.
- KORN, D., «Patent and trade secret protection in university-industry research relationships in biotechnology», *Harvard Journal of Legislation*, 24, 1987: 191-238.
- KRAUTER, K. *et al.*, «A second-generation YAC contig map of human chromosome 12», *Nature*, 377, suppl. Sept. 1995: 321-334.
- KRESS, Nancy, *Beggars in Spain*. Avonova/Morrow, New York, 1993.
- KRIMSKY, *Genetic Alchemy: The Social History of the Recombinant DNA Controversy*. Cambridge: MIT Press (2nd printing), 1983.
- KÜHN, R. *et al.*, «Inducible Gene Targeting in Mice», *Science*, 269, Sept. 1995: 1427-1429.
- KUHN, Thomas S., *La estructura de las revoluciones científicas*. FCE, México, 1971 [orig.: 1962].
- KURTZ, T.W., «The ACE of hearts», *Nature*, 359, 1992: 588-589.
- LACADENA, Juan Ramón, «El Proyecto 'Genoma Humano'», *Razón y Fe*, enero 1989: 43-55.
-) «El Proyecto Genoma Humano y sus derivaciones», [J. Gafo, ed.] *Ética y biotecnología*, Publicaciones de la Universidad Pontificia de Comillas, Madrid, 1993: 95-121.
-) «Gen-Ética: a nuevos avances científicos, nuevos problemas éticos», RODRÍGUEZ, L. (ed.), *La fe interpelada*, UPCO/UPSA, Madrid, 1993: 49-70.
- LAMB, B.T. & J.D. GEARHART, «YAC transgenics and the study of genetics and human disease», *Current Opinion in Genetics and Development*, 5, 1995: 342-348.

- LANDER, E.S. and D. BOTTSTEIN, «Strategies for studying heterogeneous genetic traits in humans by using a linkage map of restriction fragment length polymorphisms», *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 83, 1986: 735-737.
- LAPPE, *Broken Code: The Exploitation of DNA*. San Francisco: Sierra Club Books, 1984.
- LEDER, Philip, «Can the Human Genome Project Be Saved from Its Critics... and Itself?», *Cell*, 63, Oct. 1990: 1-3.
- LEDER, Philip, «Can the Human Genome Project Be Saved from Its Critics... and Itself?», *Cell*, 63, Oct. 1990: 1.
- LEE, T.F., *The Human Genome Project: Cracking the Genetic Code of Life*. Plenum Press, New York, 1991.
- LEHRMAN, S., «Industry slow to invest in German Biotech ...but seeks 'practical' gene therapy deals», *Nature*, 378, 2 Nov. 1995: 6-7.
- LENER, *Final Solutions: Biology, Prejudice, and Genocide*. University Park: Penn State Press, 1992.
- LEVINE, A.J. *et al.*, «The p53 tumour suppressor gene», *Nature*, 351, 1991: 453-456.
- LEVINSON, G., C.B. COULAM, W.Ch. SPENCE, R.J. SHERINS, J.D. SCHULMAN, «Recent Advances in Reproductive Genetic Technologies», *Bio/Technology*, vol. 13, Sept. 1995: 968-973.
- LEVY, R., «Biotechnology-The enormous cost of success», *New England Journal of Medicine*, 325/16, 1980: 1177-8.
- LEWONTIN, Richard C. *et al.*, *Not in Our Genes: Biology, Ideology and Human Nature*. New York: Pantheon, 1984.
-) «On the irrelevance of genes», en C.H. WADDINGTON (ed.), *Towards a Theoretical Biology*, Edimburgh Univ. Press, Edimburgh, 1970: 63-72.
-) «Biological Determinism as a Social Weapon», *Ann Arbor for the People*, Burgess Press, Minneapolis, 1977.
-) «The Science of Metamorphoses», *New York Review of Books*, April 1989: 18.
-) *Biology as Ideology*. Harper Perennial, New York, 1992.
-) *Biology as Ideology: The Doctrine of DNA*. Harper Perennial, New York, 1993.
- LEWONTIN, R.C. y HARTL, D.L., «DNA Fingerprinting Report», *Science*, 260, 1993: 473-474.
- LEX, Maurice, «Promoting the competitiveness of biotechnology in Europe», *Trends in Biotechnology*, vol 13, 1995: 39-41.
- LEY 11/1986, de 20 de marzo, «Ley de Patentes», *BOE*, nº 76, 26 de marzo de 1986.
- LI, Xiao-Jiang *et al.*, «A huntingtin-associated protein enriched in brain with implications for pathology», *Nature*, 378, 23 Nov. 1995: 398-402.
- LITTLE, C.C. *et al.*, «Report of the Committee on Formal Education», *Papers of the American Eugenics Society*, Conf. held at the American Philosophical Society Library, Philadelphia, 1928.
- LOOMIS, W.F. and P.W. STERNBERG, «Genetic Networks», *Science*, vol. 269, 1995: 649.
- LÓPEZ CEREZO, J.A., J. SANMARTÍN y M. GONZÁLEZ, «Filosofía actual de la ciencia», *Diálogo Filosófico*, 29, 1994: 164-208.
- LUDMERER, Kenneth M., *Genetics and American Society*. Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore, 1972.
- LUPIÁÑEZ CARA, J.A. y M. RUIZ REJÓN (coords.), *La genética en el centenario de Mendel*. ICE, Univ. de Granada, 1990.
- LUPSKI, James [Editorial], «Epidemiología molecular y sus aplicaciones clínicas», *JAMA*, vol. 3, nº 1, 1994: 42-43.

- LURIA, S.E., «Genetics of bacterium-bacterial virus relationship», *Annals of the Missouri Botanical Garden*, 32, 1945: 235-242.
-) «Mutations of bacterial viruses affecting their host ranges», *Genetics*, 30, 1945: 84-99.
-) «Reactivation of irradiated bacteriophage by transfer of self-reproducing units», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 33, 1947: 253-264.
- LYON, Jeff y P. GORNER, *Altered Fates: Gene therapy and the Re-tooling of Human life*. Norton, 1995.
- MACER, Darryl, «The `far east' of biological ethics», *Nature*, 359, 1992: 770.
-) *Shaping Genes: Ethics, Law and Science of Using Genetic Technology in Medicine and Agriculture*. Tsukuba, Japan: Eubios Ethics Institute, 1990.
- MADDOX, J., «Finding wood among the trees», *Nature*, 356, 1992: 11.
-) «Is molecular biology yet a science?», *Nature*, 355, 1992: 201.
- MARSHALL, E., «Dispute Splits Schizophrenia Study», *Science*, 268, 12 May 1995: 792-794.
-) «NIH's "Gay Gene" Study Questioned», *Science*, 268, 30 June 1995: 1841.
-) «Gene Therapy's Growing Pains», *Science*, 269, 25 Aug. 1995: 1050-1055.
- MARTIN, Robert G., «We GNOMES Find the PROJECT an Atlas But No Treasure», *The New Biologist*, vol. 2, nº 5, May 1990: 385-387.
- MATSUDA, Mari J., «Public Response to Racist Speech: Considering the Victim's Story», *Michigan Law Review*, 87, Aug./1989: 2320-2381.
- [MC], «Activar la inmunidad para combatir el cáncer», *Mundo Científico*, 139, oct. 1993: ?
- MCADAMS, Harley H. and Lucy SHAPIRO, «Circuit Simulation of Genetic Networks», *Science*, 269, 1995: 650-656.
- MCCLINTOCK, B., «The significance of responses of the genome to challenge», *Science*, 226, 1984: 792-801.
- MCKEOWN, T., *The Origins of Human Disease*. Basil Blackwell, Inc., Oxford, 1988.
- MCKUSICK, Victor A., C.A. FRANCOMANO, S.E. ANTONARAKIS, *Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive, and X-linked Phenotypes*, 9th ed. John Hopkins University Press, Baltimore, 1990.
- MCKUSICK, V.A., «Mapping and Sequencing the Human Genome», ROTHSTEIN, MARK A. (ed.), *Legal and Ethical Issues Raised by the Human Genome Project*, Health and Policy Institute, Univ. of Houston, Texas, 1991: 2-14.
- MCHUGH, MCKUSICK, *Genes, Brain and Behaviour*. New York: Raven Press, 1991.
- MEDNICK, CHRISTIANSEN, *The Causes of Crime: New Biological Approaches*. Cambridge, England: Cambridge University Press, 1987.
- MEHLER, Barry, «In Genes We Trust», *Reform Judaism*, 23/2, Winter 1994: 10-79.
- MEHTALI, Majid, «Virus para trasplantar a los genes», *Mundo Científico*, 153, 1995: 22-25 [24].
- MELSEN, A.G.M. van, «The Methodological Problems of Biology», *Philippiniana Sacra*, vol. 26, nº 77, 1991: 193-226.
- MENDEL, G.J., «Versuche über Pflanzenhybriden», *Verhandlungen des Naturforschenden Vereines*, vol. 4, Brunn, 1865.
- MERTUS, Julie and Simon HELLER, «Norplant Meets the New Eugenicists», *Saint Louis University Public Law Review*, 11, 1992: 359-383.
- MICHIE, D., «El gen», HAGGIS, G.H., D. MICHIE, A.R. MUIR, K.B. ROBERTS, P.M.B. WALKER (ed.), *Introducción a la biología molecular*, Alhambra, Madrid, 1969.
- MILUNSKY, ANNAS (eds.), *Genetics and the Law III*. New York: Plenum Press, 1985.
- MILLER, S.S. *et al.*, «Altered fluid transport across airway epithelium in cystic fibrosis», *Science*, 262, 1993: 424-427.

- MOERTEL, C.G. *et al.*, «An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer», *JAMA*, 270, 1993: 943-947.
- MOFFAT, A.S., «Exploring Transgenic Plants As a New Vaccine Source», *Science*, 268, May 1995: 658-660.
-) «High-Tech Plants Promise a Bumper Crop of New Products», *Science*, 256, 1992: 770-771.
-) «Improving Plant Disease Resistance», *Science*, 257, 1992: 482-483.
- MONACO, A.P. y P.O. BROWN en *Current Opinion in Genetics and Development*, vol. 4, nº 3, 1994: 360-373.
- MOORE, T.J., *Heart Failure: A Critical Inquiry Into American Medicine and The Revolution in Heart Care*. Random House Inc., New York, 1989.
- MORENO, Luis, L. LEMKOW y A. LIZÓN, *Biología y sociedad. Percepción y actitudes públicas*. Ministerio de Obras Públicas y Transportes, 1992.
- MORENO, Miguel, «El lastre de modelos metafóricos computacionales en el desarrollo de la genética humana y sus implicaciones éticas», BUSTOS, ECHEVARRÍA *et al.* (comps.), *Actas del I Congreso de la Sociedad Española de Lógica, Metodología y Filosofía de la Ciencia*. Dpto. Repr. UNED, Madrid, 1993: 436-441.
-) «Moral autónoma y éticas de fundamentación religiosa: conclusiones a propósito de un debate», *Proyección*, nº 154, julio-sept. 1989: 199-214.
-) «La clonación humana a debate: una aproximación ética», *Transparencias* (revista de didáctica, Granada), nº 4, 1994: 38-40.
-) «La determinación genética del comportamiento humano. Una revisión crítica desde la Filosofía y la Genética Molecular», *Gazeta de Antropología* (editada por el Laboratorio de Antropología, Univ. de Granada), nº 11, enero de 1995: 46-58.
-) «Implicaciones éticas, sociales y legales del Proyecto Genoma Humano», *Proyección*, 4º trim./oct. de 1995.
-) «Sondeo sobre "La Percepción social de los avances en Genética y sus implicaciones éticas". Evaluación y propuestas para su tratamiento en el sistema educativo», *III Congreso Internacional Educación y Sociedad (Granada, 16-19 de noviembre de 1994)*, [en prensa], 1994.
- MORGAN, T.H., *The Physical Basis of Heredity*. Lippincot, Philadelphia, 1919.
- MORIN, Edgar, *El método. I: La naturaleza de la naturaleza*. Cátedra, Madrid, 1981.
- MOUFANG, R., *Genetische Erfindungen im gewerblichen Rechtsschutzs*. Köln, 1988: 242 y ss..
-) «La patentabilidad de los descubrimientos genéticos», *El Derecho ante el Proyecto Genoma Humano*, vol. II, Fundación BBV, Bilbao, 1994: 273-276.
- MULLER-HILL, Benno, *Murderous Science. Elimination by Scientific Selection of Jews, Gypsies, and Others, Germany 1933-1945*. New York: Oxford University Press, 1988.
-) «The shadow of genetic injustice», *Nature*, 362, 1993: 491-492.
-) «El espectro de la injusticia genética», *Mundo Científico*, 143, vol. 14, 1994: 154-157.
- NANNY, D.L., «Genes and Phenotypes in Tetrahymena», *BioScience*, 32, 1982: 783-788.
- NATHAN, C. y M. SPORN, «Cytokines in context», *Journal of Cell Biology*, 113, 1991: 981-986.
- NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, *Assessing Genetic Risks: Implications for Health and Social Policy*, Institute of Medicine, National Academy of Sciences, 1993.
- NELKIN, Dorothy - M. Susan LINDEE, *The DNA mystique. The Gene as a Cultural Icon*. W.H. Freeman and Company, New York, 1995. ,
- NELKIN, TANCREDI, *Dangerous Diagnostics: The Social Power of Biological Information*. New York: Basic Books, 1989.
- NELSON, David L., «Positional cloning reaches maturity», *Current Opinion in Genetics and Development*, 5, 1995: 298-303.

- NELSON, R., «The role of religions in the analysis of the ethical issues of human gene therapy», *Human Gene Therapy*, 1, 1990: 43-48.
- NEWELL, John, *Manipuladores de genes*. Ediciones Pirámide, Madrid, 1990 [Orig.: *The Gene Shifters*, 1989].
- NEWMAN, Stuart A., «Idealist Biology», *Perspectives in Biology and Medicine*, 31, 3/1988: 353-368.
) «Genetic Engineering as Metaphysics and Menace», *Science and Nature*, nº 9-10, 1989: 113-124.
- NICOLIS, G. - I. PRIGOGINE, *La estructura de lo complejo*. Alianza Universidad, Madrid, 1994.
- NIH, *Understanding Our Genetic Inheritance. The U.S. Human Genome Project: The First Five Years, FY 1991-1995*. NIH Publication, nº 90-1590, April 1990.
- NOWAK, R., «Bacterial Genome Sequence Bagged», *Science*, 269, July 1995: 468-470.
) «Discovery of AT Gene Sparks Biomedical Research Bonanza», *Science*, 268, 23 June 1995: 1700-1701.
 «Entering the Postgenome Era», *Science*, 270, 1995: 368-371.
- NÚÑEZ DE CASTRO, Ignacio, «La teleología: polisemia de un término», F. ABEL y C. CAÑÓN (ed.), *La mediación de la filosofía en la construcción de la bioética*. UP Comillas, Madrid, 1993: 27-39.
) «Categorías del discurso biológico», DOU, A. (ed.), *Evolucionismo y cultura*. Mensajero, Bilbao, 1983: 17-55.
) «Epistemología de la Bioquímica y de la Biología Molecular», *Pensamiento*, 36, 1990: 425-435.
) «El lenguaje de la Bioquímica: ¿Discurso de lo humano?», MORALES, M.M. y M. GUIRAO (ed.), *El universo del cuerpo humano*. Serv. Publ. Universidad de Granada, 1991: 42-59.
- OLSON, Maynard V., «A Time to Sequence», *Science*, 270, Oct. 1995: 394-396.
- OLSON, *Shaping the Future: Biology and Human Values*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1989.
- OMMEN, G.J., M.H. BREUNING, A.K. RAAP, «FISH in genome research and molecular diagnostics», *Current Opinion in Genetics and Development*, 5, 1995: 304-308.
- PELLEYMOUNTER, M.A. *et al.*, «Effects of the obese Gene Product on Body Weight Regulation in *ob/ob* Mice», *Science*, 269, 28 July 1995: 540 y ss.
- PERIS RIERA, Jaime M., «La identificación genética y los derechos fundamentales», *Arbor*, 564, 1992: 45ss.
- PERNICK, Martin, *The Black Stork: Eugenics and the Death of "Defective" Babies in American Medicine and Motion Pictures Since 1915*. Oxford Univ. Press, New York, 1995.
) «Sex Education Films, U.S. Government, 1920s», *Isis*, 84/4, 1993: 766-768.
- PHILLIPS, D.I.W., «Twin studies in medical research: can they tell us whether diseases are genetically determined?», *The Lancet*, 341, 1993: 1008-1009.
- PICKENS, Donald, *Eugenics and the Progressives*. Vanderbilt Univ. Press, Nashville, TN, 1968.
- PIELNAPOL, J.A. y B. VOGELSTEIN, «No room at the p53 inn», *Nature*, 356, 1993: 17-18.
- PINES, *Mapping the Human Genome*. Bethesda: Howard Hugues Medical Institute, 1987.
- PLOMIN, R., J.C. DEFRIES and G.E. MCCLEARN, *Behavioral Genetics*. W.H. Freeman, New York, 1990².
- PLOMIN, Robert, *Nature and Nurture. An introduction to Human Behavioral Genetics*, Brooks/Cole Publishing Company, Pacific Grove, California, 1990.
- PNUD, *Informe sobre Desarrollo Humano 1995*. Harla SA, México, 1995.
- POHL, Frederik, *Homo Plus*. Bruguera, Barcelona, 1978.
- POKORSKI, R.J., «Genetic information and life insurance», *Nature*, 376, July 1995: 13-14.
- POMPIDOU, Alain, «¿Pueden limitarse los riesgos del Programa Genoma Humano?», *Mundo Científico*, 145, 1994: 352-354.
- POPENOE, Paul and Roswell Hill JOHNSON, *Applied Eugenics*. Macmillan, New York, 1920: 29.

- POPPER, Karl, «La Reducción científica y la incompletud esencial de toda Ciencia», AYALA, F.A. y DOBZHANSKY, T. (ed.), *Estudios sobre Filosofía de la Biología*. Ariel, Methodos, Barcelona, 1983: 333-364.
- PORTUGAL, F.H. and J.S. COHEN, *A Century of DNA*. MIT Press, Cambridge, 1977.
- PRETA, Lorena (comp.), *Imágenes y metáforas de la ciencia*. Alianza Universidad, Madrid, 1993.
- PUNSET BLANCO, R. y BASTIDA FREIJEDO, F.J. (eds.), *Legislación básica de Derecho Constitucional*. Tecnos, Madrid, 1992²: 22.
- QUÉRÉ, France, *La Ética y la Vida*, Acento Editorial, Madrid, 1994.
- RABINO, I., «The Impact of Activist Pressures on Recombinant DNA Research», *Science, Technology and Human Values*, 16, 1991/1: 70-87.
- RÄDL, Emanuel, *Historia de las teorías biológicas*. Alianza Editorial, Madrid, 1988, 2 vols. (vol. 1: Hasta el s. XIX; vol. 2: Desde Lamarck y Cuvier) [Orig.: Geschichte der biologischen Theorien].
- RAFTER, Nicole Hahn (ed.), *White Trash: The Eugenic Family Studies*. Northeastern Univ. Press, 1988.
- RAMOS, Juan Luis y Fernando ROJO, «Biodegradación e ingeniería genética», *Investigación y Ciencia*, 164, 1990: 72-79.
- RAUB, *The Ethical, Legal, and Social Implications of Human Genome Research: Preparing for the Responsible Use of New Genetic Knowledge*. Bethesda: National Institute of Health, 1991.
- REAL DECRETO 2.245/1986, de 10 de octubre, «Reglamento de la Ley de Patentes», *BOE*, 261, 31 de oct., 1986.
- REITER, Johannes, «Der Bauplan des Menschen. Das menschliche Genom-Projekt», *Stimmen der Zeit*, 1993: 219-231.
- REYES, G.R. and BOROUDY, B.M., «Molecular biology of non-A, non-B, hepatitis agents: Hepatitis C and Hepatitis E viruses», *Advances in Virus Research*, 40, 1991: 57-102.
- ROBERTS, Leslie, «Genome Center Grants Chosen», *Science*, vol. 249, Sept. 1990: 1497.
) «New Scissors for Cutting Chromosomes», *Science*, vol. 249, July 1990: 127.
- ROBERTS, R.J., «Restriction and modification enzymes and their recognition sequences», *Nucleic Acids Research*, 11, 1983: r135-r167.
- ROGAEV, E.I., R. SHERRINGTON, I. CHUMAKOV, D. COHEN *et al.*, «Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene», *Nature*, 376, 31 Aug. 1995: 775-778.
- ROMEO CASABONA, Carlos M., *Poder informático y seguridad jurídica*. Fundesco, Madrid, 1988: 12ss.
) «El diagnóstico antenatal y sus implicaciones jurídico-penales», *La Ley*, 1.751, 1987: 6.
) «Human Life as Value protected by Penal Law», *Le Droit face aux dilemmes moraux concernant la vie et la mort*, Proceedings of the XXth Colloquy of European Law, Glasgow, 10-12 September 1990, Council of Europe, Strasbourg 1992: 135 ss.
) «El Proyecto Genoma Humano: Implicaciones jurídicas», en J. GAFO (ed.), *Ética y biotecnología*. Serv. Publicaciones, Univ. Pont. de Comillas, Madrid, 1993: 167-201.
- ROMEO CASABONA, C.M. y J.F. HIGUERA GUIMERA, *El Derecho ante los avances y conocimientos en Ingeniería Genética*. Ministerio Español de Sanidad [Informe], 1992.
- ROSENBERG, S., «The immunotherapy and Gene therapy of cancer», *Journal of Clinical Oncology*, 10, 1992: 180.
- ROSENFELD, Claude, «¿Por qué aislar al Tercer Mundo? ¿Qué papel tien que desempeñar la UNESCO?», FUNDACIÓN BBV (ed.), *Proyecto Genoma Humano: Ética*, Fundación BBV, Bilbao, 1993³: 115-127.
- ROSENTHAL, D., «Three adoption studies of heredity in the schizophrenic disorders», *International Journal of Mental Health*, 1, 1972: 63-75.
- ROTHSTEIN (ed.), *Legal and Ethical Issues Raised by the Human Genome Project*. University of Houston Law Center, Health Law and Policy Institute, 1991.

- ROUSH, Wade, «Conflict Marks Crime Conference», *Science*, 269, 29 Sept. 1995: 1808-1809.
- RUBIN, H., «Cancer as a dynamic developmental disease», *Cancer Research*, 45, 1985: 2935-2942.
- RUSE, Michael, *La filosofía de la biología*. Alianza Editorial, Madrid, 1973 [Orig.: The Philosophy of Biology].
-) «Ética darwinista», *Tomándose a Darwin en serio*, Biblioteca Científica Salvat, Barcelona, 1989, 1989 (orig.: 1986).
- RUSHTON, J. Phillippe, *Race, Evolution and Behavior*. Transaction Books, New Brunswick, 1994.
- SAGAN, C., *El cerebro de Broca: Reflexiones sobre el Apasionante Mundo de la Ciencia*. Crítica, Barcelona, 1994.
- SÁNCHEZ RODRÍGUEZ, L.I. (ed.), *Derechos humanos: Textos internacionales*. Tecnos, Madrid, 1987: 140-141.
- SANMARTÍN, J., «El desafío de la Genética», *Tendencias científicas y sociales*, nº 19, 1990: 8-9.
- SAPP, J., *Beyond the Gene: Cytoplasmic Inheritance and the Struggle for Authority in Genetics*. Oxford University Press, Oxford, 1987.
- SARABHAI, A.S., A.O.W. STRETTON, S. BRENNER, and A. BOLLE, «Colinearity of the gene with the polypeptide chain», *Nature*, 201, 1964: 13-17.
- SASS, Hans Martin, «Un punto de vista alemán», FUNDACIÓN BBV (ed.), *El Proyecto Genoma Humano: Ética*. Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 71-83.
- SASSON, Albert, «Biotecnología y bioindustria», *Mundo Científico*, 71, 1990: 802-808.
- SCHENA, SHALON, DAVIS, BROWN, «Quantitative Monitoring of Gene Expression Patterns with a Complementary DNA Microarray», *Science*, 270, 1995: 467-470.
- SCHMIDT, R. *et al.*, «Physical Map and Organization of *Arabidopsis thaliana* Chromosome 4», *Nature*, 270, 20 Oct. 1995: 480-483.
- SCHUSTER, Evelyne, «Determinism and Reductionism: A Greater Threat Because of the Human Genome Project», *Gene Mapping. Using Law and Ethics as Guides*, Oxford University Press, New York, Oxford, 1992.
- SEARLE, John, *Mentes, cerebros y ciencia*. Cátedra, Madrid, 1990.
- SEELL, L.B. *et al.*, «Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis», *NEJM*, 327, 1992: 1906-1911.
- SELBY, M.J. *et al.*, «Expression, identification and subcellular localization of the proteins encoded by the hepatitis C viral genome», *Journal of Genetic Virology*, 24, 1993: 1103-1113.
- SERVICE, R.F., «New Alzheimer's Gene Found», *Science*, 268, 30 June 1995: 1845-1846.
- SHAPIRO, *The Human Blueprint: The Race to Unlock the Secrets of Our Genetic Script*. New York: St. Martin's Press, 1991.
- SHARPE, Kevin J., «Biology Intersects Religion and Morality», *Biology and Philosophy*, 7, 1992: 77-88.
- SHERRINGTON, R., J. BRYNJOLFSSON *et al.*, «Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5», *Nature*, 336, 1988: 164-167.
- SHERRINGTON, R., I. CHUMAKOV *et al.*, «Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease», *Nature*, 375, 29 June 1995: 754-760.
- SING, C.F. - S.L. REILLEY, «Genetic of common diseases that aggregate but do not segregate in families», SING, C.F. - C.L. HARRIS (ed.), *Genetics of Cellular, Individual, Family, and Population Variability*. Oxford University Press, Oxford, 1993: 140-161.
- SINGER, BERG, *Genes & Genomes*. Mill Valley, CA: University Science Books, 1991.
- SINGER, M. y P. BERG, *Genes & Genomes: A Changing Perspective*. University Science Books, Mill Valley (California), 1991.
- SKINNER, J.E. *et al.*, «Application of chaos theory to biology and medicine», *Integ. Physiol. & Behav. Sci.*, 27, 1992: 39-53.

- SKINNER, J.E. *et al.*, «Chaos in the heart: implications for clinical cardiology», *Bio/Technology*, 8, 1990: 1018-1033.
- SMITH, H.O. and D. NATHANS, «A suggested nomenclature for bacterial host modification and restriction systems and their enzymes», *Journal of Molecular Biology*, 81, 1973: 419-423.
- SMITH, H.O. and K.W. WILCOX, «A restriction enzyme from *Hemophilus influenzae*. I. Purification and general properties», *Journal of Molecular Biology*, 51, 1970: 379-391.
- SMITH, H.O. *et al.*, «Frequency and Distribution of DNA Uptake Signal Sequences in the *Haemophilus influenzae* Rd Genome», *Science*, 269, 28 Jul. 1995: 538-540.
- SMITH, *The New Biology: Law, Ethics, and Biotechnology*. New York: Plenum Press, 1989.
- SPALLONE, STEINBERG (eds.), *Made to Order: The Myth of Reproductive and Genetic Progress*. Oxford: Pergamon Press, 1987.
- STAPLEDON, W. Olaf, *Last and First Men*. Jeremy P. Tarcher, Los Angeles, 1988²: 81 [orig.: London, Methuen, 1930].
- STASKAWICZ, B. *et al.*, «Molecular Genetics of Plant Disease Resistance», *Science*, 268, May 1995: 661-667.
- STELLPLUG, Martin H., «Embryonenschutz in England», *Zeitschrift für Rechtspolitik*, 1992: 4 ss.
- STENT, G., «Strength and weakness of the genetic approach to the development of the nervous system», *Annual Review of Neurosciences*, 4, 1981: 163-194.
- STEPHENS, J.C. *et al.*, «Mapping the Human Genome: Current Status», *Science*, 250, 1990: 237-244.
- STICH, Stephen P., «The Recombinant DNA Debate», *Philosophy & Public Affairs*, 7, 1978/3: 187-205.
- STONE, R., «Religious Leaders Oppose Patenting Genes and Animals», *Science*, 268, 26 May 1995: 1126.
- STROHMAN, Richard, «Epigenesis: The missing Beat in Biotechnology», *Biotechnology*, vol. 12, feb. 1994: 156-164.
-) «Ancient Genomes, Wise Bodies, Unhealthy People: Limits of Genetic Thinking in Biology and Medicine», *Perspectives in Biology and Medicine*, 37/1, 1993: 112-145.
- SUZUKI, D. y P. KNUDTSON, *Genética. Conflictos entre la ingeniería genética y los valores humanos*, Tecnos, Madrid, 1991.
- SWINBANKS, D., «Japanese researchers rule out gene patents», *Nature*, 356, 1992: 181.
- SZALAY, A.A., C.J. MACKAY, and W.H.R. LANGRIDGE, «Restriction endonucleases and their applications», *Enzyme and Microbial Technology*, 1, 1979: 154-164.
- TATUM, E.L. and G.W. BEADLE, «Biochemical genetics of *Neurospora*», *Annals of the Missouri Botanical Garden*, 32, 1945: 125-253.
- TAUTZ, D., «Redundancies, development and the flow of information», *BioEssays*, 14, 1992: 263-266.
- TEITELMAN, R., *Gene Dreams. Wall Street, Academia, and the Rise of Biotechnology*. Basic Books, New York, 1989.
- TESTART, Jacques, *El embrión transparente*. Granica, Barcelona, 1988: 25.
- THE CYSTIC FIBROSIS GENOTYPE-PHENOTYPE CONSORTIUM, «Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis», *New England Journal of Medicine*, 329, 1993: 1308-1313.
- THOMPSON, S., «Germ Line Transmission and Expression of a Corrected HPRT Gene Produced by Gene Targeting in Embryonic Stem Cells», *Cell*, 56, 1989: 313-321.
- TOLEDO, C. y M. ILLESCAS, *Biología y Patentes*. Registro de la Propiedad Industrial en España, 1988.
- TORRES, Juan Manuel, «The Importance of Accurate Terminology in the Field of Human Gene Transfer», *Human Gene Therapy*, 6, Feb. 1995: 133-135.
- TROTTIER, Yvon *et al.*, «Polyglutamine expansion as a pathological epitope in Huntington's disease and four dominant cerebellar ataxias», *Nature*, 378, 23 Nov. 1995: 403-406.
- TURNER R.C., «Religion and Gene Patenting», *Science*, 270, 6 Oct. 1995: 52.

- TSUI, L., «The spectrum of cystic fibrosis mutations», *Trends in Genetics*, 8, 1992: 392-398.
- TWISS, S.B., «Parental Responsibility for Genetic Health», *The Hastings Center Report*, 1, 1974: 9 y ss.
- U.S. CONGRESS OTA, *Pharmaceutical R & D: Costs, risks and rewards*. Washington. DC: U.S. Government Printing Office, 1993, OTA-H-522.
- U.S. CONGRESS, *Patent and trademark law amendments*. Washington, DC., 1980: Part 2: 1-25 (96-1307).
- USANDIZAGA, J.A., «Consejo genético y diagnóstico prenatal: problemas éticos», GAFO, Javier (ed.), *Dilemas éticos de la medicina actual*. UPC, Madrid, 1986: 298 ss.
- VENDENBERG, S.G., S.M. SINGER and D.L. PAULS, *The heredity of behavioral disorders in adults and children*. Plenum, New York, 1986.
- VEZZONI, Paolo, «Aspectos científicos y éticos del PGH en Italia», FUNDACIÓN BBV (ed.), *Proyecto Genoma Humano: Ética*, Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 93-98.
- VICEDO, Margarita, «La evolución del concepto de gen como unidad atómica de la herencia», *Arbor*, CXLIV, 566, Feb. 1993: 41-58.
-) «The Human Genome Project: Towards and Analysis of the Empirical, Ethical, and Conceptual Issues Involved», *Biology and Philosophy*, 7, 1992: 255-278.
- VINEY, Joanne L., «Transgenic and knockout models for studying diseases of the immune system», *Current Opinion in Genetics and Development*, 4, 1994: 461-465.
- WAGNER, G.P., «The Gene and Its Phenotype», *Biology and Philosophy*, 3, 1988: 105-115.
- WAHLSTEN, D., «Insensitivity of the analysis of variance to heredity-environment interaction», *Behavioural and Brain Sciences*, 13, 1990: 109-161.
- WALDROP, M. Mitchell, «On-Line Archives Let Biologists Interrogate the Genome», *Science*, 269, 8 Sept. 1995: 1356-1358.
- WATSON, J.D. and F.H.C. CRICK, «The structure of DNA», *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 18, 1953: 123-131.
- WATSON, J.D., M. GILMAN, J. WITKOWSKI and M. ZOLLER, *Recombinant DNA*, W.H. Freeman and Co., New York, 1992².
- WATSON, J.D., *The Double Helix*. Atheneum, New York, 1968.
-) «The Human Genome Project: Past, Present and Future», *Science*, 248, 1990: 44-48.
- WEATHERALL, D.J., *The new genetics and clinical practice*. Nuffield Provincial Hospitals Trust, London, 1982.
- WEINBERG, A.R., «The Molecule of Life», *Scientific American*, 3 (1), 1991: 92-101.
- WEINER, C., «Patenting and academic research: Historical case studies», *Science, Technology, & Human Values*, 12, 1987: 50-62, 96-1307.
- WEJNER, A.J. *et al.*, «Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis», *Lancet*, 335, 1990: 1-3.
- WERTZ, FLETCHER (eds.), *Ethics and Human Genetics: A Cross-Cultural Perspective*. Heidelberg, Springer-Verlag, 1989.
- WHEALE, McNALLY (eds.), *The Bio-Revolution: Cornucopia or Pandora's Box?*. Winchester, MA: Pluto Press, 1990.
- WILKIE, Tom, *El conocimiento peligroso. El Proyecto Genoma Humano y sus implicaciones*. Debate, Madrid, 1994.
- WILKINS, A.S., *Genetic Analysis of Animal Development*. Wiley-Liss Press, New York, 1993².
- WILKINSON, PERRY, *Biotechnology and the Diagnosis of Genetic Disease: Forum on the Technical, Regulatory and Societal Issues -- Final Report*. Washington, D.C.: Georgetown University Medical Center, 1991.
- WILSON, A.C. *et al.*, «Biochemical Evolution», *Ann. Rev. Biochem.*, 46, 1977: 573-639.
- WILSON, E.O., «Human Decency is Animal», *New York Times Magazine*, October 12, 1975: 50.

- WILLIAMS, Nigel, «Closing In on the Complete Yeast Genome Sequence», *Science*, 268, 16 June 1995: 1560-1561.
- WILLS, *Exons, Introns, and Talking Genes: The Science Behind the Human Genome Project*. New York: Basic Books, 1991.
- WINGERSON, *Mapping Our Genes. The Genome Project and the Future of Medicine*. New York, Dutton, 1990.
- WINNER, L., *The Whale and the Reactor*. Univ. of Chicago Press, Chicago, 1986 [cast.: *La ballena y el reactor*, Gedisa, Barcelona).
- WIXON, H., «Association of Biotechnology Companies statement on NIH patent filing for the Human Genome Project», *Genome Patent Working Group, Federally funded genome research: Science and technology transfer issues*, (Proceedings of a public meeting), Washington, DC: Office of Science and Technology, 1992.
- WOLFF, J.A. *et al.*, «Direct Gene Transfer into Mouse Muscle in Vivo», *Science*, 247, 1990: 1465-1468.
- WRIGHT, Robert, *The Moral Animal*. Pantheon, New York, 1994.
- WRIGHT, S., «The physiology of the gene», *Physiological Reviews*, 21, 1941: 487-527.
- WRIGHT, Susan, *Molecular Politics: Developing American and British Regulatory Policy for Genetic Engineering, 1972-1982*. University of Chicago Press, 1994.
- XU, H.J. *et al.*, «Intraocular tumor function of RB reconstituted retinoblastoma cells», *Cancer Research*, 51, 1991: 4481-4485.
- YANCHINSKI, Stephanie, *La revolución biotecnológica*. Debate, Madrid, 1985. [Orig.: *The Biotechnology Revolution*. Multimedia Publications, U.K., 1985].
- YANOFSKY, C., J. ITO, and V. HORN, «Amino acid replacements and the genetic code», *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 31, 1966: 151-162.
- YANOFSKY, C., «Amino acid replacements associated with mutation and recombination in the A gene and their relationship to in vitro coding data», *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 28, 1963: 581-588.
-) «Gene structure and protein structure», *Scientific American*, 216, 1967: 80-94.
- ZARRALUQUI, L., «Estatuto jurídico del genoma humano», BORRILLO, Daniel (ed.), *Genética, Derecho y Sociedad*. Anthropos, Barcelona, 1994.
- ZILINSKAS, ZIMMERMAN (eds.), *The Gene-Splicing Wars: Reflections on the Recombinant DNA Controversy*. New York: Macmillan, 1986.
- ZINDER, D. Norton, «El programa del genoma humano en Estados Unidos», FUNDACIÓN BBV (ed.), *Proyecto Genoma Humano: Ética*, Fundación BBV, Bilbao, 1993²: 107-114.



Apéndice

**SONDEO SOBRE «LA PERCEPCIÓN SOCIAL DE LOS
AVANCES EN GENÉTICA Y SUS IMPLICACIONES ÉTICAS»**
Evaluación y propuestas
para su tratamiento en el sistema educativo

RESUMEN: Este trabajo presenta los resultados de un sondeo¹ efectuado a 1.610 estudiantes de colegios, institutos y facultades de Granada fundamentalmente, pero también de Jaén y Cádiz, sobre cuestiones relacionadas con el uso de información genética personal y suscitadas, directa o indirectamente, por el Proyecto Genoma Humano. Incluye, además, una evaluación de los resultados y algunas propuestas para el tratamiento interdisciplinar de estos problemas en diversos niveles del sistema educativo. La tesis que sirvió de punto de partida al sondeo es ésta: *«La percepción social de los avances en Biología Molecular y sus implicaciones éticas, legales y sociales está fuertemente distorsionada por su presentación habitual en los medios de comunicación. El sistema educativo actual no proporciona suficientes elementos en ninguno de sus niveles para afrontar seriamente estos problemas; desinformación, prejuicios y carencia de criterios racionales propios son las bases de un estado de opinión bastante generalizado que puede originar actitudes irresponsables, discriminatorias y racistas de repercusiones sociales eventualmente graves».*

I. Resultados

La encuesta incluía una primera parte destinada a conocer las expectativas sobre los avances en diversas ciencias y posibles usos de los conocimientos científicos. En una segunda parte solicitábamos respuesta ante situaciones conflictivas y, por último, presentábamos diferentes actitudes ante la investigación y experimentación sobre el ADN para que se identificasen con la más razonable, a su juicio. De manera global, los resultados fueron los siguientes:

Nº TOTAL DE ENCUESTADOS: 1.570			
1ª. ¿De qué ciencia esperas mayores progresos en los próximos años?		2ª. Puesto que todos los conocimientos científicos pueden ser utilizados en beneficio o perjuicio de la humanidad, ¿cuál te parece la ciencia más peligrosa, si alguien quisiera hacer un mal uso de ella?	
Física:	3,2%	Física:	8,0%
Genética:	64,7%	Genética:	59,7%
Química:	2,5%	Química:	29,0%
Informática:	28,3%	Informática:	2,5%

¹ Efectuamos la consulta entre 1.610 estudiantes de 3º de BUP (725), COU (320), FP (14) y Universidad (551), tanto de ciencias (BUP: 464; COU: 218; Universidad: 413; en total: 1095) como de letras (BUP: 261; COU: 102; Universidad: 138; en total: 501). Para el cálculo de porcentajes hemos tenido en cuenta un total de 1.570 respuestas, eliminando las de cuatro grupos muy poco representativos (40). Las respuestas proceden, fundamentalmente, de centros públicos (BUP/COU: 757; Universidad: 551) situados en el casco urbano de Granada (1.271), pero también de colegios privados (BUP/COU: 302) granadinos y de institutos en zona rural (299) de las provincias de Jaén, Cádiz y Granada. Las respuestas de estudiantes universitarios proceden exclusivamente de facultades de la Universidad de Granada. Puesto que la muestra podría haber sido mucho más amplia y no hemos tenido a nuestra disposición todo el instrumental técnico que la investigación social requiere, proponemos considerar el sondeo como punto de partida orientativo para experiencias posteriores de investigación en el aula más elaboradas. A todos los profesores y centros que colaboraron desinteresadamente en el trabajo les agradezco sinceramente su eficaz colaboración.

<p>3ª. ¿Estarías dispuesto a casarte con tu pareja, si sabes que es portador/a de una grave alteración genética que, con toda seguridad, transmitirá a vuestros futuros hijos?</p>	<p>4ª. ¿Considerarías enferma a una persona a quien los médicos han detectado importantes alteraciones genéticas, aunque de momento no manifieste síntomas visibles de enfermedad?</p>
<p style="text-align: right;">Sí</p>	<p style="text-align: right;">Sí</p>
<p style="text-align: right;">No</p>	<p style="text-align: right;">No</p>
<p>Tendría que pensarlo detenidamente</p>	<p>Dependería del caso concreto</p>
<p>5ª. ¿Te sentirías incómodo/a si te toca como compañero de clase, de piso o de trabajo un individuo con un gran defecto genético, aunque aparentemente no lo veas enfermo?</p>	<p>6ª. Hoy es posible conocer si un individuo padecerá a los 20 ó 30 años algunas enfermedades muy graves, mortales e incurables de momento. ¿Estarías dispuesto a someterte a un análisis médico para conocer tus posibles enfermedades futuras?</p>
<p style="text-align: right;">Sí</p>	<p>Sí, para intentar prevenirlas en lo posible</p>
<p style="text-align: right;">No</p>	<p>No, porque viviría angustiado si se confirman las sospechas</p>
<p>Quizás algo incómodo, pero intentaría ayudarle</p>	<p>Me haría el análisis para que el médico me informe de lo que crea conveniente</p>
<p>7ª. Si mediante un análisis genético descubren que eres portador/a de una grave anomalía genética que puedes transmitir a tus hijos, ¿desearías que los resultados fuesen absolutamente secretos y confidenciales?</p>	<p>8ª. Algunos opinan que la Ingeniería Genética hará posible la obtención de individuos más sanos, más inteligentes y más atractivos, a un precio asequible. ¿Utilizarías estas técnicas, una vez demostrada su eficacia, para perfeccionar a tus futuros hijos?</p>
<p style="text-align: right;">Sí</p>	<p style="text-align: right;">Sí</p>
<p>Sólo los comunicaría a mi pareja</p>	<p style="text-align: right;">No</p>
<p>Tendrían derecho a conocerlos mi pareja y mis familiares</p>	<p>Antes tendría que asegurarme muy bien de su eficacia</p>
<p>9ª. Se sabe que algunas alteraciones genéticas se dan con más frecuencia en unos grupos raciales que en otros. Si esto es así, ¿considerarías más sanos los individuos de la raza con menos anomalías genéticas?</p>	<p>10ª. Hoy son miles los científicos que estudian, investigan, y manipulan ADN humano para múltiples experimentos, con un poderoso apoyo económico y tecnológico. ¿Qué opinión te merece su trabajo?</p>
<p style="text-align: right;">Sí</p>	<p>Deberían tener absoluta libertad de investigación para desarrollarlo</p>
<p style="text-align: right;">No</p>	<p>Deberían estar sujetos a algún tipo de control social</p>
<p>En conjunto sí, pero no a cada individuo por separado</p>	<p>Su trabajo encierra más peligros que beneficios potenciales</p>
	<p>Es probable que muchos estén haciendo experimentos éticamente inaceptables</p>
	<p>Debería estar sujeto a principios éticos o normas legales para evitar excesos y peligros</p>

II. Evaluación

[1]. Las respuestas a las dos primeras cuestiones indican la creciente importancia otorgada a las ciencias de la vida, en particular a la Biología Molecular. En el intervalo escaso de una generación, la Física y la Química parecen haber perdido relevancia social. Sus continuos avances, paralelos (al menos en inversiones y resultados) a los producidos en las demás ciencias, han quedado en penumbra ante los progresos de la Biología Molecular y el tratamiento que estos han recibido en la literatura de divulgación científica. Sólo la Informática se aproxima a estas expectativas sociales de progreso. En todos los encuestados, las mayores expectativas de progreso se centran en la Genética (64,7%)². Esas expectativas crecen a medida que ascendemos en edad y nivel educativo³.

El progreso de la investigación en Biología Molecular hubiera sido imposible sin el desarrollo de la Bioquímica y de las nuevas tecnologías para el tratamiento automatizado de la información a gran escala. Sin embargo, todo este desarrollo multidisciplinar, paralelo y simultáneo, es percibido socialmente como progreso de una sola disciplina dentro de la Biología, la Genética. Quizás este resultado se comprenda mejor si tenemos en cuenta que los españoles valoran y perciben los avances en biomedicina (investigación médica, antibióticos, etc.) mejor que en otras áreas de la ciencia⁴. No obstante, se puede hablar de *percepción distorsionada* por la excesiva e injustificada atribución de «méritos» y resultados importantes sólo a una disciplina concreta.

[2]. En cuanto a un posible uso de los conocimientos científicos con fines perversos, también la Genética es percibida como la ciencia más claramente instrumentalizable y que mayores perjuicios puede causar (59,7%), seguida de la Química (29%). Pero mientras todos tenemos noticia de gravísimos accidentes ocurridos en centrales nucleares (Chernobil, 1986⁵) o en plantas químicas (Bophal), cuyas penosas consecuencias continúan padeciendo miles de ciudadanos, hasta ahora no se ha informado de ningún accidente importante ocurrido en laboratorios de Biología Molecular o en el transcurso de experimentos genéticos⁶. Sólo el cine y la literatura de ciencia ficción han proporcionado ejemplos de manipulaciones fantásticas y espectaculares

² La excepción son los alumnos de COU de ciencias en institutos de zonas rurales, para quienes la Informática es la ciencia que más rápidamente avanza (48,7%) y sólo un 41% cree que es la Genética. Los estudiantes de 3º de BUP (ciencias) en centros no urbanos esperan también grandes progresos de la Informática (39,9%), pero las mayores expectativas se proyectan sobre la Genética (52,4%). Las diferencias de opinión entre estudiantes de ciencias y estudiantes de letras no sobrepasa los 4 puntos (Ciencias: Genética: 65,7%; Informática: 27,4%; Letras: Genética: 61,7%; Informática: 31,1%); pero sí es considerable [57 puntos] la diferencia entre estudiantes de BUP/COU de centros públicos y privados (Públicos: Genética: 57,3%; Informática: 34,9%; Privados: Genética: 66,2%; Informática: 27,2%). Entre centros rurales y urbanos la diferencia llega a ser hasta de 16 puntos (Rurales: Genética: 51,5%; Informática: 40,8%; Urbanos: Genética: 67,8%; Informática: 25,3%).

³ 3º BUP: Genética: 59,3%; Informática: 33,4%; COU: Genética: 61,3%; Informática: 30,6%; UNIV. (cursos 1º o 2º): Genética: 67,3%; Informática: 26,6%; UNIV. (cursos 3º o posteriores): Genética: 84,7%; Informática: 10,0%.

⁴ Cf. P. GONZÁLEZ BLASCO, «Los españoles ante la ciencia y la tecnología», *Revista Internacional de Sociología* nº 4, 1993: 253.

⁵ Cf. S. VILANOVA, *Chernobil: el fin del mito nuclear; el impacto informativo y biológico del mayor accidente de la industria electro-nuclear*. Anthropos, Barcelona, 1988. El autor analiza y critica las anomalías, atrasos, distorsiones, deficiencias y silencios en la cobertura informativa del accidente. Considera responsables de ello a las agencias informativas occidentales y a la censura rusa. La catástrofe de Chernobil ha causado, desde 1986 hasta marzo de 1995, un significativo aumento en el número de niños rusos, bielorrusos y ucranianos afectados por cáncer, según un estudio de la OMS elaborado sobre 70.000 niños. Todo esto, unido a fugas radiactivas que apenas trascienden y a la altísima contaminación en amplias zonas industriales de la ex-Unión Soviética, ha supuesto un aumento de entre 1-3% de los recién nacidos con deformidades en los tres últimos años y ha supuesto una disminución de la esperanza de vida en algunas zonas del país que la sitúa en dos años menos que la edad de jubilación [en Rusia las mujeres se retiran de la vida laboral a los 55 años y los hombres a los 60]. En la ciudad de Níkel (península de Kola, al norte de Rusia) la esperanza de vida no llega a los 50. Esta situación no tiene parangón en ningún país civilizado. Cf. *El País*, 26.3.95 (REUTER, Moscú).

⁶ Conviene recordar que algunos de los primeros Departamentos de Genética (como el del DOE, en EE.UU, y otros en Japón) se crearon para estudiar las mutaciones y alteraciones genéticas producidas en individuos expuestos a radiaciones tras una explosión nuclear.

mediante ingeniería genética⁷. Los avances reales en este campo están siendo mucho más lentos y difíciles de lo que hacían prever las expectativas iniciales, al menos en aplicaciones médicas e industriales⁸.

La distensión producida tras la desaparición de la política de bloques, centrada fundamentalmente en la posesión de sofisticado armamento nuclear y químico, podría ser la causa de la inocuidad con que son percibidas hoy las infinitas aplicaciones industriales y militares de la Física y la Química. Sus consecuencias, en principio, siguen teniendo un mayor alcance y potencial devastador que todas las aplicaciones conocidas hasta ahora de las Biotecnologías, sobre todo en manos de grupos terroristas o de regímenes no democráticos. La aparente espectacularidad de los últimos avances en Biología Molecular no debería impedir una percepción más crítica y objetiva de la situación⁹. Todas las ciencias, no sólo la Física y la Química, pueden ser un instrumento en manos del poder político, normalmente sin control alguno por parte del resto de la sociedad. Si los resultados del sondeo son extrapolables a otras regiones y provincias, queda mucho por hacer en el terreno de la información y educación sobre la interacción ciencia-sociedad en España¹⁰.

La demonización social de una ciencia puede ser otro de los efectos contraproducentes de la desinformación sobre su desarrollo e implicaciones. En casos extremos, la generalización de esta mentalidad puede ocasionar un nefasto retraso en descubrimientos y desarrollos tecnológicos necesarios para el avance de otras ramas consideradas socialmente más inocuas. Un partido que por razones políticas incluyera en su programa la promesa de una moratoria total en investigaciones genéticas, para conseguir los votos de quienes se oponen por principio a estos experimentos, puede provocar un retraso irrecuperable en el conjunto de la investigación biomédica¹¹ (vacunas, inmunología, lucha contra el cáncer, SIDA, enfermedades hereditarias, etc.) si llega al poder.

[3]. Los métodos de diagnóstico genético pre/postnatal permiten hoy detectar un gran número de alteraciones genéticas¹². Cada vez se dispone de sondas más precisas para identificar genes asociados a enfermedades y alteraciones genéticas cuyas consecuencias padecerá el propio individuo o su descendencia. En hospitales son ya rutinarias las pruebas orientadas a detectar anomalías de nacimiento, algunas de las cuales pueden corregirse modificando simplemente la dieta (la fenilcetonuria, p.ej.). Se sabe también que determinadas condiciones de trabajo perjudican sólo a individuos con predisposición a padecer ciertas

⁷ En algunos mamíferos sí se han realizado experimentos importantes de ingeniería genética, como la obtención de ratones y cerdos transgénicos, lograr el nacimiento de una quimera oveja-cabra o de una vaca cuya leche produce una proteína de gran valor farmacológico.

⁸ Esto ha supuesto el fracaso y la quiebra de muchas iniciativas empresariales basadas en aplicaciones de las biotecnologías. Cf. R. TEITELMAN, *Gene Dreams. Wall Street, Academia, and the Rise of Biotechnology*. Basic Books, New York, 1989. El autor (excesivamente pesimista) sostiene que la revolución biotecnológica murió antes de nacer, porque «sus ingredientes básicos fueron: científicos importantes en los consejos de dirección, ratas, consultores, previsiones y milagros de laboratorio».

⁹ Las últimas noticias sobre robos frecuentes de plutonio y uranio enriquecido con destino al mercado negro no dejan de ser preocupantes. Los alumnos más conscientes del peligro potencial que encierran algunas aplicaciones de la Física parecen ser los de COU de ciencias en centros urbanos y privados (16,4%) y los universitarios de tercer curso o posteriores (15,3%); les siguen estudiantes universitarios de letras (14,5%), alumnos de COU de ciencias en centros urbanos y públicos (12,7%), estudiantes de COU de ciencias en centros rurales y públicos (10,3%) y universitarios de ciencias en 1º o 2º de carrera (9,9%). El porcentaje más bajo se da entre estudiantes de 3º de BUP de ciencias en centros públicos (3,8%) o privados (3,7%) urbanos.

¹⁰ Aunque GONZÁLEZ BLASCO evita cualquier valoración de los resultados, lo cierto es que muestran una percepción bastante limitada, acrítica y desinformada del desarrollo científico-tecnológico entre los españoles (ibid., pp. 233-245).

¹¹ «Casi todas las enfermedades se deben a mutaciones [genéticas], desde la diabetes hasta el cáncer, pasando por las alergias y los reumatismos. El conocimiento de las variaciones genéticas implicadas en estas enfermedades debería permitir que comprendiéramos mejor sus mecanismos, las previniéramos o las curásemos» (Daniel COHEN: *Los genes de la esperanza. En busca del genoma humano*. Seix Barral, Barcelona, 1994, p. 41).

¹² Cf. J. LEIGH SIMPSON y Sh. ELIAS, «Caracterización de células fetales en sangre materna. Avances en el diagnóstico prenatal a través de la tecnología molecular», *Journal of American Medical Association*, vol. 3, nº 3, 1994: 166-171.

enfermedades, y en este sentido puede resultar muy útil un diagnóstico genético destinado a encontrar el entorno de trabajo más apropiado para el trabajador con tales predisposiciones.

Pero existen otras alteraciones genéticas de importancia, fácilmente detectables, para las cuales se carece de remedio alguno o terapia posible¹³. Hasta hace poco tiempo, los portadores de estas alteraciones eran conocidos *a posteriori*, una vez que el propio individuo o sus hijos manifestaban los síntomas de la enfermedad hereditaria. Hoy es posible conocer con bastante antelación si un individuo tiene secuencias anómalas en su genoma. En opinión de los expertos, el conocimiento anticipado de esta información (en continuo aumento gracias a iniciativas como el Proyecto Genoma Humano, cuyo objetivo es precisamente localizar todos los genes existentes en la dotación genética humana) condicionará decisiones fundamentales en la vida personal y familiar¹⁴. A este respecto, el sondeo indica que un tanto por ciento considerable (en torno al 10%)¹⁵ renunciaría a casarse con su pareja si sabe que es portador/a de una alteración genética grave. Un 32% estarían dispuestos a casarse¹⁶, a pesar de estas circunstancias desfavorables; y el resto, un 57%, reconoce que tendría que pensárselo muy detenidamente¹⁷ (sólo un 1,4% no sabe/no contesta).

Yo estoy convencido de que son muy pocos los que *eligen* a su pareja. Creo que la mayoría conocemos a nuestra pareja por azar y nos vamos vinculando a ella a medida que pasa el tiempo y la empatía o el cariño se mantienen, por encima de las circunstancias que sean. Resulta, pues, chocante el alto número de individuos claramente dispuestos a renunciar a su pareja en esta situación. También sorprende el elevadísimo número de indecisos. A modo de hipótesis, sugiero que si prácticamente el 60% de los encuestados reconocen que la cuestión merece ser reflexionada detenidamente es porque o no han tenido nunca pareja o porque durante su paso por el sistema educativo han adquirido pocos elementos (científicos, técnicos y éticos) para afrontar tales decisiones, no excesivamente raras e infrecuentes.

Por otra parte, las técnicas de reproducción asistida permiten recurrir a espermia u óvulos de un/a donante para evitar que el miembro de la pareja afectado transmita a la descendencia su patrimonio genético defectuoso. En consecuencia, parece demasiado drástica e injustificada la decisión *a priori* de renunciar a la pareja por este motivo.

¹³ Unas son *recesivas*, y sus efectos negativos son compensados por la presencia de un gen «sano». Dado que nuestra dotación cromosómica es doble (23 cromosomas se heredan de la madre y otros 23 del padre), sólo cuando las dos copias del gen están alteradas el individuo o su descendencia manifiestan la enfermedad. Pero otras son *dominantes*: siempre que el gen anómalo esté presente el individuo y su descendencia padecerán la enfermedad. Graves enfermedades autosómicas dominantes como la Corea de Huntington, la distrofia miotónica, el síndrome de Marfan, la Neurofibromatosis, etc., son relativamente frecuentes en adultos. Algunas se manifiestan en edades tempranas y otras más tardíamente (20 ó 30 años).

¹⁴ Cf. BANKOWSKI y CAPRON (eds.), *Genetics, Ethics and Human Values: Human Genome Mapping, Genetic Screening and Gene Therapy*. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences, 1991; BARTELS, LEROY *et al.* (eds.), *Prescribing Our Future: Ethical Challenges in Genetic Counseling*. Hawthorne, New York, Aldine de Gruyter, 1993.

¹⁵ A más edad, los porcentajes disminuyen: **COU**: 12,2%; **Universidad (1º o 2º)**: 7,6%; universitarios de **tercer curso o posteriores**: 7,1%. No obstante, el porcentaje más bajo de individuos dispuestos a renunciar a su pareja en este caso se da entre alumnos de COU en centros públicos rurales, tanto de ciencias (6,4%) como de letras (5,6%); y el más alto entre alumnos de COU de letras en centros públicos urbanos (18,2%) y alumnos de COU de ciencias en centros urbanos privados (14,8%) o públicos (13,9%).

¹⁶ Los individuos más convencidos de que deben continuar con su pareja, por encima de estas circunstancias desfavorables, son los universitarios en tercer curso o posteriores: 45,3%. Menos claro lo tienen alumnos de COU de letras en colegios privados urbanos (20,7%) y alumnos de COU de ciencias en centros públicos, urbanos (24,1%) o rurales (26,9%).

¹⁷ El mayor número de indecisos, sin criterios propios sobre el asunto, se da entre estudiantes de COU de letras en colegios privados urbanos (69%) y estudiantes de COU de ciencias en centros rurales públicos (66,7%); los menos indecisos, con opinión más definida al respecto, son los universitarios de los últimos cursos (45,3%). Estos porcentajes por edades podrían interpretarse como carencia de información y criterios para formarse una opinión al respecto hasta que la edad o experiencia vital (dudo que sea el sistema educativo) los proporciona. Sin embargo, para adoptar decisiones responsables en estos casos es preciso conocer información científica y médica que difícilmente un individuo puede encontrar por su cuenta.

[4]. Médicos y biólogos afirman con rotundidad que las múltiples aplicaciones médicas de la Biología Molecular y los resultados aportados por el Proyecto Genoma Humano modificarán completamente el concepto tradicional de enfermedad. Sostienen que la Medicina del año 2000 será, fundamentalmente, una «medicina predictiva». Se conocerán cada vez mejor las bases genéticas de las diversas enfermedades y podrán detectarse predisposiciones a las mismas mucho antes de que aparezcan¹⁸. Conocer anticipadamente esta información facilitará el desarrollo de medidas preventivas, terapéuticas o paliativas, antes de que sus efectos sean irreversibles. Pero las contrapartidas de este conocimiento anticipado merecen reflexión: habrá individuos «etiquetados» de nacimiento como *portadores sanos* de alteraciones genéticas asociadas a enfermedades graves. En el mejor de los casos, puede que ellos no lleguen a desarrollar la enfermedad. Pero es seguro que la descendencia recibirá esa dotación genética «defectuosa», y las probabilidades de padecer la enfermedad se harán realidad con regularidad mendeliana¹⁹.

Para muchas de estas enfermedades hereditarias se carecerá de remedio posible. Estamos, por tanto, ante una nueva y extraña categoría de individuos en el sistema sanitario: los «enfermos sanos» o «pacientes impacientes». Conocemos su anomalía a nivel genético, pero son individuos completamente sanos mientras no manifiesten los síntomas de la enfermedad. Tampoco pueden ser objeto de atención sanitaria si no existe terapia conocida al respecto ni, de momento, la necesitan.

Sin embargo, un buen tanto por ciento de los encuestados (17,1%) considerarían claramente enfermos²⁰ a tales individuos, y para la gran mayoría (49,8%) serían enfermos según el caso concreto del que se trate²¹. Estas respuestas indican dos cosas: o bien que no se tiene nada claro lo que significa ser «portador» de una alteración genética, o que se ha producido un cambio notable en el concepto tradicional de enfermedad. Hasta ahora la enfermedad venía definida a nivel fenotípico (alteraciones visibles y/o comprobables de la conducta, órganos, anatomía o metabolismo del individuo, por ejemplo). Nadie era considerado enfermo hasta que no manifestaba los síntomas de esas alteraciones. Por consiguiente, si aplicamos el mismo concepto al caso de portadores sanos de anomalías genéticas tendremos que afirmar, sin dudarlo, que se trata de individuos sanos.

Es inapropiado hablar de «enfermedades genéticas»²², como lo es hablar de «enfermos genéticos». Existen enfermedades hereditarias, provocadas (entre otros factores) por anomalías en la dotación genética personal. Lo normal, por tanto, sería considerar sano a todo portador de tales anomalías mientras no manifieste los síntomas de cualquier enfermedad conocida. Pero esta idea sólo resulta evidente para el 32,3% de los

¹⁸ Cf. Juan Ramón LACADENA, «El Proyecto Genoma Humano y sus derivaciones», en J. GAFO [ed.], *Ética y biotecnología*. Publicaciones de la Universidad Pontificia de Comillas, Madrid, 1993: 95-121; y WINGERSON, *Mapping Our Genes. The Genome Project and the Future of Medicine*. New York, Dutton, 1990.

¹⁹ Además debe tenerse en cuenta el grado de dominancia y penetrancia del gen o genes en cuestión, si existen otras alteraciones que favorezcan la expresión del gen, etc., para calcular la probabilidad de que la descendencia herede ciertas características genotípicas de los progenitores.

²⁰ El menor porcentaje de individuos que considerarían enfermos a «portadores sanos» de alteraciones genéticas graves se da entre estudiantes de COU de letras en centros rurales públicos (5,6%); le siguen estudiantes de 3º de BUP (letras) en institutos rurales (6,5%), estudiantes de COU de letras en colegios privados urbanos (10,3%), estudiantes de BUP de ciencias en colegios privados urbanos (11,6%), universitarios en tercer curso o posteriores (11,8%) y universitarios en 1º o 2º (15,9%). Las cifras más representativas (por número de respuestas) son las últimas. Pero de forma global se puede decir que disminuyen con la edad: **3º BUP** (ciencias y letras): 17,9%; **COU** (ciencias y letras): 21,6%; **primeros cursos de universidad**: 15,9%; **últimos cursos de universidad**: 11,8%.

²¹ La tercera respuesta, cercana siempre al 50%, recoge las opiniones de quienes no tienen claro el asunto.

²² Esta es la tesis de Diego Gracia, Catedrático de Historia de la Medicina en la Universidad Complutense de Madrid (expuesta en el Congreso sobre *El Consejo Genético*, celebrado en Salamanca en abril de 1994 y organizado por la Cátedra de Bioética de Comillas, la Fundación Konrad Adenauer y la Fundación Humanismo y Democracia).

encuestados²³. Este porcentaje es mayor, lógicamente, entre universitarios de los últimos cursos (40%). Sin embargo, persisten muchas dudas y confusiones al respecto, incluso entre estudiantes de biología que (suponemos) deberían tener ideas más claras sobre el asunto²⁴. La desinformación en este campo tiene sus consecuencias, como veremos a continuación.

[5]. Es sabido que los enfermos han sido siempre marginados, excluidos y apartados de muchos ámbitos de la vida social. Pero de un modo especial quienes padecían enfermedades hereditarias, vistas siglos atrás como una maldición de los dioses o de la naturaleza, por razones incomprensibles para el hombre²⁵. Los cánones actuales de forma física, belleza y salud corporal transmitidos por la publicidad no sólo imponen la tiranía del «parecer joven, fuerte y sano» a todas las edades, sino que arrinconan todavía más a quienes padecen algún tipo de enfermedad. El enfermo no resulta estético, ni cómodo ni agradable. Y parece existir una sutil presión a mantener oculta la enfermedad como sea. Lo curioso es que parte de esta mentalidad se proyecte también sobre individuos sanos, completamente normales y autosuficientes, a los que buena parte de los encuestados considera enfermos o necesitados de ayuda simplemente porque se les ha detectado una alteración genética importante.

Acabamos de decir que un portador de cualquier anomalía genética es un individuo sano mientras no manifieste síntomas de lo contrario. Sin embargo, un 2,2% de los encuestados²⁶ se sentiría claramente incómodo si tuviese que convivir con tales individuos y un 27,1% se sentiría «quizás algo incómodo, pero intentaría ayudarle»²⁷. La motivación ética en estos casos es de alabar, pero resulta completamente absurdo sentirse «quizás algo incómodo» por convivir con individuos perfectamente sanos. Esta sutil incomodidad acompañada de buena voluntad es síntoma de una completa ignorancia en casi el 30% de los encuestados sobre lo que significa ser «portador de importantes alteraciones genéticas». No es difícil imaginar las consecuencias que esta desinformación puede tener en la vida social (convivencia en centros escolares, ambiente de trabajo, vida familiar, etc.).

En cuanto al numeroso 70% que no tendría problemas para convivir con portadores de alteraciones genéticas importantes, tengo la impresión de que su opinión está más fundamentada en el sentido común que en las oportunidades ofrecidas por el sistema educativo para adquirir criterios propios al respecto²⁸. Me parecería insensato no ver en estas respuestas el germen de posibles actitudes sociales discriminatorias,

²³ El grupo menos informado al respecto parecen ser estudiantes de COU de ciencias en institutos urbanos (26,6%), seguido de estudiantes de BUP de letras en colegios privados urbanos (27,1%). Los porcentajes en el resto de los grupos (ciencias/letras, privados/públicos, urbanos/rurales) no difieren gran cosa: oscilan entre el 27% y el 32%, excepto en los más adultos. Por edades, son los siguientes: 3º BUP: 30,3%; COU: 28,4%; universitarios de 1º o 2º: 35,2%; universitarios de tercer curso o posteriores: 40%.

²⁴ El 13,6% de los estudiantes de Biológicas consideraría enfermos a portadores sanos de alteraciones genéticas graves; el 50,7% lo haría en función de casos concretos y sólo el 34,6% los consideraría sanos.

²⁵ Cf. P. LAÍN ENTRALGO, *Historia de la Medicina*. Salvat Editores, Barcelona, 1989¹⁰, p. 9.

²⁶ El porcentaje más alto se da entre estudiantes de COU de ciencias de colegios privados urbanos (6,6%) y entre estudiantes de COU de ciencias de institutos públicos urbanos (5,1%). El más bajo, entre estudiantes de BUP de ciencias de institutos rurales (0,7%) y universitarios de letras (0,7%). Por edades: 3º BUP: 1,9%; COU: 2,8%; 1º-2º Universidad: 2,5%; universitarios de 3º o posteriores: 1,3%.

²⁷ Si interpretamos el sentirse «quizás algo incómodo, pero intentaría ayudarle» como un claro indicio de ignorar por completo lo que significa ser portador sano de una alteración genética, el grupo más despistado en este sentido parecen ser estudiantes de COU de letras de institutos rurales (44,4%), seguido de estudiantes de BUP de ciencias en institutos rurales (33,6%) o en colegios privados urbanos (33,5%). Por el contrario, tendrían ideas mucho más claras al respecto los universitarios de tercer curso o posteriores (11,8%), alumnos de COU de letras en colegios privados urbanos (17,2%) y, en conjunto, estudiantes universitarios que cursan carreras de ciencias (19,4%).

²⁸ El mayor porcentaje de respuestas en esta dirección se haya, como es lógico, entre los individuos de mayor edad: universitarios de tercer curso o posteriores (87,1%); universitarios de 1º o 2º curso (70,9%); alumnos de COU (67,5%) y estudiantes de 3º de BUP (67%). Sería interesante conocer también la opinión de individuos de las mismas edades que dejaron los estudios antes de terminar el BUP.

injustificadas y arbitrarias donde las haya. Representan un desafío importante para el sistema educativo, si consideramos el problema digno de mejor tratamiento que el interés personal de alumnos excepcionalmente inquietos y motivados.

[6]. Uno de los campos donde mayores avances se están produciendo últimamente, a medida que el Proyecto Genoma y otras investigaciones se desarrollan, es en la detección de enfermedades hereditarias o predisposiciones a las mismas mediante análisis del genoma individual. Hemos dicho anteriormente que los tests genéticos pueden facilitar la adopción de medidas preventivas mucho antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad. Pero uno de los problemas más complicados en este terreno es el acceso a la información genética personal, cuando ello implica conocer la predisposición a padecer una enfermedad grave entre los 20-40 años o la inexorable aparición de una enfermedad atroz e incurable de momento²⁹.

El 48,3% de los encuestados se sometería a un test genético para averiguar el riesgo de padecer ciertas enfermedades e intentar prevenirlas en lo posible³⁰. Lo que sucede es que son relativamente pocas las enfermedades de este tipo contra las cuales pueden adoptarse medidas preventivas o terapéuticas. La terapia génica está dando sus primeros pasos y, de momento, los diagnósticos informan normalmente de lo que hay sin que sepamos cómo evitarlo. Según los expertos, la situación continuará siendo la misma (diagnósticos sin terapia) durante varias décadas más³¹.

En la literatura médica se han descrito y estudiado las reacciones de individuos con parientes cercanos afectados por enfermedades hereditarias como la Corea de Huntington³². Se sabe que la mayoría rechazan someterse al test para no vivir angustiados por lo que, a efectos prácticos, es un destino atroz, inexorable e inminente. Es preferible confiar en la probabilidad estadística de no ser los afectados a tener la certeza de un futuro cruel y espantoso. Pero sólo el 25,5% de los encuestados se decanta en esta línea³³.

Otra solución, más tranquilizadora desde el punto de vista personal pero también menos autónoma, consiste en dejar que sea el médico quien informe de lo que crea conveniente. El 29% de los encuestados sería partidario de esta respuesta³⁴. El alto número de respuestas favorables al test y el de quienes dejan en manos del médico la decisión plantea un problema nuevo: ¿existen equipos médicos preparados para informar clara y detenidamente sobre este asunto a los interesados? Hasta donde yo sé, no existe todavía una asignatura de «Genética» en los planes de estudio de Medicina, ni tampoco seminarios, cursos complementarios o materias optativas donde los profesionales de la medicina adquieran los conocimientos científicos, estadísticos y psicológicos que les capaciten para adoptar decisiones de este tipo o informar veraz, adecuada y

²⁹ Como la corea de Huntington, enfermedad que produce una degeneración masiva e irreversible del sistema nervioso central y cuyos primeros síntomas aparecen hacia los 30 ó 40 años de vida.

³⁰ Este porcentaje es similar en todas las edades: 3º BUP: 47,6%; COU: 52,8%; 1º-2º curso de carrera: 49,1%; últimos cursos de universidad: 42,4%.

³¹ Cf. Daniel COHEN, *Los genes de la esperanza*. Seix Barral, Barcelona, 1994: 217-236.

³² Cf. FARRER, «Suicide and Presymptomatic Testing in Huntington Disease», *American Journal of Medical Genetics* 26, 1987: 319-320; EVER-KIEBOOMS, SWERTS *et al.*, «The Motivation of At-Risk Individuals and Their Partners in Deciding for or Against Predictive Testing for Huntington's Disease», *Clinical Genetics* 35, 1989: 29-40. El caso de Nancy Wexler, investigadora de los NIH y cuyos trabajos llevaron al descubrimiento del gen responsable de la corea de Huntington en 1993, es uno de los más notables. Ella renunció someterse al test de diagnóstico para evitar la angustia de asociar cualquier alteración normal de su salud con la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad.

³³ El porcentaje mayor se da entre los individuos de más edad. El 35,9% de los universitarios de tercer curso o posteriores rechazaría el test, mientras que entre los estudiantes de BUP sólo un 23,6% lo rechaza y entre los de COU un 25,6%.

³⁴ La confianza en el médico a la hora de tomar estas decisiones en lugar de hacerlo el propio afectado es mayor entre los más jóvenes y menor entre los adultos: 3º de BUP: 35,6%; entre estudiantes de BUP de ciencias en institutos rurales llega a ser un 49%; a nivel de COU (en general): 21,9%; entre estudiantes de 1º o 2º de carrera: 26,3%; y en los universitarios de los últimos cursos: 21,8%.

suficientemente a los destinatarios de eventuales servicios genéticos³⁵. Es fácil imaginar que en estos casos no se trata simplemente de comunicar un resultado; el consejero o asesor genético (cuya figura y formación no se contemplan todavía en los planes de estudio vigentes) debería proporcionar los criterios para que el afectado pueda evaluar sus consecuencias, conocer las implicaciones personales y familiares de estas situaciones, informar de los recursos técnicos disponibles para paliar sus efectos y evitar su transmisión a la descendencia, etc. Demasiadas exigencias como para dejar esta tarea en manos del MIR de turno con «don de gentes».

[7]. La confidencialidad de los resultados es uno de los problemas más serios planteados por el desarrollo vertiginoso de las técnicas de diagnóstico genético. Hemos visto anteriormente que un buen porcentaje de los encuestados consideraría enfermos a individuos portadores de alteraciones genéticas o se sentiría incómodo en su presencia. Es una buena razón para manejar con cuidado toda información sobre el perfil genético de un individuo, aunque no la única. Uno de los aspectos más estudiados en este terreno es el posible uso que las empresas o aseguradoras podrían hacer de la información genética individual, posiblemente orientado sólo a seleccionar aquellos individuos «más sanos» (menos predispuestos a padecer enfermedades durante su trabajo) y más rentables (los que, previsiblemente, necesitarán menos cobertura sanitaria/social³⁶). Pero no conozco ningún estudio en nuestro país sobre la opinión de quienes solicitan servicios de asesoramiento genético, aunque sí hay directrices legales al respecto.

A la 7ª pregunta del sondeo [«Si mediante un análisis genético descubren que eres portador/a de una grave anomalía genética que puedes transmitir a tus hijos, ¿desearías que los resultados fuesen absolutamente secretos y confidenciales?»], en conjunto, un 5,5% respondía abiertamente que sí³⁷. El 21,3% sólo comunicaría esos resultados a su pareja³⁸ y la mayoría, el 72,5%, opina que tendrían derecho a conocerlos su pareja y familiares³⁹. Es evidente que a nivel de 3º de BUP, COU o primeros cursos de Universidad pocos son los

³⁵ Son muy pocos los hospitales españoles que disponen de un equipo interdisciplinar organizado (biólogos, médicos, psicólogos) encargado del asesoramiento genético a personas con diferentes edades, educación y nivel cultural.

³⁶ La información genética sería un aliado de empresarios cuya filosofía fuese preferir trabajadores más resistentes en lugar de entornos laborales más sanos (resulta mucho más barato) y de aseguradoras cuyo objetivo fuese garantizar el beneficio a toda costa, eliminando el riesgo que supondría asegurar a individuos probablemente necesitados de cobertura por sus predisposiciones a ciertas enfermedades.

³⁷ Esperábamos que el tanto por ciento de respuestas afirmativas aumentase con la edad, y así sucede: 3º BUP: 5,1%; COU: 6,3%; universitarios de tercer curso o posteriores: 8,8%. Pero hay grupos, dentro de los encuestados, con porcentajes divergentes: el 10,2% de los estudiantes de BUP de letras de institutos urbanos querría que los resultados fuesen absolutamente confidenciales, y lo mismo opina el 8,9% de los alumnos de COU de ciencias de institutos urbanos y el 8,2% de los alumnos de COU de ciencias de colegios privados urbanos. Los valores más bajos se dan entre alumnos de BUP de ciencias de institutos rurales (2,8%) y entre alumnos de BUP de ciencias de colegios privados urbanos (3,0%). Creo que estos porcentajes pueden interpretarse, en alguna medida, como signo de independencia o autoafirmación frente a la familia y la pareja. En este sentido, algunas cifras pueden ser interesantes: las respuestas claramente afirmativas entre estudiantes de 3º de BUP o COU de centros privados representan un 3,3%, mientras que en los estudiantes de 3º de BUP o COU de centros públicos asciende al 6,2%. En centros rurales, responden afirmativamente un 3% de los estudiantes del mismo nivel, mientras que en centros urbanos el porcentaje se eleva al 6,1%.

³⁸ Por nivel académico, los porcentajes son: 3º de BUP: 18,1%; COU: 24,7%; universitarios de 1º o 2º: 20,5%; universitarios de tercer curso o posteriores: 26,5%. El valor máximo se da entre estudiantes de COU de ciencias: 29,4% (privados/públicos, rurales/urbanos) y los mínimos entre alumnos de COU de letras de centros urbanos privados (10,3%) o públicos (12,7%).

³⁹ Los porcentajes globales, por niveles educativos, son los siguientes: 3º de BUP: 76%; COU: 68,4%; 1º-2º de universidad: 74,2%; universitarios de los últimos cursos: 63,5%. En conjunto, los porcentajes son parecidos entre los diversos grupos: estudiantes de BUP/COU de colegios privados: 74,2%; y del mismo nivel en centros públicos: 73,6%. En centros rurales: 73,9%; en centros urbanos: 72,1%. Los valores máximos se dan entre estudiantes de COU de letras en colegios privados urbanos (86,2%) y estudiantes de 3º de BUP (letras o ciencias) en centros de zonas rurales (78,3%). Los valores mínimos aparecen entre alumnos de COU de ciencias de institutos públicos urbanos (62%) y entre universitarios de tercer curso o posteriores (63,5%), aunque por número de alumnos encuestados la cifra más representativa sería la última: 170, frente a los 79 de COU.

estudiantes que se sienten independientes de sus familias hasta el punto de no compartir con ellas los resultados de un test genético como el mencionado. Pero hay varios factores que deberían ser tenidos en cuenta antes de responder a preguntas de este tipo.

Cuando alguien padece una enfermedad adquirida en algún momento de su vida, la familia es vista como elemento de ayuda, compañía y consuelo insustituible. La familia, por su parte, ve al enfermo como uno de sus miembros afectado por una dolencia de la que nadie es responsable y de la que debe recuperarse cuanto antes. En el caso de enfermedades hereditarias, las cosas son muy diferentes. El afectado por una enfermedad hereditaria ve a la familia, sí, como fuente de ayuda insustituible, pero también como foco de una enfermedad (normalmente incurable) que por negligencia, descuido, ignorancia o fatalidad le han transmitido. Y son harto frecuentes situaciones familiares en las que las decisiones sobre los hijos (para testamento, herencia, etc.) dependen en gran medida de las expectativas de salud física y mental hacia los mismos.

Estas observaciones sugieren que la información genética individual, relacionada con la predisposición a padecer ciertas enfermedades o a transmitir las a la descendencia, debe ser manejada cautelosamente, incluso entre familiares muy cercanos, y comunicada exclusivamente al interesado y a su pareja⁴⁰.

[8]. El diseño de individuos «a medida», cuyas características físicas, intelectuales y conductuales respondan a los deseos e intereses de los ingenieros diseñadores, ha sido uno de los tópicos más explotados por la ciencia ficción. Lo que hoy entendemos por «ingeniería genética» apenas tiene 20 años de existencia, pero ya en los años 30 se especulaba con las asombrosas posibilidades de control sobre el ser humano que abriría el conocimiento de los mecanismos de la herencia y el desarrollo⁴¹. Es evidente que las expectativas «ingenieriles» sobre el ser humano se han visto reforzadas por los continuos avances de la Biología Molecular y el conocimiento actual sobre el ADN. Con todo, está muy lejano aún el día en que «rasgos» [?] como la inteligencia, la belleza, una constitución atlética, una personalidad equilibrada, etc. puedan ser genéticamente programados y controlados. Lo dicho por Packard en 1978 vale para hoy: «Todavía nos separan decenas de años del día en el que los padres se dirijan al supermercado genético para comprar allí genes a su elección. La mayor parte de los rasgos que a los padres les gustaría ver manifiestos (inteligencia, cualidades, color del pelo, talla del busto, personalidad, forma de la nariz, probabilidad de vivir mucho tiempo) no se encuentran en un solo gen. Son el resultado de la interacción de numerosos genes (sin contar la interacción con el ambiente después del nacimiento)».

No vamos a entrar en el debate sobre el derecho de cualquier individuo a ser producto del azar o lo inadmisibles de que sean terceros quienes decidan sus características. El recurso a técnicas de reproducción asistida ya ha planteado algunos problemas similares, como la elección de sexo por los padres. Y el número de rasgos «seleccionables» probablemente aumentará con el tiempo. En este punto se centraba la octava pregunta del sondeo: «Algunos opinan que la Ingeniería Genética hará posible la obtención de individuos más sanos, más inteligentes y más atractivos, a un precio asequible. ¿Utilizarías estas técnicas, una vez demostrada su eficacia, para *perfeccionar* a tus futuros hijos?»] A pesar del tono casi humorístico de la pregunta, un 4,8% de los encuestados respondió abiertamente que sí⁴², y un 11,7% no tendría reparos en

⁴⁰ No es difícil imaginar que un individuo reduzca significativamente la herencia que a uno de sus hijos corresponde cuando sepa que éste y su pareja tendrán probablemente un hijo afectado por un grave defecto congénito o, si deciden evitarlo recurriendo a gametos de donante y a técnicas de reproducción asistida, porque estime que sus nietos no serán descendientes biológicos directos de él.

⁴¹ Cf. el clásico de A. Huxley, *Un mundo feliz* (1932) y los comentarios de algunos de estos mitos científicos en V. PACKARD, *The People Saphers*. Londres, Futura, 1978 y DERIAN - STAROPOLI, *La technologie incontrôlée?*. Paris, PUF, 1975.

⁴² Los valores máximos de respuestas afirmativas se dan entre estudiantes de COU de ciencias de institutos urbanos públicos (12,7%) o privados (9,8%); los mínimos, entre alumnos de 3º de BUP (letras) de colegios urbanos (2,1%) y de COU de ciencias de institutos rurales (2,6%). Si la respuesta afirmativa se interpreta como incapacidad para detectar las manipulaciones inadmisibles del ser humano, los más despistados serían, en conjunto, los estudiantes de COU (6,9%), los de BUP (4,4%), y los universitarios de los primeros cursos (4,1%). Los menos despistados, universitarios de los últimos cursos: 2,9%. De forma global,

utilizar estas técnicas, si se demuestra su fiabilidad⁴³. En conjunto, un 16,5% (258 individuos, entre 1.570 encuestados) se valdrían de la ingeniería genética para «perfeccionar» a su descendencia, una vez comprobada su eficacia. Los consumidores potenciales de estos servicios genéticos constituirían un mercado mucho mayor, por ejemplo, que el de parejas con problemas de infertilidad (15%), aunque con motivaciones bien distintas.

Si bien la gran mayoría (83%)⁴⁴ no haría uso de la ingeniería genética con estos fines, es preocupante que para casi un 17% de los encuestados no despierte sospechas la idea de «perfeccionar a futuros hijos» o de «obtener individuos más sanos, más inteligentes y más atractivos a un precio asequible». No se trata simplemente de que un alto porcentaje de incautos ignoren lo complicado de tales manipulaciones perfectivas, los riesgos de obtener «rasgos no deseados» o «chapuzas» experimentales; lo importante aquí es la incapacidad para detectar el elemento ideológico que subyace a la idea de «perfeccionar individuos» y la falta de criterios éticos para discernir entre intervenciones terapéuticas, por ejemplo, e intervenciones ingenieriles «perfectivas», cuyo objetivo es «diseñar» individuos con arreglo a un plan, intereses y expectativas prefijados por terceros.

Podemos confiar en que el sentido común y los años proporcionarán los criterios científicos, éticos y antropológicos para formarse una opinión adecuada sobre el asunto (entre universitarios que están finalizando la carrera, sólo un 8,8% utilizarían estos recursos técnicos perfectivos). Pero considero importante que los estudiantes de BUP, COU y Universidad tuviesen oportunidades concretas, a lo largo del período académico, para adquirir la información técnica pertinente sobre el asunto y oír diferentes opiniones de antropólogos, filósofos, sociólogos de la ciencia y expertos en ética al respecto. Creo que tras estos porcentajes hay prejuicios e ignorancias que denotan una enorme falta de sensibilidad ética y una capacidad de crítica hipertrofiada. Es fácil imaginar las consecuencias de esta mentalidad en otros ámbitos de la vida social, sobre todo en relación con los individuos menos cotizados, aquellos que no parecen sanos, ni inteligentes, ni atractivos.

Por otra parte, es interesante comprobar hasta qué punto ha calado en la mentalidad social lo que algunos llaman «el imperativo tecnológico» (lo que *puede* ser hecho, *debe* ser hecho). Parece que siempre habrá individuos dispuestos a utilizar todos los medios a su alcance para hacer realidad sus deseos y expectativas sobre sí mismos) como es lógico) y sobre los demás) como demasiado a menudo sucede. De ahí la necesidad de reflexionar sobre los medios pero, ante todo, sobre los fines⁴⁵.

[9]. La novena pregunta del cuestionado iba destinada a comprobar si persisten algunos de los prejuicios que han acompañado, durante gran parte de este siglo, la interpretación y aplicación de los conocimientos sobre genética. Como todos saben, han sido muchos y muy poderosos los movimientos eugenésicos de este siglo que han pretendido una mejora de la especie humana. Las ideas eugenésicas se remontan al menos

las diferencias no son muy grandes entre los diversos grupos: universitarios de ciencias: 3,9%; de letras: 3,6%. Estudiantes de BUP/COU en colegios privados: 4%; en públicos: 5,5%. Estudiantes en centros rurales: 3,3%; en centros urbanos: 5,1%. La única diferencia llamativa se da entre estudiantes de COU de ciencias (8,3%) y de letras: 3,9%.

⁴³ Los porcentajes por niveles educativos son los siguientes: 3º de BUP: 10,3%; COU: 14,1%; universitarios de 1º o 2º: 14,2%; universitarios de tercer curso o posteriores: 5,9%. Los valores máximos: alumnos de COU de ciencias de institutos rurales (19,2%) y universitarios que escogieron carreras de letras (15,9%); los mínimos: alumnos de BUP de letras en institutos rurales (4,3%) y universitarios de tercer curso o posteriores (5,9%). Algunos contrastes interesantes: universitarios de letras (15,9%) y de ciencias (10,7%); universitarios de 1º-2º (14,2%) y de tercer curso o posteriores (5,9%); estudiantes de COU en institutos rurales de ciencias (19,2%) y de letras (11,1%); estudiantes de BUP de ciencias en colegios privados urbanos (6,1%) y en institutos públicos urbanos (13,4%); BUP de ciencias en institutos rurales (14%) y de letras (4,3%). (Cf. comentarios de la nota anterior.)

⁴⁴ Sólo el 0,5% no sabe/no contesta.

⁴⁵ Cf. Hans JONAS, *Das Prinzip Verantwortung: Versuch einer Ethik für die technologische Zivilisation*, Francfort a.M., Suhrkamp, 1979. [Hay traducción española.]

hasta Platón, aunque la nueva eugenesia comienza con Francis Galton (1822-1911)⁴⁶. Hacia los años 20, el principal empeño de los eugenistas era prevenir la degeneración social, que todos percibían a su alrededor en la sociedad industrial urbana. Consideraban el crimen, el chabolismo y la proliferación de enfermedades síntomas de patologías sociales atribuibles, en primer lugar, a causas biológicas (*de sangre*, era el término más socorrido). Mediante diversas formas de control social, los eugenistas intentaban fomentar el predominio de cualidades deseables⁴⁷ observadas en ciertos individuos y procuraban extirpar de la sociedad los rasgos y conductas indeseables apreciados en otros⁴⁸.

En el Norte de Europa y EE.UU, los eugenistas generalizaron patrones de adaptación y valor social que correspondían, predominantemente, a la clase media blanca y protestante. Llegaban a la conclusión de que la pobreza era el resultado no de escasas oportunidades educativas o económicas, sino de las ínfimas capacidades morales o educativas de los pobres, enraizadas en una biología defectuosa. Temían que el influjo de la Europa del Sudoeste rápidamente contaminaría a la población americana, «haciéndola más oscura en pigmentación, pequeña en estatura, más voluble y propensa a los crímenes de latrocinio, secuestro, violación, asesinato, estupro e inmoralidad sexual»⁴⁹.

Las aplicaciones más aberrantes de las ideas eugenistas se produjeron bajo el programa de política racial desarrollado por los ideólogos de la Alemania nazi, cuyas lamentables consecuencias forjaron los episodios más oscuros de la historia reciente. Pero los prejuicios eugenistas nunca desaparecen por completo; dependerá de diversas circunstancias sociales, económicas y políticas para que resurjan con más o menos fuerza.

En esta línea iba la novena cuestión del sondeo: [«Se sabe que algunas alteraciones genéticas se dan con más frecuencia en unos grupos raciales que en otros. Si esto es así, ¿considerarías *más sanos* a los individuos de la raza con menos anomalías genéticas?】 A pesar de las numerosas oportunidades que el sistema educativo ha proporcionado, al menos durante el bachiller, para conocer las consecuencias sociales y políticas de los prejuicios racistas o eugenistas, sólo el 52% de los encuestados tiene claro que no se puede considerar a una raza más sana que las demás por el mero hecho de que ciertas anomalías genéticas sean menos frecuentes en ella⁵⁰. El 7,1% sí consideraría más sanos a los individuos pertenecientes a una raza

⁴⁶ Propuso un programa para mejorar la raza humana, al estilo de la reproducción en plantas y animales, eliminando los individuos considerados indeseables y multiplicando los deseables. A este programa le llamó «eugenesia» (del griego: *bueno en nacimiento* o *noble en herencia*). Se trataba de «dar a las razas más convenientes o linajes de sangre mejor dotados una mejor oportunidad de prevalecer, rápidamente, sobre los menos». Sus ideas tuvieron amplia aceptación a finales de siglo, con bastantes seguidores en Estados Unidos, Inglaterra, Alemania y otros países. En América se formó la *American Eugenics Society* (1923) para promover las ideas de Galton, patrocinando exhibiciones y otras actividades. La espina dorsal del movimiento eran gente de la clase media blanca, especialmente profesionales, científicos y médicos. Cf. Daniel J. KEVLES, «Controlling the Genetic Arsenal», *Wilson Quarterly*, Spring 1992: 68-76.

⁴⁷ Inteligencia, nobleza de carácter, disposición al trabajo, comportamiento virtuoso, capacidad de mando y organización, etc., normalmente atribuidas a individuos de raza blanca, origen anglosajón y clase social media-alta.

⁴⁸ Buscaban rasgos relacionados con el temperamento y la conducta que pudieran estar a la base del alcoholismo, la prostitución, la criminalidad, la pereza, la cobardía y la pobreza. Especial interés tenían por las enfermedades mentales («feble-mindedness»), que se creían a la raíz de muchas variedades de conducta socialmente dañina, y que podrían ser identificadas con los recientemente inventados tests de inteligencia.

⁴⁹ KEVLES, *ibid.*

⁵⁰ El mayor número de respuestas en esta línea se da entre universitarios de los últimos cursos (66,5%) y entre universitarios que escogieron carreras de letras (65,2%). Los valores mínimos, entre alumnos de COU de ciencias en general (42,7%) y de COU de ciencias en centros públicos urbanos (41,8%) en particular. Por edades y niveles educativos: 3º BUP: 47,4%; COU: 45%; universitarios de 1º o 2º curso: 59,2%; universitarios de tercer curso o posteriores: 66,5%. Alumnos de letras, de todos los niveles: 54,3%; de ciencias: 50,8%. Dos contrastes interesantes: estudiantes de 3º de BUP en centros rurales públicos de ciencias (43,4%) y de letras (69,6%); estudiantes de todos los niveles en centros rurales públicos (46,2%) y en centros públicos urbanos (53,6%).

«genéticamente más favorecida»⁵¹ y el 39,9% consideraría más sana a esa raza en su conjunto, aunque no a cada individuo por separado⁵².

Si consideramos los porcentajes globales de respuestas afirmativas como indicio de una mentalidad real o potencialmente racista, prácticamente el 50% de los encuestados comparte esa mentalidad (consciente o inconscientemente) o carece de criterios para percibir que sus respuestas van en esa dirección. Esto significa que toda información relacionada, por ejemplo, con la identificación de genes asociados a enfermedades que predominan en ciertos grupos étnicos (y son numerosas) será percibida, probablemente, como síntoma de inferioridad racial en el grupo afectado. Pero, desde un punto de vista genético (y desde cualquier otro) no hay ninguna raza superior a las demás. La mayor ventaja adaptativa de la humanidad como especie está en su diversidad genética. Una anomalía genética como la anemia falciforme, por ejemplo, supone un alto riesgo de enfermar para negros estadounidenses que trabajan en ambientes poco ricos en oxígeno; pero esa misma alteración genética les protege de la malaria en climas tropicales. Carece de justificación alguna, por tanto, el alto porcentaje de respuestas afirmativas en el sondeo. Y los conocimientos básicos para formarse una opinión más acertada al respecto son pocos y fácilmente asequibles.

[10]. Por último, nos interesaba conocer las opiniones predominantes sobre la experimentación con ADN. En las alternativas ofrecidas intentábamos recoger diversas posiciones al respecto, desde las más intransigentes hasta las más abiertas. La desconfianza sistemática hacia todo experimento de ingeniería genética (porque se esperan de ellos más peligros que beneficios potenciales) es la opinión menos compartida⁵³: 4,2%. No es de esperar, por consiguiente, la reacción de sectores sociales importantes ante la experimentación en este terreno, como ha sucedido en Estados Unidos. Habría que comprobar si estos porcentajes van respaldados por un conocimiento mínimo de lo que ocurre en este terreno o no.

Otra posición al respecto la representa quienes consideran importante la investigación en Biología Molecular pero temen una proliferación de experimentos éticamente inaceptables. Un 9,7% se decanta en esta dirección⁵⁴. Sería interesante comprobar qué medios sugerirían para impedir los experimentos que consideran inaceptables, y si estos medios supondrían una cortapisa al resto de la investigación.

Una tercera alternativa proponía que este tipo de experimentos «deberían estar sujetos a algún tipo de control social». El 14,8% eran partidarios de esta opción⁵⁵. Los estudios sobre «ciencia, tecnología y sociedad» insisten en esta línea, pero mientras no se especifiquen las medidas concretas para ejercer ese control no podremos evaluar sus consecuencias. Muchos proponen que sea una legislación eficaz la que establezca los principios éticos o normas legales que regularán la investigación científica en este campo, para evitar excesos y peligros.

⁵¹ Los valores máximos se dan entre estudiantes de COU de ciencias en centros urbanos públicos (15,2%) o privados (13,1%); los mínimos, entre universitarios que escogieron carreras de ciencias (3,1%) y entre universitarios de los últimos cursos (3,5%).

⁵² El mayor porcentaje de respuestas en esta dirección se da entre alumnos de COU de ciencias de centros públicos rurales (52,6%) y de 3º de BUP de ciencias en centros públicos urbanos (49%) o de letras de colegios privados urbanos (47,9%); el menor, entre universitarios que escogieron carreras de letras (28,3%) o que están en los tres últimos cursos (28,8%). Por edades y niveles educativos: 3º BUP: 42,8%; COU: 43,4%; 1º/2º Universidad: 36,7%; tercer curso de carrera o posteriores: 28,8%.

⁵³ Son varios los grupos sin respuestas en esta dirección: universitarios de los últimos cursos y estudiantes de COU de letras, en centros rurales o urbanos, públicos o privados. Los porcentajes por niveles educativos: 3º de BUP: 5,2%; COU: 2,8%; universitarios de 1º o 2º: 5,1%; universitarios de tercer curso o posteriores: 0%.

⁵⁴ Porcentajes según niveles educativos: 3º de BUP: 10,2%; COU: 15,3%; universitarios de 1º o 2º: 7,3%; universitarios de los últimos cursos: 4,7%. Valores máximos: alumnos de COU de centros públicos urbanos, de letras (25,5%) o de ciencias (22,8%); valores mínimos: COU en centros públicos rurales, de letras (0%) o de ciencias (3,8%).

⁵⁵ Por niveles educativos: 3º de BUP: 15,4%; COU: 17,2%; universitarios de 1º o 2º: 12,9%; universitarios de los últimos cursos: 10%. Máximos: alumnos de ciencias en centros públicos urbanos, de COU (24,1%) o 3º de BUP (23,6%). Mínimos: alumnos de letras en institutos rurales, de COU (5,6%) o 3º de BUP (8,7%).

En esta línea va la opinión mayoritaria⁵⁶, el 65%. El mayor debate sobre los aspectos éticos, sociales y legales de la investigación científica se ha producido en el terreno de la Biología Molecular, a raíz de los experimentos con ADN recombinante. Ha sido un debate impulsado, generalmente, por investigadores de gran prestigio en este campo, quienes se impusieron a sí mismos una moratoria en los experimentos para evaluar adecuadamente sus riesgos⁵⁷. Creo que en la Historia de la Ciencia reciente no se han dado otros casos similares. Muchas investigaciones en Física Nuclear, por ejemplo, se llevaron a cabo en el más absoluto secreto y no se abrieron cauces para un mínimo control social de sus aplicaciones tecnológicas. Pero ¿qué tipo de control social sobre la investigación científica puede esperarse, cuando ni los propios estudiantes/futuros investigadores han tenido jamás oportunidad de reflexionar sobre las implicaciones sociales de su trabajo? ¿Deben ser políticos los encargados de iniciar ese debate para inclinar a la opinión pública hacia sus intereses? ¿O corresponde a periodistas en la sección de «divulgación científica» el proporcionar los criterios para que los ciudadanos se formen una opinión personal, crítica y bien fundamentada⁵⁸, sobre el asunto? Por número e importancia, los problemas sociales, ecológicos, económicos, etc., que el desarrollo científico-tecnológico va planteando merecen un tratamiento mucho más sistemático. De lo contrario, pueden darse situaciones, como hemos dicho, en las que partidos o colectivos radicales consigan imponer restricciones injustificadas a la investigación y provocar un retraso en diversas áreas de conocimiento.

Una posición bien diferente, muy generalizada entre científicos e investigadores, consiste en reivindicar absoluta libertad de investigación. Para muchos, es la postura más razonable, sobre todo desde un punto de vista práctico. Las restricciones éticas o legales a la investigación en un país no disuaden a los investigadores de realizar experimentos de alto riesgo; simplemente terminan por trasladar el capital humano y financiero a países de legislación más permisiva. En estos casos, Ética/Derecho y progreso científico-técnico son vistos como enemigos irreconciliables⁵⁹.

Un 13,1% de los encuestados es partidario de una absoluta libertad de investigación en Biología Molecular⁶⁰. Como justificación de esta opinión, podemos imaginar los recelos y sospechas ante cualquier propuesta de control sobre la investigación científica, cuyas nefastas consecuencias profusamente ilustra la Historia. Pero quizás también un desconocimiento de los graves riesgos asociados a la investigación en este terreno y del derecho de los ciudadanos a participar en las decisiones sobre el uso del dinero público. Lo adecuado sería disponer de criterios científicos, éticos y sociales para identificar aquellos procedimientos de control social compatibles con un desarrollo científico continuo pero responsable. Todas las posturas pueden ser razonables desde algún punto de vista, pero unas lo son más que otras. Un debate riguroso y

⁵⁶ Porcentajes por niveles educativos: 3º de BUP: 62,8%; COU: 69,7%; universitarios de 1º o 2º: 60,8%; universitarios de los últimos cursos: 72,9%. Máximos: estudiantes de COU de letras en colegios privados urbanos (89,7%) o en centros públicos rurales (88,9%). Mínimos: alumnos de 3º de BUP en centros públicos urbanos, de ciencias (52,2%) o de letras (53,9%).

⁵⁷ Cf. la «Carta de Berg» a la revista *Science*, en 1975. El premio Nobel, pionero en la clonación de genes, abogaba por una dilación en los experimentos hasta garantizar el suficiente control de los riesgos. La carta facilitó el acuerdo para la Conferencia de Asilomar (1975), cuyas recomendaciones (*Science*, julio de 1975) sirvieron de base para las directrices sobre investigación en genética adoptadas por los NIH de EE.UU., y que han regulado los experimentos con ADN desde 1976. Cf. tb. Norton D. ZINDER, «The Berg letter: a statement of conscience, not of conviction», en *Hastings Center Report* 10, 1980: 14-15.

⁵⁸ Según GONZÁLEZ BLASCO, prensa no especializada y televisión son las principales vías utilizadas por los ciudadanos españoles para conocer las novedades científicas y sus aplicaciones [cf. «Los españoles ante la ciencia y la tecnología», *Revista Internacional de Sociología* 4, 1993: 233-270].

⁵⁹ La constancia frente a las dificultades es una cualidad fundamental de todo científico. El investigador que presenta un proyecto de investigación eventualmente rentable desde el punto de vista científico, económico o industrial, difícilmente abandona su empeño ante las restricciones impuestas por los comités de ética o instancias similares. Intentará «maquillarlo» o presentarlo ante cualesquiera otras instituciones, públicas o privadas, dispuestas a financiarlo.

⁶⁰ Los porcentajes máximos se dan entre estudiantes de COU de ciencias en institutos rurales (20,5%) y entre estudiantes de BUP de ciencias en institutos urbanos (19,1%). Los mínimos, entre estudiantes de BUP de ciencias en colegios privados urbanos (5,5%) y de COU de letras en institutos rurales (5,6%) o en colegios privados urbanos (6,9%). Porcentajes por niveles educativos: 3º BUP: 13%; COU: 12,8%; 1º/2º universidad: 14,4%; 3º-5º universidad: 12,4%.

multidisciplinar sobre el asunto, en diversos niveles del proceso educativo, me parece el procedimiento adecuado para proporcionar suficientes elementos de juicio (científicos, éticos, ideológicos y sociales) al respecto.

III. Propuestas

En la introducción al *Proyecto de Decreto por el que es establecen las Enseñanzas correspondientes al Bachillerato en Andalucía* (Junta de Andalucía, 1993) se afirma que «el Bachillerato ha de contribuir (...) al desarrollo de otras capacidades sociales y personales que ayuden a (...) la utilización pacífica de las innovaciones científicas y tecnológicas; (...) la garantía de los derechos humanos; (...) la lucha contra las diferencias sociales y culturales injustas; (...) la eliminación del racismo y la xenofobia». Entre los objetivos generales del Bachillerato, figura también el desarrollo de las capacidades que permiten a los alumnos: [1º] Analizar y valorar críticamente las realidades del mundo contemporáneo y los antecedentes y factores que influyen en él. [2º] Comprender los elementos fundamentales de la investigación y del método científico. Estos objetivos se concretan después en cada disciplina individual⁶¹. Pero son irrealizables si no se estudian interdisciplinariamente ámbitos «conflictivos» muy concretos de la ciencia, la sociedad y la cultura humana. Problemas como las múltiples implicaciones de los avances en genética u otros de gran complejidad (consumo orientado a un desarrollo sostenible, energías renovables, el «choque» de culturas y civilizaciones en el Mediterráneo, etc.) son inabordables por una sola disciplina o de manera «transversal». Requieren un sondeo previo de los conocimientos e intereses básicos sobre estos temas y el diseño de un miniprograma interdisciplinar para informar y presentar los diversos enfoques sobre la cuestión.

Las oportunidades, el lugar y los motivos para tratar las interacciones entre ciencia, tecnología y sociedad están dados. Falta la imprescindible dosis de responsabilidad y motivación personal para coordinar esfuerzos entre las asignaturas/seminarios implicados, de manera que durante seis u ocho sesiones se estudien los aspectos científicos, técnicos, histórico-sociales, filosóficos y éticos del problema. Un guión elemental podría ser el siguiente:

- BIOLOGÍA:
- El ADN como portador de la información genética. Relación entre enzimas y ADN.
 - Procedimientos actuales de ingeniería genética. Aplicaciones en medicina.
 - Aspectos genéticos de la enfermedad. Mecanismos básicos de la expresión génica.

⁶¹ De *Filosofía*, por ejemplo, se dice que «se trata de una reflexión situada ahora en un contexto sociocultural más complejo que el de épocas pasadas, donde la aceleración del desarrollo científico-técnico y de las transformaciones sociales y políticas obligan a replantear, con especial urgencia, las grandes cuestiones sobre las que siempre reflexionó la filosofía». Entre sus contenidos figura «conocer y analizar la especificidad de la acción humana y alguno de los problemas que la filosofía plantea respecto a sus dimensiones ética, técnica o estética». Pero formulaciones tan vagas invitan a que los cursos transcurran sin analizar un solo desarrollo científico-tecnológico relevante. *Historia de la Filosofía*, enfocada de hecho a las doctrinas filosóficas anteriores al siglo XX, no parece el marco más adecuado para tratar estos problemas. Su objetivo es que el alumno aprenda a «relacionar las teorías filosóficas con el marco histórico, social y cultural en el que son planteadas». Pero las reflexiones filosóficas de interés sobre el desarrollo científico-tecnológico y sus implicaciones no son precisamente abundantes en lengua española.

Mucho más actualizado y razonable es el planteamiento de la asignatura de *Biología*. El 4º de sus objetivos se formula así: «Comprender la naturaleza de la Biología y sus limitaciones, así como sus complejas interacciones con la tecnología y la sociedad, valorando la necesidad de trabajar para lograr una mejora de las condiciones de vida». Y el 5º: «Valorar la información proveniente de diferentes fuentes para formarse una opinión propia, que permita expresarse críticamente sobre problemas actuales relacionados con la Biología». Dentro de los contenidos, se reconoce explícitamente que es preciso desarrollarlos en el marco de «una aproximación al trabajo científico y a las relaciones Ciencia-Tecnología-Sociedad», incluyendo, en el apartado [D] sobre Genética Molecular, este punto del programa: «-Importancia de la genética en medicina y en la mejora de recursos. La investigación actual sobre el genoma humano. Repercusiones sociales y valoraciones éticas de la manipulación genética». También los criterios de evaluación prevén el tratamiento de estos aspectos: «Analizar algunas implicaciones y limitaciones de la manipulación genética en vegetales, animales y en el ser humano, y sus implicaciones éticas, valorando el interés de la investigación del genoma humano en la prevención de enfermedades hereditarias y entendiendo que el trabajo científico está, como cualquier actividad, sometido a presiones sociales y económicas». Se trata, en definitiva, de un programa mucho más abierto a las actividades interdisciplinares que el filosófico.

- Categorías de enfermedades genéticas (cromosómicas, monogénicas, multifactoriales).
- Diagnóstico pre/postnatal de las enfermedades genéticas. Consejo genético.
- Las terapias génicas disponibles. Intervenciones en línea celular somática o germinal.

- HISTORIA:
- La plasmación política de los prejuicios sociales, raciales o genéticos.
 - Los programas y leyes de esterilización masiva en Estados Unidos.
 - La política de depuración racial bajo el régimen nacionalsocialista de Hitler.
 - Importancia de los movimientos eugenésicos en Europa y Norteamérica.
 - Fundamentos ideológicos y sociales de los recientes movimientos racistas y xenófobos.

- FILOSOFÍA:
- Manipulaciones ideológicas de los conocimientos científicos: doctrinas eugenésicas.
 - Interacciones entre ciencia, tecnología y sociedad. El caso de las biotecnologías.
 - Las nuevas tecnologías al servicio del poder político: Energía nuclear y biotecnologías.
 - Importancia para la especie humana de la diversidad genética, racial y cultural.
 - Protección de la información genética personal frente a los intereses de empresarios, aseguradoras e instituciones sociales, públicas o privadas.
 - Propuestas para un control social responsable de las aplicaciones tecnológicas.

- ÉTICA:
- Innovaciones tecnológicas y respeto a los derechos humanos.
 - Investigación científica, tecnología y valores subyacentes.
 - Las carencias éticas de los movimientos eugenésicos y racistas.
 - Manipulaciones ilícitas de la naturaleza humana. El caso de la ingeniería genética.
 - Problemas éticos planteados por el diagnóstico y el consejo genético.

Más que unas conclusiones representativas y un modelo generalizable, tanto el sondeo como las propuestas pretenden ser una invitación al diseño de estrategias educativas eficaces para interesar e informar al alumno sobre problemas actuales de cierta complejidad, de repercusiones sociales eventualmente importantes. Creo que una educación interdisciplinar bien coordinada es la mejor vía para hacer posible un control social razonable y responsable del desarrollo científico-tecnológico en este campo⁶². Fundaciones e instituciones científicas de prestigio han considerado, además, que es el medio más adecuado para evitar posicionamientos radicales y fanáticos en contra (o irresponsablemente a favor) de las nuevas biotecnologías. El laboratorio de biología molecular *Cold Spring Harbor*, en Long Island (Nueva York) ha puesto en marcha un «centro para aprendizaje sobre el ADN», cuyo objetivo es dar a conocer a estudiantes de todos los niveles educativos las posibilidades abiertas con las técnicas de ingeniería genética, sus aplicaciones inmediatas y los problemas éticos, sociales y legales asociados a las mismas. Un equipo multidisciplinar compuesto por científicos, pedagogos y otros profesionales difunde materiales educativos, se desplaza a los centros educativos que lo soliciten para realizar *in situ* algunos experimentos sencillos con ADN recombinante y organiza charlas o coloquios donde se presentan los últimos avances en biología molecular y se tratan las cuestiones mencionadas⁶³. Italia y Rusia han puesto en marcha centros y experiencias educativas similares, asesorados por D. Micklos, director del «DNA Learning Center».

Esta vía de comunicación directa entre expertos y estudiantes evita las distorsiones más frecuentes (sensacionalismo, alarmismo e inexactitud) que observamos en la prensa divulgativa. Aprovechando las

⁶² No se van a resolver de la noche a la mañana los complejos problemas que plantea la revolución genética. Pero para educar habrá que empezar por familiarizar a los profesores con temas que pueden resultarles muy extraños. Será preciso que biólogos, médicos, genetistas y otros profesionales coordinen su labor. (Cf. D. COHEN, [cit. en nota 32], p. 213).

⁶³ Cf. COLD SPRING HARBOR LABORATORY, *Annual Report 1991*. CSHL Press, 1992: 309-326.

enormes posibilidades de los entornos multimedia, algunos equipos de profesionales han elaborado materiales educativos interactivos, fundamentalmente en inglés, disponibles para cualquier centro educativo. La producción y difusión de materiales educativos similares en nuestro país puede ser otra vía eficaz de alcanzar los objetivos propuestos. Constituye, al mismo tiempo, un excelente cauce para interesar a estudiantes de todos los niveles en este ámbito de problemas y proporcionar criterios suficientes para una toma de posición personal crítica y responsable al respecto.

Miguel Moreno
Granada, junio 1994



Resumen:

El estudio interdisciplinar que el título anuncia es desarrollado sobre la base de una detallada exposición del Proyecto Genoma Humano, desde su origen y motivación en los progresos científicos y tecnológicos de la genética molecular, que hicieron posible el proyecto y le marcaron sus objetivos iniciales, hasta la descripción de las etapas recorridas en el momento actual. Esta información ocupa aproximadamente la primera mitad de la tesis. En la segunda parte, el autor efectúa un trabajo de síntesis de la reciente literatura social y experimental sobre las repercusiones de la realización del Proyecto Genoma Humano en la sociedad. Su análisis abarca un amplio elenco de problemas morales, socio-políticos y jurídicos, como la posición de la ciencia actual ante las ideas eugenésicas, el uso de la información genética, el riesgo de que un reduccionismo genetista lleve a desatender factores sociales de gran importancia clínica, o la legislación sobre la patentabilidad de material genético humano, entre otros problemas. El autor aborda finalmente la cuestión epistemológica de fondo: si el avance del proyecto no ha llevado a poner en tela de juicio precisamente sus presupuestos básicos, incluso el propio paradigma de investigación biomédica que lo sustentaba. En este sentido, crece entre los científicos la conciencia de lo que la cartografía genética tendrá siempre de insuficiente, dado el papel decisivo que para la determinación del fenotipo y para la etiología de la mayoría de las enfermedades se reconoce a la regulación epigenética, cuya lógica de funcionamiento se habría empezado a estudiar en los últimos años.

Summary:

The interdisciplinary study that the title announces is developed on the base of a detailed exposition of the Human Genome Project, since its origins and motivation in scientific and technological progresses of the molecular genetics, that made the project possible and marked their initial objectives, until the description of the stages crossed at the current moment. This information approximately occupies the first part of the thesis. The author carries out a work of synthesis of recent social and experimental literature on the repercussions of the accomplishment of the Human Genome Project in the society, analyzing diverse moral, social, political and legal problems like the position of present science before eugenic ideas, the use of genetic information, the risk of genetic reductionism taking to neglect social factors of great clinical importance, or the legislation related to patentability of human genetic material.

Finally, the author approaches the basic epistemological issue, that is, if the project's advance has not lead to question some of its basic objectives, even biomedical research own paradigm that sustained it. In this sense, the conscience of what the genetic cartography will always be insufficient, grows among scientists. This fact is due to the decisive role that for the phenotype determination and for the etiology of most diseases recognize to epigenetic regulation, the logic whose operation has started to be studied last years.