

## ORGANIZACIÓN Y PASTORAL DE LA SALUD

4

Hermanos de San Juan de Dios Barcelona

Año 41. Segunda época. Octubre - Noviembre - Diciembre 1989 Número 214. Volumen XXI

#### CONSEJO DE REDACCIÓN

Director

Miguel Martín

#### Redactores

Joaquín Plaza Pilar Torres Mariano Galve Francisco Sola

#### Administración

Benjamín Pamplona

Secretaria de Dirección Lourdes Coll

#### CONSEJO ASESOR

Francisco Abel Felipe Aláez Ramiro José Alloza Miguel A. Asenjo Ángel Calvo Jesús Conde Rudesindo Delgado Francisco de Llanos Joaquín Erra Rafael Herrera Fernando Jordán Pilar Malla Antonio Marset Amat Palou Inmaculada Roig M.ª Dolores Vázquez

#### DIRECCIÓN

Curia Provincial Hermanos de San Juan de Dios Carretera Esplugas s/n Teléfono 203 40 00 08034 Barcelona

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido. Ref. SVR n.º 401.

ISSN 0211-8268 Depósito Legal: B. 2998-61 EGS - Rosario, 2 - Barcelona

## Sumario

#### **EDITORIAL**

Ingeniería genética al servicio de la persona 247

#### I ASPECTOS CIENTÍFICOS

- I-1 Ingeniería genética y bioética 250 Francesc Abel, S.J.
- I-2 Biología molecular y transferencia del ADN 255 Carlos Alonso Bedate
- I-3 El tratamiento de las enfermedades genéticas 271 W. French Anderson
- 1-4 El proyecto «Genoma Humano» 279 Juan R. Lacadena
- I-5 Construcción del mapa genético humano y su secuenciación 283 Victor A. McKusick, M.D.

#### II REFLEXIÓN DESDE LAS CIENCIAS POSITIVAS

- II-1 Posibilidades actuales de manipulación genética humana: ciencia, creencia, ética y moral 287 Juan Ramón Lacadema
- II-2 La terapia de genes humanos: ¿Por qué señalar unos límites? 298 W. French Anderson
- II-3 Implicaciones entre ciencia y creencias desde las ciencias positivas 303 Julián Rubio Cardiel

#### III ASPECTOS ÉTICO-MORALES

- III-1 Ingeniería genética: posibilidades técnicas y problemas éticos 310 Eduardo López Azpitarte
- III-2 El nuevo «homo habilis» Javier Gafo
- III-3 Biotécnica y dignidad humana 320 Frank Böckle
- III-4 Problemática ética de la ingeniería genética 325 Manuel Cuyás, S.J.

#### IV DOCUMENTACIÓN

- IV-1 Tres cartas históricas 333
- IV-2 Consejo de Europa y Parlamento Europeo 335
- IV-3 Declaraciones de Asociaciones Profesionales 339
- IV-4 Alocuciones de Juan Pablo II sobre Ingeniería Genética 343
  - V Bibliografía 345

## LABOR HOSPITALARIA y el INSTITUTO BORJA DE BIOÉTICA

agradecen a los autores y a las publicaciones respectivas el permiso concedido para la publicación de los siguientes artículos:

- Precedentes de la Ingeniería Genética, Carlos Alonso Bedate; CUADERNOS CDTI, Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial, Ministerio de Industria y Energía, Octubre 1982: 23-51.
- El Tratamiento de las Enfermedades Genéticas, W. French Anderson; MUNDO CIENTÍ-FICO 1986; 6:620-630.
- El Proyecto «Genoma Humano», Juan Ramón Lacadena; RAZÓN Y FE, 1989; 219:43-55.
- Construcción del Mapa Genético Humano y su Secuenciación, Victor A. McKusick; THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 1989; 320:910-915.
- Posibilidades Actuales de Manipulación Genética Humana: Ciencia, Creencia, Ética y Moral, Juan Ramón Lacadena; MANIPULACIÓN GENÉTICA Y MORAL CRISTIANA. Madrid: Fundación Universitaria S. Pablo CEU, Colección Temas, n.º 4, 1988: 11-53.
- La Terapia de Genes Humanos: ¿Por qué señalar unos límites?, W. French Anderson; JOURNAL OF MEDICINE AND PHILOSOPHY, 1989; 14:681-693.
- Ingeniería Genética: Posibilidades Técnicas y Problemas Éticos, Eduardo López Azpitarte; PROYECCIÓN, 1988; 35:127-140.
- El nuevo homo habilis, Javier Gafo; FUNDAMENTACIÓN DE LA BIOÉTICA Y MANI-PULACIÓN GENÉTICA, Madrid: Universidad Pontificia de Comillas, Colección Dilemas Éticos de la Medicina Actual, n.º 2, 1988: 217-228.

de

hu

(A

(L

de

- Biotécnica y Dignidad Humana, Frank Böckle; QUADERNS D'ORIENTACIÓ FAMILIAR, 1987, (107):7-21.
- Problemática Ética de la Ingeniería Genética, Manuel Cuyás; RASEGNA DI TEOLOGIA, 1987; 28:471-497.
- Implicaciones entre Ciencia y Creencias desde las Ciencias Positivas, Julián Rubio Cardiel; CIENCIA-CREENCIAS. Salamanca: Universidad Pontificia, 1982: 15-47.

# EDITORIAL INGENIERÍA GENÉTICA AL SERVICIO DE LA PERSONA

LABOR HOSPITALARIA y el INSTITUTO BORJA DE BIOÉTICA han unido medios y esfuerzos para ofrecer a nuestros lectores un número monográfico que abordara de manera asequible, como divulgación universitaria, la problemática de la ingeniería genética en sus aspectos de biología molecular, aplicaciones en la terapéutica médica, y normativas o regulaciones jurídicas que tratan de evitar posibles utilizaciones indebidas o abusos del poder que representa esta tecnología.

El término de *ingeniería genética* ha sido preferido al de manipulación genética por las connotaciones peyorativas que, a veces, se le da al término de manipulación. Cuando hablamos de la *terapéutica*, el calificativo *genética* es sustituido con frecuencia por el término *génica* para subrayar que el objetivo de la misma son precisamente las unidades informativas del ADN (ácido desoxirribonucleico) que constituyen los cromosomas.

Como se puede fácilmente comprender, el sujeto es lo bastante amplio como para obviar todo cuanto se refiere a la reproducción asistida (fecundación artificial) que algunos, creemos abusivamente, incluyen como ingeniería genética. Nosotros lo tratamos en su sentido más estricto, es decir: la tecnología que posibilita la formación extracelular *in vitro* de nuevas combinaciones de secuencias de ADN y su posterior incorporación en organismos huésped mediante la unión de moléculas de ácidos nucleicos a sistemas específicos utilizados como vectores de transferencia (virus o plásmidos).

Hemos deseado primar lo que consideramos de interés para nuestros lectores, es decir, la reflexión moral, y por ello, después de los artículos informativos de biología molecular (ALONSO) y su aplicación en la terapéutica de enfermedades genéticas (FRENCH ANDERSON) pasamos a las consideraciones que sobre la ingeniería genética nos hacen los científicos (LACADENA, ANDERSON) dando paso a diferentes artículos que acentúan aspectos específicos de esta tecnología (BÖCKLE, CUYÀS, GAFO, LÓPEZ AZPITARTE) pues lo que pretendemos es nada más ni nada menos que «formular normas capaces de tutelar la dignidad de todo hombre en este mundo, de contenido y límites apenas conocido promoviendo, de acuerdo con ellas, la plena realización de toda persona integralmente considerada, en su singularidad y en sus relaciones con las otras de su misma generación y de las futuras, salvaguardando la justicia en el disfrute de derechos entre ellas» (Cuyàs). La reflexión

sobre el diálogo entre ciencia y creencia desde las ciencias positivas (RUBIO) ayuda al científico y al moralista a encontrar caminos de mutuo enriquecimiento.

Los temores desencadenados por la ingeniería genética, los nuevos poderes que representa la posibilidad de una medicina predictiva, si se secuencia totalmente el genoma, y los riesgos que esto supone para la dignidad humana quedan patentes en las explicaciones sobre el *Proyecto Genoma* (LACADENA, MCKUSICK) y en la documentación que acompaña a los artículos, en la parte final del número monográfico. No tenemos todavía un marco jurídico apropiado para tratar los problemas planteados por los posibles abusos de la ingeniería genética en el ámbito de la aplicación médica. Es por ello que cumplen una función ética y normativa las recomendaciones del Consejo de Europa, del Parlamento Europeo, y otras instituciones como la Asociación Médica Mundial, los Consejos de Investigación Médica o las Asociaciones de Genética. Para algunos, estas normativas son estrictamente éticas en su formulación y orientadas a que se traduzcan en legislación. De momento, nos movemos en un lenguaje ético-jurídico suficiente para permitir la investigación y evitar los abusos... si se cumplen las directrices.

La voz de Juan Pablo II se hace oír en dos discursos, llenos de comprensión y con mentalidad abierta a cuanto ayude a desarrollar a la persona según el designio de Dios. Los problemas, en la práctica, se dan cuando para determinadas investigaciones algunos pretenden equiparar la utilización de embriones humanos con embriones de otros mamíferos. En este punto, algunos pensadores ya han hecho oír su voz sobre aquello que sería un atentado cierto a la dignidad de la persona humana y aquellos momentos del desarrollo embriológico (antes de la implantación uterina) donde parece, por lo menos, que hay todavía puntos que merecen mayor profundización.

Sea cual fuere la posición que se tenga respecto al estatuto del embrión humano pre-implantatorio, lo cierto es que en el terreno de la recombinación de ADN aplicada a la terapéutica génica humana, hay todavía un largo camino por recorrer en la experimentación animal y en los laboratorios de hematología molecular y de biología molecular antes que pensar en intentos de transformación del genoma humano sin intencionalidad terapéutica.

La posición de la Iglesia respecto a la terapéutica génica humana es abierta. Los comités de revisión americanos muestran un rigor, científicamente encomiable y un proceder administrativo gravoso y paralizante. Las organizaciones de protección al consumidor (paciente) parece que han perdido su papel de razonables moderadores en el análisis de beneficios y riesgos para los intereses de los pacientes.

Un artículo introductorio (ABEL) trata de situar al lector ofreciendo un amplio resumen de lo que es y lo que sucede con la ingeniería genética. El número concluye con una bibliografía, que no pretende ser exhaustiva.

LABOR HOSPITALARIA

#### LABOR HOSPITALARIA

HERMANOS DE SAN JUAN DE DIOS Carretera de Esplugues, s/n. Tel. 203 40 00. 08034 BARCELONA.

Barcelona, 4 de Enero de 1990

#### Apreciados amigos:

Tenemos el gusto de poner en vuestras manos el presente número de **LABOR HOSPITALARIA** dedicado todo él, de forma monográf<u>i</u> ca, a abordar en sus diversas vertientes lo que hoy configura el mu<u>n</u> do de la Ingeniería Genética.

Trabajo nos ha llevado el confeccionar el mismo. En mu tua colaboración con el INSTITUTO BORJA DE BIOETICA de St. Cugat del Vallés, hemos procedido a la elaboración de un sumario suficientemen te amplio; a la selección de artículos ya redactados y la correspondiente solicitud de publicación a las revistas que poseían los derechos de los mismos; al encargo de aquellos otros que juzgábamos nece sarios...

Todo ello ha dilatado el plazo que inicialmente nos ha biamos fijado con el fin de llegar hasta vosotros a finales del año recientemente finalizado. Confiamos en que sabréis valorar y perdonar la demora.

En todo momento hemos procurado situarnos en un nivel expositivo no excesivamente elevado que pudiera hacer comprensible - el contenido del mensaje. Creo que en gran medida lo hemos logrado - aun cuando somos conscientes que determinadas páginas pueden encerrar todavía cierta dificultad. Un problema tan complejo como el que tratamos no siempre resulta fácil desmenuzarlo en su totalidad.

Sinceramente, tanto LABOR HOSPITALARIA como el INSTI-TUTO BORJA DE BIOETICA nos sentimos satisfechos de lo que hemos con seguido. Y con esa satisfacción lo dejamos en vuestras manos.

Cordialmente

Hno Miguel Martin Rodrigo

Director .-

# Aspectos científicos



# NGENIERÍA GENÉTICA Y BIOÉTICA

Francesc Abel, S.J.

Director del Instituto Borja de Bioética, Sant Cugat del Vallès

Aun a riesgo de que el lector encuentre algunas repeticiones a lo largo de los artículos seleccionados, creemos que tiene interés esta presentación en la que se repasan algunos conceptos que se encontrarán más ampliamente desarrollados en este número de LABOR HOSPITALARIA. Una primera visión panorámica ayudará a situarse.

#### CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE INGENIERÍA GENÉTICA

A principios de los años 70 se descubren las llamadas enzimas de restricción. A partir de este momento la genética entra en una nueva etapa de su desarrollo histórico de modo que podemos llamar a las posibilidades abiertas con este descubrimiento el inicio de la Nueva Genética. Las enzimas de restricción posibilitan romper el ADN en el punto donde se produce una determinada secuencia de nucleótidos. Las roturas se encuentran en forma escalonada en las dos fibras del ADN. Una vez cortada una fibra de ADN tiene extremos enlazables; los extremos libres están listos para empalmar con otro fragmento que haya sido cortado por la misma enzima de restricción. Una vez los extremos están soldados y llenos los huecos que quedaban, la fibra de ADN recombinante será reproducida cuando el ADN se replique.

Lo esencial de la ingeniería genética es la posibilidad de formación extracelular in vitro de nuevas combinaciones de secuencias de ADN bases estructurales de la transmisión hereditaria. constituyente de los cromosomas y su posterior incorporación en organismos huésped mediante la unión de moléculas de ácidos nucleicos a sistemas específicos utilizados como vectores de transferencia (virus o plásmidos).

La siguiente descripción a) de los estudios de ADN recombinante, b) del clonaje de genes y c) de la fusión celular ha sido literalmente traducida y transcrita de la publicación Splicing genes, President's Commission for the Ethical Problems in Medicine and Biomedical Research, U.S. Government Printing Office, Washington DC,

a) Los estudios de ADN recombinante han sido llevados a cabo principalmente en cepas de laboratorio de la bacteria Escherichia coli, que está normalmente presente en el intestino humano. Esta bacteria posee sólo un pequeño cromosoma pero puede contener también varios plásmidos en forma de anillo. Los plásmidos resultan ser útiles vehículos o vectores a través de los cuales un gen extraño puede ser introducido en una bacteria. Un

plásmido puede abrirse de par en par con enzimas de restricción. y el ADN de otro organismo (por ejemplo, el gen para la insulina humana) puede entonces ser incorporado al plásmido. Tras haberse dispuesto en forma de círculo, el plásmido híbrido puede entonces volver a ser transferido a la bacteria, que llevará a cabo las instrucciones del ADN insertado (en este caso producir insulina humana) como si se tratara del propio ADN de la célula. Es más, dado que los plásmidos contienen genes para su propia replicación independientemente de la replicación del ADN bacteriano, habrá muchas copias del plásmido híbrido presentes en cada célula de Escherichia coli. El resultado final es un cultivo de E. coli que contiene muchas copias del gen de la insulina original y es capaz de producir grandes cantidades de insulina.

ba

les

el co pia

b) El proceso de aislar o seleccionar un determinado genes comúnmente llamado clonning a gene (clonaje de genes). Un clon es un grupo cuyos miembros son todos idénticos. Teóricamente esta tecnología permite clonar a cualquier gen de cualquier especie, pero hay que tomar al menos dos medidas importantes para poder hacer uso de esta tecnología. Primero, es bastante fácil partir el ADN de organismos superiores e insertar fragmentos al azar en plásmidos —un experimento improvisado, el así llamado shotgun experiment- pero en cambio es mucho más difícil identificar los genes de estos fragmentos clonados al azar o seleccionar sólo aquellas moléculas recombinantes que contienen un gen específico. Debido a que los científicos no comprenden aún del todo qué es lo que controla la regulación del gen, la expresión inductora de los genes insertados ha constituido un segundo gran obstáculo. Recientemente, los científicos han logrado obtener un gen recombinante para funcionar en animales pluricelulares y, con el descubrimiento de lo que se llaman elementos transponibles, han logrado incluso corregir un defecto en algunos genes de las moscas de la fruta1. Esta evolución sirve para recordarnos que muchas barreras técnicas que cobran mucha importancia son rápidamente superadas. Y naturalmente, los nuevos conocimientos a su vez nos revelan otras dificultades técnicas imprevistas que habrá que superar.

c) Fusión celular. El cortar cadenas de ADN no es la única forma en que los científicos pueden transmitir material genético de una célula a otra. La fusión celular, que supone romper membranas celulares y mezclar dos tipos diferentes de células, puede ser considerada también como una forma de ingeniería genética aunque no suponga una manipulación directa de segmentos de ADN. Ésta está siendo explorada intensamente por científicos de la biomedicina que intentan situar la ubicación específica de los genes humanos en los cromosomas y aprender más sobre desarrollo y diferenciación celulares. Estos adelantos deberían en última instancia conducir a una mejor comprensión, diagnóstico y tratamiento de varias enfermedades y cánceres.

Por ejemplo, los investigadores ahora pueden producir lo que se llama anticuerpos monoclonales (monoclonal antibodies). Los anticuerpos son sustancias producidas por el cuerpo para combatir sustancias extrañas tales como invasores microbianos. A diferencia de otros métodos de producción, las técnicas de fusión celular han proporcionado anticuerpos especialmente puros contra un invasor en particular (o antígeno). Se llaman monoclonales porque están producidos por un clon de células que desciende de un origen único. Primero, los científicos estimulan a un ratón para producir anticuerpos inyectándole una proteína. Los glóbulos blancos que contienen un anticuerpo destinado a combatir la enfermedad (es así como el sistema inmunológico del ratón llama a las proteínas inyectadas) son entonces químicamente fusionados con células malignas a través de un proceso que incluye el disolver y regenerar las membranas externas de las células. Esta combinación —llamada un hibridoma— hereda la capacidad propia de las células del cáncer de proliferar rápida e indefinidamente y la capacidad de las células de la sangre de producir el anticuerpo. Los científicos pueden así generar un enorme clon de células que pueden a su vez proporcionar una gran cantidad del anticuerpo

La fusión celular no está limitada a la creación de hibridomas. La decisión del Tribunal Supremo de 1980 que aprobaba el patentar *nuevas formas de vida* no concernía a las técnicas del ADN recombinante sino más bien a la inserción dentro de las bacterias de cuatro plásmidos que aparecen de forma natural, capaces de degradar cuatro componentes del petróleo<sup>2</sup>. El Tribunal sostenía que el microorganismo resultante era patentable porque era nuevo (ya que las bacterias en la naturaleza no incorporan los cuatro plásmidos a la vez) y útil (ya que las bacterias diseñadas por la ingeniería genética podrían degradar los restos de petróleo más rápida y eficazmente).

Carlos Alonso Bedate explica en su artículo la transferencia de ADN a bacterias, a células de organismos superiores y la transferencia de ADN por fusión celular (hibridomas).

#### TERAPÉUTICA GÉNICA HUMANA

ción.

ha-

uede

caho

nsu-

a. Es

a re-

acte-

cada

o de

ginal

en es

clon

spe-

para

artir

azar

hot-

ntifi-

onar

n es-

todo

duc-

obs-

gen

on e

han

rápi-

ntos

que

nica

etico

em-

rede

ntos

icos

a de

de-

n en

tico

que

Los

La terapéutica génica humana, es decir, la curación de defectos congénitos debidos a causas genéticas por medio de acciones directas sobre los genes, es de reciente actualidad. Estas técnicas han despertado gran interés y obligan a plantearnos problemas éticos de primera magnitud y que son objeto de nuestro estudio. No son preguntas sin sentido las que hacen referencia a las posibilidades de que en lugar de corregir un defecto, introduzcamos modificaciones con efectos peores a los existentes y, además, transmisibles a otra generación. Las posibilidades de perfeccionamiento de algunas características individuales o raciales y el potencial que supone para un gobierno la puesta en marcha de programas eugenésicos preocupan a todos los que se acercan a este tema. El llamado factor Frankestein, nombrado en múltiples ocasiones en la literatura científica y popular, revela una profunda preocupación que incrementa la ansiedad de ver cómo un gran poder sobre el futuro de la humanidad se puede concentrar en manos de unos pocos. Erwin Chargaff manifestó: «Se puede interrumpir la división del átomo, se pueden interrumpir los viajes a la Luna y la utilización de aerosoles... pero no puede hacerse marcha atrás cuando se ha creado una nueva forma de vida». Diversos grupos y comités multidisciplinares de iniciativa privada o gubernamental han abordado los problemas éticos y sociales que conllevan estas posibilidades de corrección del patrimonio hereditario mediante la adición, supresión o reemplazo de un gen, que es el medio utilizado en la llamada terapéutica genética.

Esta terapéutica puede consistir en la introducción en el torrente circulatorio de un vector (semejante a un virus) con un gen apropiado, que tiene una especificidad de tejido. Es decir, el vector es capaz de conducir el gen a un tejido o célula determinada. El tejido huésped queda transformado pero no el individuo. Esta terapéutica génica recibe el nombre de *somática*. Si introducimos la modificación en embriones tempranos, entonces hablamos de terapéutica génica germinal, que tiene como objetivo conseguir que se transmita a la herencia el gen y la función introducida.

Hablamos de cirugía genética cuando además de reemplazar el gen se suprime uno defectuoso.

Estas tecnologías, que en alguna medida comienzan a ser factibles en la actualidad, implican cuatro pasos distintos: clonaje del gen normal, introducción del gen clonado en células diana de modo que queden fijados por medio de un vector, regulación del producto génico y, finalmente, asegurarse de que no se produce daño a las células huésped del paciente.

Las enfermedades más fáciles de poder ser corregidas gracias a estas tecnologías son los defectos genéticos bien conocidos y controlados por un único gen, como la beta-thalassemia; la enfermedad de Lesh-Nyhan, caracterizada por la ausencia de hipoxantina-guanina-fosforibosil transferasa (HPRT); inmunodeficiencias debidas a la ausencia de purine-nucleósido fosforilasa (PNP) y de adenosin-deaminasa (ADA). Estas tres enfermedades son muy raras con sólo 200 casos al año en Estados Unidos de la enfermedad de Lesh-Nyhan. La deficiencia ADA sólo se ha dado en 50 casos en todo el mundo y la de PNP en 9 casos.

Parece, a primera vista, que teóricamente ha de resultar más fácil la corrección de defectos genéticos monogénicos que afectan a un solo tipo de células (talasemias, anemias falciformes) que otros trastornos también monogénicos que afectan a todas las células del organismo (distrofia muscular, fibrosis quística). Los investigadores que trabajan en estos campos de la genética han dudado en estos últimos años en la selección de los procesos a corregir, encontrándose siempre con dificultades que parecen insalvables. Veamos, por ejemplo, las que hay que superar para transferir genes de globina extraños para curar la talasemia (consecuencia de una producción deficiente de cadenas alfa o beta globina):

- Hay que transferir el gen de globina a las células tronculares o precursoras de los glóbulos rojos. Éstas constituyen sólo una pequeña proporción de la población celular de la médula ósea y en un momento concreto pueden encontrarse en una fase inadecuada para la diferenciación.
- Hay que proveer un mecanismo que permita ventajas proliferativas a las células tronculares transformadas.
- 3. Hay que asegurar que los genes de globina transferidos se expresen sólo en los eritroblastos y queden estrechamente regulados para evitar desequilibrios en las cadenas productoras de alfa y beta globina. A algunos les parece que los riesgos que esto supone imposibilitan intentar curar estas hemoglobinopatías en el momento actual de nuestros conocimientos.

Un intento de aplicación de terapéutica génica en seres humanos conmovió a la opinión pública cuando el 8 de octubre de 1980 los Drs. Martin J. Clines y Winston Saler, director médico y adjunto respectivamente del equipo de Biología Molecular de la Universidad de California, Los Angeles, trataron a dos mujeres, una de Nápoles y la otra de Israel, aquejadas de talasemia. Clines tomó de las dos pacientes células de la médula ósea, incubó estas células con genes capaces de elaborar la hemoglobina normal y, por fin, reinyectó las células en la médula ósea de las enfermas.

El resultado fallido fue acompañado de severas sanciones ya que el Dr. Clines no había conseguido el aprobado para realizar esta intervención en Estados Unidos por considerar el Comité de Protección de Sujetos Humanos de Experimentación y el Comité de Seguridad para el uso de DNA recombinante de la Universidad de California, que tal experimento era prematuro y que no había suficiente base experimental para pasar de la experimentación animal a la humana. El hecho de que el Comité tardara casi 15 meses en llegar a un acuerdo no fue debido a negligencia sino a una seria evaluación del proyecto. La Universidad y el Instituto Nacional de Salud le retiraron los fondos de ayuda para la investigación. Algunos consideraron muy severo el castigo pero se quiso sentar un precedente sobre otros proyectos y protocolos que aguar-

daban turno para ser aprobados por el Subcomité *ad Hoc* de los N.I.H. No se perdonó lo que fue considerado falta de buen juicio, por parte del Dr. Clines.

Ha sido el intento de tratar el cáncer y en concreto el melanoma mediante inmunoterapia lo que ha abierto recientemente las puertas a la terapia génica humana. Veamos cómo ha sucedido esto.

Después de 15 revisiones a cargo de distintos comités y superar un pleito, los Drs. W. French Anderson (National Heart, Lung and Blood Institute, NIH); Steven A. Rosenberg y Michael Blaese (ambos del National Cancer Institute, NIH) obtuvieron el visto bueno del Director de los «National Institutes of Health», James B. Wyngaarden y del delegado de «Food and Drug Administration» Frank E. Young para reinyectar, a diez pacientes afectos de melanoma, linfocitos —previamente extraídos de células tumorales de los pacientes— tratados en cultivo para incrementar su acción antitumoral y genéticamente modificados de modo que pudieran trazarse.

Una vez extraídos los linfocitos de células tumorales de los pacientes, se mantuvieron en cultivo unas semanas estimulándolos con interleukina-2 (hormona natural del sistema inmunitario) para hacerlos especialmente agresivos en su acción antitumoral. Para conocer con exactitud el comportamiento, vida media y mecanismos de acción de estos linfocitos T activados y en esto consistía el experimento —no en la curación del cáncer— se introdujo en el material genético de estas células un gen resistente a la neomicina como marcador (el vector que se utilizó para transferir el gen fue el virus Moloney de la leucemia del ratón).

A finales de octubre de 1989 se habían «tratado» cinco pacientes y uno de ellos una mujer de 26 años con un melanoma extensamente diseminado fue particularmente estudiada. A los 19 días de la inyección se encontraron linfocitos antitumorales marcados, en sangre periférica y en las diversas biopsias realizadas en tejido tumoral. Esto abre la puerta a la posibilidad de introducir otros genes en los linfocitos con el fin de incrementar su poder antitumoral.

Un rótulo en la puerta del despacho del Dr. Anderson resumía elocuentemente la importancia de este evento «Un pequeño paso para el gen y un salto gigantesco para la genética».

La noticia fue ampliamente difundida en revistas científicas y en la prensa diaria. La Vanguardia hizo un reportaje firmado por A. S. muy pedagógico y técnicamente impecable (La Vanguardia 4 junio 1989, C-15).

Como dice el mismo French Anderson, cuyo artículo sobre tratamiento de enfermedades genéticas publicamos en este número, el tiempo de la terapia génica de células somáticas ha llegado aún cuando dar el primer paso nos llena de inquietud.

No existen, por el momento, intentos de terapéutica génica de células germinales en los seres humanos.

#### PATENTES DE MATERIAL BIOLÓGICO

El 16 de junio de 1980 es una fecha importante en el largo proceso de relaciones entre descubrimientos y manipulaciones genéticas y el mundo de la industria y de los negocios. Después de ocho años de esfuerzos los abogados de la compañía General Electric de los Estados Unidos conseguían que se reconociera el derecho de patentar material biológico y en concreto, el descubrimiento del Dr. Ananda Chakrabarty que consiguió una nueva cepa de bacterias, tipo Pseudomonas, resultado de la hibridación de distintas cepas. Esta Pseudomona híbrida tenía la particularidad de digerir diversos componentes del petróleo crudo al combinar diferentes capacidades de cada una de las cepas originarias. Así, se creaba un nuevo método para eliminar el petróleo derramado. Se consideró que la diferencia entre compuestos químicos y microorganismos vivos no tenía relevancia legal para que éstos no pudieran patentarse al igual que los primeros. Las condiciones para patentar un nuevo producto se daban en el descubrimiento

del Dr. Chakrabarty. En efecto la nueva cepa era nueva y útil y, además, inventada o creada de nuevo. Con esta decisión se abría la puerta para que plásmidos DNA recombinantes fueran patentados. La patente n.º 4237224, del 2 de diciembre de 1980, cubre los derechos de «Process for Producing Biologically Functional Molecular Chimeras», acreditando como inventores a Stanley Cohen, de la Universidad de Stanford, y a Herbert Boyer de la Universidad de California, San Francisco. Los beneficios de la patente se aplicaron a la Universidad de Stanford que los comparte con la Universidad de San Francisco por un acuerdo específico.

Comenzaron a proliferar compañías comerciales en California y en la franja Boston-Nueva York-Washington. Algunas de ellas (Genentech Inc.; Cetus Corp.; Biogen S.A.; Genex Corp., etc.) han atraído la atención tanto de la industria como de la Universidad.

co

tu

au

ma

me

de

va

cia

me

de

va

DO

pe

tiv

tic

de

me

na

el

ma

só

mı

co

de

pa

op

Con la mentalidad de las ganancias y las posibilidades de que los beneficios redunden en la Universidad, con o sin beneficio de los investigadores, las relaciones entre el mundo de la ciencia y el tecnológico industrial han cambiado. Han surgido encarnizadas oposiciones entre investigadores; pleitos entre Universidades e Industrias; condiciones de secreto en los trabajos científicos atentándose así a la clásica libre comunicación científica y, finalmente, la dirección de la investigación puede quedar tan mediatizada por intereses comerciales que oriente la investigación al servicio del beneficio económico y no del bien público. Éste sería el caso de tener que renunciar a la producción de vacunas para mantener un mercado mejor a base de fármacos paliativos.

Para evitar el deterioro de valores académicos se reunieron en Pajaro Dunes (California), en marzo de 1980, cinco presidentes de Universidades y once de corporaciones industriales para estudiar las ramificaciones que se derivan del nuevo interés de la Academia en colaborar con la Industria, especialmente en el campo de la biotecnología. Se reconoció el peligro de perder valores académicos tradicionales que han de preservarse manteniendo, al mismo tiempo, relaciones sólidas entre industria y universidad.

Aunque la fusión celular explicada al principio de este apartado no concierne directamente a las técnicas del ADN recombinante está estrechamente relacionada con las mismas por la sentencia que permitió patentar nuevas formas de vida. Hoy tenemos a la vista la posibilidad de almacenar ADN humano y la secuenciación del genoma humano, cuya patente podría autorizarse.

Los conocimientos genéticos pueden ser simultáneamente fuente de beneficios y de aplicaciones incompatibles con la dignidad humana. No hay duda, sin embargo, que representan una nueva forma de poder y como tal de posibles abusos.

Estos aspectos quedan más explicitados en los artículos que tocan la dimensión moral de la ingeniería genética (Cuyàs, López Azpitarte, Böckle, Gafo) y en las recomendaciones del Parlamento Europeo y del Comité Ad Hoc de la Sociedad Americana de Genética Humana sobre «Banking» y análisis de ADN.

#### EL PROYECTO GENOMA

Descrito magistralmente en este número por los Profesores Juan R. Lacadena y Victor A. Kusick, sería suficiente referir al lector a los respectivos artículos, pero para dar la visión panorámica que nos hemos propuesto nos permitimos adelantar un breve resumen utilizando fragmentos del texto de Sharon Begley publicados en el New York Times y reproducidos en castellano por El País del 9 de septiembre de 1987:

Los genes están distribuidos a lo largo de 23 pares de cromosomas, copias idénticas de los cuales existen en cada una de las células de nuestro cuerpo, ya sea de la piel, de la sangre o de los músculos.

Los 100.000 genes individuales (porciones de la larga cadena de ADN) constituyen el genoma o dote genética. Tres mil millones de sustancias químicas —bases— constituyen nuestra dote genética.

«Si los *cromosomas* son las distintas oraciones gramaticales que contienen nuestro legado genético, y los *genes* son las palabras, las sustancias químicas *bases* que forman los genes son las letras con las que se escribe nuestra herencia.»

il y

bría

ten-

bre

nal

Co-

Jni.

pa-

arte

ico.

for-

de

etc.)

Jni-

que

icio

icia

rni-

ífi-

a y,

ne-

ión

nas

OS.

ron

ara

e la

ım-

res

ad

arbi-

en-

en-

Se

enlad

lue

ó-

ma

res

al

rá-

re-

ley

no

10-

las

0-

ote

Conocer qué lugar del cromosoma ocupa un determinado gen puede ser una gran ayuda para la terapia génica. Si intentamos sustituir un gen defectuoso por otro sano, necesitamos un mapa de genes. Sin embargo, «la determinación precisa de la situación de un gen no explica cómo éste desencadena una enfermedad—ese es el motivo de que los biólogos tengan que secuenciar las bases. El conocimiento de la secuencia y no sólo el mapa puede conducir a tratamientos más simples y más efectivos que la sustitución de los genes».

Durante los últimos cinco años más de una docena de importantes desórdenes mendelianos ya han sido anotados en el mapa, incluyendo la enfermedad de Huntington en el cromosoma 4; la poliposis adenomatosa del colon en el cromosoma 5; la fibrosis quística en el cromosoma 7; el retioblastoma en el cromosoma 13; la enfermedad poliquística del riñón en el cromosoma 16; la neurofibromatosis en el cromosoma 17; una forma de la enfermedad de Alzheimer en el cromosoma 21; y la distrofia muscular de Duchenne en el brazo corto del cromosoma X (McKusick).

Respecto a la secuenciación «los biólogos han secuenciado ya 12 millones de bases, el 1 % del genoma total». La tecnología permite producir secuenciadores automáticos, a base de superordenadores e inteligencia artificial que harían factible la secuenciación de todo el genoma humano en el plazo de 12 años. Esto lo piensa conseguir el bioquímico ganador del premio Nobel, Walter Gilbert, para quien «la secuenciación del genoma es una respuesta esencial al mandamiento de conócete a ti mismo».

#### LOS PROBLEMAS ÉTICOS

Atrás han quedado los días de temor sobre las posibilidades que nuevas formas de vida, a base de virus o bacterias genéticamente modificados, escaparan del laboratorio creando epidemias desastrosas. Gracias a los científicos que alertaron a la comunidad científica y al público en general se establecieron los controles físicos y biológicos necesarios para que el trabajo en los laboratorios tuviera garantías de seguridad suficiente para alejar todo temor.

El problema, sin embargo, subsiste de diferente manera. Nuevas tecnologías aplicadas a la agricultura y a la industria obligan a replantear nuevos problemas desde la perspectiva de una ética ecológica y una ética de los negocios. El poder y los beneficios potenciales de la ingeniería genética ofrecen posibilidades insospechadas hace algunos años para incrementar el potencial nutritivo de cereales y el desarrollo químico, industrial y farmacéutico. El aspecto positivo de estas posibilidades requiere un sentido de justicia y de solidaridad universal para no utilizarlas como elementos de sujeción económica, creando nuevas desigualdades.

En la aplicación de la ingeniería genética para corregir defectos genéticos los moralistas en general han estado menos reticentes que los científicos. A éstos, de hecho, les ha tocado determinar la validez de los controles, la puesta a punto de la tecnología, el cumplimiento de requisitos básicos en la experimentación humana, etc. Los Estados Unidos de América han sido pioneros no sólo en la tecnología sino también en la comprensión de que los problemas planteados por la terapéutica génica sobrepasan, con mucho, las posibilidades y competencias de un grupo de científicos y que era necesaria una información correcta al público y un debate generalizado.

Los National Institutes of Health (N.I.H.) y las Comisiones nombradas por el Congreso y el Presidente de los EE.UU. han realizado una tarea ingente para asegurar los derechos de los pacientes y de los ciudadanos, en general, respetando además los oportunos e inoportunos requerimientos de asociaciones de defensa del consumidor que, comenzando por unos grandes idea-

les, se han convertido en un auténtico obstáculo para la aplicación práctica de proyectos que han superado toda razonable exigencia de seguridad.

El ejemplo obstaculizador del progreso, una vez cumplida la misión protectora de los pacientes, lo tenemos en la persona de Jeremy Rifkin que se ha convertido en una auténtica pesadilla para los investigadores en el campo de la terapéutica génica. Rifkin, director de una «Fundación de Análisis de Tendencias Económicas», fundó el «People Business Commission» para promover en 1981 una campaña prohibiendo la terapéutica génica.

Todavía hoy, cuando el Presidente de los N.I.H. y el Presidente de «Food and Drug Administrations», los dos últimos responsables para conceder un permiso de introducción de genes extraños en un organismo humano, después de aprobarse todos los controles estrictísimos de carácter normativo, dieron el visto bueno para que se diera el primer paso de una futura técnica génica aplicada a seres humanos, Jeremy Rifkin, un mes después de que se concediera el permiso puso un pleito en el que se exigía una nueva moratoria por ridículas formalidades administrativas. Para que el lector tenga una idea más clara de estos controles me permitiré explicar brevemente los pasos que tuvieron que seguirse para que se concediera el permiso de introducir un gen extraño, marcador, a linfocitos T activados que se reintroducían en el torrente sanguíneo de pacientes con melanoma, tal como hemos explicado anteriormente en este artículo.

El proceso de revisión del protocolo tiene que pasar los exámenes de los «Institutional Review Boards» (Comités de Revisión Institucionales) que analizan los problemas científicos; el consentimiento informado de los pacientes y la corrección del mismo en función de las normativas institucionales y jurídicas vigentes en los Estados Unidos. Una vez aprobado el protocolo ha de pasar una nueva revisión a cargo del «Institutional Biosafety Committee», que analiza si se cumplen los requisitos de salvaguardia para el paciente y posibles peligros para la población. Aprobado este control se pasa a otro, a cargo del N.I.H. «Working Group on Human Genetics», que estudia problemas específicos de la terapia génica que hubieran podido pasar desapercibidos. Finalmente el protocolo con todos los aprobados ha de pasar al R.A.C., es decir el comité del N.I.H. llamado «Recombinant DNA advisory Committee» presidido por un profesor de ética, que revisa el trabajo anterior y que ha de dar el visto bueno. La documentación se entrega después al Director del N.I.H. que ha de solicitar el visto bueno del director del «Food and Drug Administration». Ambos directores dan el aprobado final.

Como dice LeRoy Walters, presidente del R.A.C. «No conozco ninguna ciencia biomédica ni tecnología que haya sido analizada tan cuidadosamente como la terapéutica génica humana. Existe, además, el consenso internacional de que la terapéutica génica somática es éticamente aceptable para algunas enfermedades.

Sólo a título de curiosidad permítaseme indicar los últimos pasos a que debió someterse el mencionado protocolo:

- 20-6-1988 National Cancer Institute IRB (NCI-IRB)
- 21-7-1988 National Heart Lung Blood Institute, NIH IRB (HLBI-IRB)
- 13-7-1988 Biosafety Committee, N.I.H.
- 29-7-1988 R.A.C. Gene Therapy Subcommittee
- 3-10-1988 El R.A.C. aprueba el protocolo por 16 votos contra 5
- 4-11-1988 Lo aprueba el N.I.H. Biosafety Committee
- 21-11-1988 Lo aprueba el N.C.I.-IRB
- 28-11-1988 El IRB del National Cancer Institute solicita la revisión del consentimiento informado
- 2-12-1988 Pasa al Food and Drug Administration (FDA)
- 9-12-1988 El R.A.C., Gene Therapy Subcommittee los aprueba por 13-0
- 13-12-1988 Lo aprueba el IRB de los NIH, Hearts, Lung Blood
- 18-12-1988 El IRB, Subcommittee of NHLBI, lo vuelve a revisar y aprueba

19-12-1988 Lo aprueba FDA, «Advisory Committee for Vaccines and Related Biological Products»

20-12-1988 Nueva revisión y aprobado del IRB de los NHLBI 19-1-1989 Aprobado por el Director del NIH

El 30 de enero de 1989 Jeremy Rifkin demanda al RAC y pide una moratoria para proseguir la terapéutica génica en células somáticas.

No hay duda alguna que la intervención sobre el genoma humano despierta miedos inconscientes, que explican una reticencia que no se da en otros experimentos tanto o más peligrosos. Nada digamos cuando se trata de la posibilidad de que los posibles errores causados por el intento pudieran transmitirse a generaciones futuras, como sería el caso en la terapéutica génica de células germinales.

De nuevo los moralistas se muestran menos reticentes que los científicos, si bien solamente algunos como Demmer y Cuyàs se atreven a afirmar claramente que estando a punto un protocolo experimental (es decir, cubiertas las exigencias de investigación previa en animales y de seguridad suficientemente razonables) cuando el beneficio sea cierto, «el que la intervención tenga lugar en células somáticas o en las germinales, no implicará diferencia (moral) alguna esencial».

Nuevos problemas éticos aparecen en el momento actual cuando se intenta secuenciar el genoma humano y se hace posible el almacenamiento del ADN y la posibilidad de patentar secuencias concretas. El derecho y el respeto a la intimidad; el secreto profesional; el almacenamiento de datos y controles para evitar la indebida apropiación; la protección laboral frente a contaminantes; la selección de trabajadores en función de una posible medicina predictiva por el análisis genético, etc., son otros campos en los que los moralistas y los legisladores tienen todavía un importante camino por recorrer.

En la sección de documentación presentamos a nuestros lectores una importante contribución de algunos organismos a estos temas.

#### CONCLUSIÓN

El descubrimiento de las enzimas de restricción hace posible la recombinación controlada de partículas de ADN. Las aplica-

ciones que esto permite (ingeniería genética) son de gran ampli. tud: en medicina estas técnicas permiten la producción masiva de agentes biológicos como hormonas, vacunas, anticuerpos, etc.; en agricultura y alimentación la producción de alimentos, proteínas y procedimientos que permitan a las plantas la fijación del nitro. geno atmosférico, la intensificación de la fotosíntesis y la resistencia a diversos factores ambientales. En el campo de la energía el acceso a fuentes de energía no contaminantes y en el sector de la química la producción de productos intermediarios de importancia industrial. Los primeros temores de peligros originados en los laboratorios se han disipado gracias a los controles físicos y biológicos establecidos. Con todo quedan ciertas dudas sobre la posibilidad de crear desequilibrios ecológicos importantes si se producen agentes genéticamente modificados y no se establecen los suficientes controles y seguimiento. Los peligros derivados del abuso de poder que supone la tecnología genética en la secuenciación del genoma humano, en la posibilidad de almacenar ADN humano y en las patentes biológicas exigen una sensibilidad ética y unos controles estrictos de modo que los beneficios que la ingeniería genética procuran sirvan al desarrollo integral del hombre y de todo hombre. La aplicación en el campo de la terapéutica génica humana despierta miedos inconscientes al intentar dominar la naturaleza biológica. Los controles establecidos superan los que jamás se han conocido en la experimentación humana y la terapéutica génica de células germinales se adivina todavía muy lejana. La terapéutica génica de células somáticas se encuentra en un futuro muy próximo. Una puerta se cerró cuando inoportunamente se intentó corregir la talasemia en humanos en 1980, sin haber conseguido el aprobado oficial de los mecanismos de control. Una puerta se ha abierto en 1989 cuando se ha autorizado la introducción de un gen marcador en unas células linfocíticas tratadas en medio de cultivo y reintroducidas en la corriente sanguínea de pacientes afectos de melanoma.

#### NOTAS

 GERALD M. RUBIN & ALLAN C. SPRADLING, Genetic Transformation of Drosophila Germ Line Chromosomes, Science 1982; 218: 348. P

G

lo

2. DIAMOND V CHAKRABARTY, 447 U.S. 303 (1980).

nplj. va de c.; en einas litró.

resisergia or de poros en sicos

obre

es si

able.

riva-

en la

lace-

ensi-

nefi-

egral

o de

entes

esta-

nen-

ales

ulas

erta

emia

icial

1989

ador

rein-

# BIOLOGÍA MOLECULAR Y TRANSFERENCIA DEL ADN

#### Carlos Alonso Bedate

Profesor de Biología Molecular Universidad Autónoma. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid

El impacto del conocimiento de la estructura del ADN ha provisto a la Biología de un conjunto de principios y propiedades que explican la enorme variedad de los fenómenos observados en los seres vivos y del constante aparecer de nuevas variedades biológicas. Esto es posible debido a que el gen fragmento de ADNes una unidad informativa operativa que da lugar a la formación de un carácter determinado. Al mismo tiempo se ha descubierto que el gen puede ser una unidad de recombinación natural (transferencia natural de genes) y artificial (ingeniería genética). Se describen aquí las bases de una y otra y se desarrolla de manera didáctica la técnica de la ingeniería genética, su aplicación al diagnóstico de enfermedades, las precauciones en la experimentación para evitar riesgos biológicos y finalmente se describen brevemente las posibles aplicaciones de esta tecnología.

### **Precedentes** de la ingeniería genética

#### GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

La genética tuvo origen en 1866 cuando Gregorio Mendel publicó sus observaciones de las leyes de la herencia de caracteres. Más tarde sus investigaciones fueron confirmadas y ampliadas a todos los seres vivos. Como fruto de estos trabajos apareció el concepto de gen como unidad de transmisión de los caracteres hereditarios. Se pudo así distinguir la existencia de al menos dos sistemas en los seres vivos: sistema hereditario o informativo (compuesto por el conjunto de genes) y sistema de expresión de la herencia u operativo (compuesto por los mecanismos o estructuras que hacen realidad la información contenida en los genes).

En el año 1930, los doctores J. D. Bernal y J. D. S. Haldane predijeron que la era de la Biología y su impacto en los problemas sociales y económicos llegaría en breve. Se trataba en realidad de una utopía socioeconómica surgida de la rapidez con que los conocimientos en genética empezaban a transformar la comprensión de los fenómenos biológicos. En vanguardia de este grupo de investigadores han estado aquellos para quienes los sistemas informativos y operativos de la genética anterior a los años 30 pudieron concretarse en sustancias moleculares y reacciones bioquímicas. El resultado final de lo que ellos realizaron es lo que se ha llamado Biología Molecular.

La Biología Molecular ha enfocado su estudio a las estructuras e interacciones entre moléculas y seres vivos, descendiendo hasta detalles y dimensiones que no habían sido estudiadas. Estos nuevos avances dependieron del desarrollo de técnicas que simplificaron los análisis de las biomoléculas, y de la aparición de una nueva industria que fue capaz de desarrollar los instrumentos y materiales requeridos. De tales estudios se puso de manifiesto la unidad de la biología en términos moleculares, demostrando la continuidad entre moléculas y estructuras morfológicas.

Todos los seres vivos participan de mecanismos moleculares similares para funcionar, crecer y reproducirse. Entre estos mecanismos comunes a todos los organismos vivos está el de poseer un sistema molecular común de almacenamiento de información (sistema informativo) y un mecanismo también común de transferencia del material informativo hasta un nivel por el cual se determinan las estructuras que lo forman (sistema operativo).

Los estudios bioquímicos se dirigieron a definir la función biológica de las biomoléculas y a estudiar las consecuencias de cualquier alteración de los sistemas informativos en los sistemas operacionales.

#### RELACIÓN ENTRE GENES Y ENZIMAS

Hasta hace 40 años no se pudo establecer una relación directa entre el sistema informativo o «genes» y el sistema operativo o «enzimas».

Fue en 1940 cuando Beadle y Tatum descubrieron que las alteraciones de varios genes en un hongo daban lugar a pérdidas de algunas funciones o enzimas. Indicaron así que las alteraciones del sistema informativo (que daban lugar a lo que llamaron mutantes) producían como consecuencia el que se acumularan en las células los sustratos de las reacciones que se habían bloqueado por la falta de funcionamiento de las enzimas. Los sustratos de las reacciones se podían así detectar en la célula en grandes cantidades, al contrario de lo que ocurría en los individuos normales. Más adelante, ésta fue la base por la que se pudieron diagnosticar en el hombre algunas enfermedades hereditarias producidas por alteraciones o mutaciones de genes.

#### EL ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO ES LA MOLÉCULA DONDE SE GUARDA LA HERENCIA BIOLÓGICA

En 1944 se pudo identificar la molécula que llevaba los sistemas informativos, los genes. Se le llamó ácido desoxirribonucleico o DNA. Los experimentos llevados a cabo por Avery, Mac Leod y McCarthy supusieron una ruptura de la barrera que separaba el nexo entre el sistema informativo y el sistema operativo de los organismos vivos. Trabajando en bacterias, se demostró que el DNA de una cepa maligna podía transformar una cepa no maligna en maligna. Por lo tanto se podía transferir el sistema informativo y también el sistema operativo correspondiente de una bacteria a otra. A este proceso se le denomina transformación (fig. 1).

Aunque con estos experimentos se dilucidó claramente que el ácido desoxirribonucleico (DNA) debía de contener la información necesaria para poder construir los sistemas operativos y materiales de construcción celular, hubo que esperar una década hasta poder determinar el modo en que esta información estaba organizada en el DNA.



Figura 1. Transformación.

ríai

jug

ter

ra.

se l

cie

ter

plá

me

ria

tid

op

des

ror

tiv

Ac

SOS

## DESCUBRIMIENTO DE LA ESTRUCTURA DEL DNA

Este momento lo marcan Watson y Crick en el año 1953 cuando propusieron la estructura doble helicoidal del DNA. A partir de este momento, la genética se trasladó completamente del terreno de la morfología al terreno de la biología molecular y se desarrolló rápidamente mediante la interacción de nuevos conceptos y métodos. El DNA está constituido por dos cadenas moleculares unidas en forma helicoidal. Cada cadena es un polímero constituido por cuatro monómeros diferentes, dispuestos linealmente uno a continuación de otro. A las unidades monoméricas que componen el DNA se las denomina bases y son: adenina (A), timidina (T), citosina (C) y guanina (G). El orden o secuencia de

Tabla 1. DNA de diferentes organismos

Tipo de DNA	Número de bases aproximadamente	Número de genes
Plásmidos	104	10
Virus y fagos	105	102
Bacterias	106	103
Levaduras	107	104
Células plantas	109-1010	104-105
Células animales	109-1010	104-105



Figura 2. División.

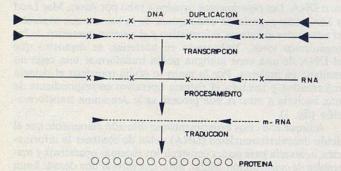


Figura 3. Esquema de la transferencia de información desde el DNA (estructura informativa) a la proteína (estructura operativa).

las bases en la cadena y su longitud es lo que codifica la información biológica cuya última expresión son los caracteres hereditarios. Las dos cadenas de DNA son complementarias como si se tratase de una cremallera, en cuanto que A siempre está enfrente de T y C de G.

El establecimiento de la identidad molecular del DNA, y por lo tanto de los genes, permitió una mayor definición de los tipos y complejidad de los seres vivos: fagos, virus animales, bacterias, levaduras, células animales y células vegetales, en términos de cantidad de DNA o número de bases. Así, en los organismos inferiores hay una gran variabilidad, teniendo como promedio unas 106 bases, mientras que en los organismos superiores el promedio está en unas 1010 bases (tabla 1). El número de genes que estas cantidades de DNA implican es distinto en el caso de organismos inferiores puede decirse que un gen equivale a unas 1.000 bases. Ahora bien, el número de genes en organismos superiores es mucho menor que el que resultaría de suponer genes del tamaño anteriormente citado, pudiéndose estimar en alrededor de 105 genes.

Aunque la definición exacta de los límites estructurales de un gen es un tanto confusa aún hoy, la definición operativa de un gen es una cuestión bastante bien conocida.

Se ha determinado con bastante exactitud cómo se dividen (fig. 2), cómo se mantienen a través de millares y millones de años de evolución biológica, cómo cambian ocasionalmente, cómo se copian en otra molécula intermediaria o RNA, cómo dan lugar a proteínas a través de un mecanismo de lectura de su información (fig. 3), cómo regulan su expresión, cómo se recombinan para formar nuevas reorganizaciones dentro del cromosoma, cómo se multiplican en número y aun cómo evolucionan internamente para dar lugar a nuevos sistemas informacionales.

De alguna manera se puede decir que el impacto del conocimiento de la estructura del DNA ha provisto a la Biología de un conjunto de principios y propiedades que explican la enorme variedad de los fenómenos observados en los seres vivos y del constante aparecer de nuevas variedades o especies biológicas.

Antes de efectuar un análisis detallado de los genes se utilizó para su estudio un sistema basado en el análisis de la forma de los individuos originados por reorganizaciones internas del material genético en los cromosomas o por mutaciones en el DNA. El gen fue definido como una unidad informativo-operativa, en cuanto que daba lugar a la formación de un carácter determinado, y como una unidad de recombinación, en cuanto que podía ser localizado en un punto dentro de la estructura del DNA (debido a su frecuencia de combinación con otras unidades situadas en el mismo cromosoma o en cromosomas diferentes). Rápidamente se constató que la recombinación o transferencia de información entre genes situados en bacterias de la misma especie pero individualmente distintas era un suceso más frecuente de lo que podría haberse supuesto con anterioridad. Siempre se hablaba, sin embargo, de recombinación entre diferentes genes, pero nunca de recombinación dentro de un mismo gen, como demostraría elegantemente Benzer en 1955.

#### TRANSFERENCIA NATURAL DE GENES

Una serie de investigadores dirigidos por Lederberg había descrito dos mecanismos mediante los cuales las bacterias transfe-

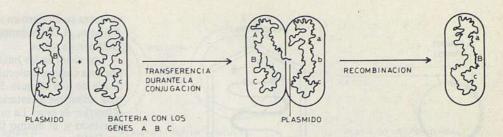


Figura 4. Conjugación.

rían DNA de unas a otras. Estos mecanismos se denominaron conjugación y transducción (figs. 4 y 5). En la conjugación, las bacterias se unen temporalmente y una de ellas, la bacteria donadora, transfiere a la bacteria receptora parte de su DNA (bacteria-bacteria). En la transducción, la transferencia de DNA se hace a través de un virus que al infectar una bacteria toma parte de su DNA. Al reinfectar otra bacteria le transmite el DNA de la primera bacteria (bacteria-virus-bacteria).

Pronto se descubrió un nuevo tipo de reorganización entre genes que era distinto de los clásicos modelos genéticos antes expuestos. Este mecanismo se descubrió cuando se observó que ciertos virus bacterianos, ocasionalmente, integraban parte de su DNA dentro del cromosoma de la bacteria. La integración se realizaba mediante un proceso por el cual una enzima rompía la molécula del DNA del cromosoma bacteriano, insertando en el hueco un nuevo fragmento procedente del virus bacteriano.

En realidad, el estudio de los mecanismos de transferencia de plásmidos (pequeños DNA circulares que se replican autónomamente dentro de una bacteria y que llevan la información necesaria para la producción de algunas proteínas) y virus se ha convertido en un campo muy activo de investigación.

#### **ENZIMAS Y DNA**

ta-

Se

nte

100

OOS

as.

an-

fe-

las

1e-

ue

ga

io-

ra

ie-

or-

es.

de

iva

len

ios

se

ar

ıa-

ага

se

10

nszó

de

ıa.

A

en

10-

le-

as

la-

or-

ro

oa,

mría

fe-

Los avances en el conocimiento de la estructura del DNA y los mecanismos de transmisión de su información a los sistemas operativos de las células fueron por sí solos insuficientes para permitir una manipulación detallada de los sistemas biológicos. Los desarrollos de la Enzimología, al extenderse al mismo DNA, abrieron la posibilidad de manipular los sistemas biológicos informativos más allá de las formas naturales de transferencia de genes. Actualmente se poseen los frutos de esta tecnología en numerosos laboratorios y muchas de las enzimas necesarias son comerciales.

Entre las enzimas que más impacto han causado en la moderna Biología están:

- Las endonucleasas, que producen roturas internas en el DNA y el RNA.
- Las exonucleasas, que eliminan fragmentos del DNA comenzando por uno de los extremos.
- Las enzimas de restricción, que producen roturas de la doble cadena de DNA en sitios específicos y reconocibles.
- La DNA ligasa, que une cadenas de DNA.
- La DNA polimerasa, que reproduce una cadena de DNA teniendo como modelo la cadena complementaria de DNA.

 La transcriptasa inversa, que reproduce una cadena de DNA teniendo como modelo la cadena complementaria de RNA.

La existencia y fácil acceso a esta colección de enzimas que rompen o unen moléculas de DNA o RNA hace posible la manipulación de nuevas moléculas de DNA construidas por el hombre.

#### TRANSFERENCIA MANIPULADA DE GENES O INGENIERÍA GENÉTICA

Hasta muy recientemente, sólo era posible hablar de transferencia natural de genes entre organismos inferiores (bacterias y virus). La genética, la biología molecular y la enzimología de DNA aplicada a organismos inferiores y superiores ha permitido introducir pequeños segmentos de DNA dentro de un fragmento transportador de DNA, llamado vector (plásmido o virus), que puede introducirse y crecer dentro de una bacteria y de esta manera multiplicarse miles o millones de veces. Este nuevo campo de investigación se ha llamado ingeniería genética, investigación en DNA recombinante o simplemente clonaje de genes.

De este modo, el desarrollo de una tecnología que permite transferir genes de un organismo a otro ha abierto nuevas oportunidades no solamente para la investigación básica biológica, sino para la obtención de excepcionales beneficios útiles para la sociedad. El porqué de esta afirmación se comprende fácilmente en cuanto que la producción masiva de bacterias, que es un proceso relativamente simple y no muy costoso y la transferencia de genes cuyo producto puede ser importante desde un punto de vista económico, daría como resultado la obtención de esos mismos productos en grandes cantidades y a precios muy reducidos.

# Breve descripción de la técnica

#### INTRODUCCIÓN

Para facilitar una mejor comprensión de la tecnología de la ingeniería genética, se han incluido estos apartados como una breve descripción de los métodos que se utilizan para transferir DNA.

La metodología se ha dividido en tres partes, dado que tanto los problemas técnicos como las aplicaciones son diferentes:

- Transferencia de DNA a bacterias.
- Transferencia de DNA a células de organismos superiores.
- Transferencia de DNA por fusión celular o tecnología de hibridomas.

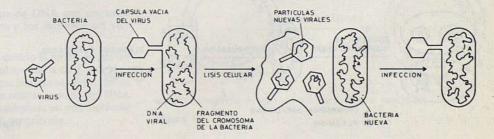


Figura 5. Transducción.

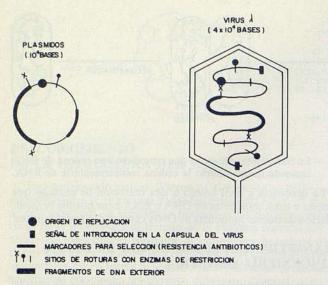


Figura 6. Posibles vectores para bacterias (E. coli).

A estos apartados se añaden después algunas consideraciones de seguridad en la experimentación, tales como riesgos y precauciones.

En la explicación de cada apartado se ha expuesto primero la metodología general y después varios ejemplos de cómo se han conseguido o se está en proceso de conseguir algunas aplicaciones. Hay que señalar que si bien tanto los métodos, como las aplicaciones de la transferencia de DNA a bacterias son los más desarrollados actualmente, las posibles aplicaciones de la transferencia de DNA a células de organismos superiores son las que tienen un futuro más prometedor, sobre todo en medicina, aun cuando la metodología no esté suficientemente desarrollada en la actualidad. Por esta razón se tratará este apartado con una mayor extensión.

#### TRANSFERENCIA DE DNA A BACTERIAS

#### **TÉCNICAS**

#### Vectores

La inserción de ciertos genes específicos dentro de bacterias ha sido llevada a cabo mediante el empleo de elementos capaces de existir con independencia del DNA de la bacteria. Estos elementos o vectores están formados por los plásmidos y los virus bacterianos o fagos (fig. 6).

Los plásmidos son moléculas circulares de DNA que se encuentran en una gran variedad de bacterias. Una característica propia de estos elementos es su separación física del DNA cromosomal de la bacteria.

Los plásmidos son elementos que tienen una gran variabilidad en longitud. El número de veces que un plásmido determinado está presente en la bacteria puede variar ampliamente desde dos veces a dos mil o más en determinadas circunstancias. Dado el crecimiento rápido de las bacterias, el DNA insertado en el plásmido, que a su vez ha sido introducido en la bacteria, rápidamente aumenta su número en varios órdenes de magnitud. En estas condiciones, el DNA conteniendo el gen bajo estudio se amplifica millones de veces.

Los virus de las bacterias o fagos son partículas constituidas por una cadena molecular informativa que suele ser de DNA rodeada de una cápsula de proteínas. Su envuelta proteíca les permite adherirse al exterior de las bacterias e inyectar su DNA en el interior de éstas. La multiplicación bacteriana amplifica el DNA insertado y, al mismo tiempo, el gen bajo estudio contenido en ese DNA.

Existe una gran variedad de vectores para bacterias. Parte de la investigación fundamental se centra en la construcción de vectores apropiados para diversas necesidades. La elección del vector depende de una serie de factores de los cuales los más importantes son: que pueda aislarse fácilmente; que sea capaz de replicación autónoma en un huésped; que sea capaz de aceptar fragmentos de DNA relativamente grandes según las necesidades, que contenga unos sitios controlados de reconocimiento por las enzimas de restricción (que rompen las cadenas de DNA y permiten así la inserción) y que contenga alguna característica específica (resistencia a antibióticos) por la cual las células transformadas puedan fácilmente seleccionarse del conjunto de las células huéspedes que no contienen el fragmento de DNA insertado.

#### Huéspedes (E. coli y B. subtilis)

La producción de huéspedes apropiados para la multiplicación del DNA transferido es un campo de intensa investigación.

El huésped más comúnmente usado ha sido la bacteria Escherichia coli. Dado que esta bacteria se reproduce en el intestino humano, se han generado variedades que no son capaces de reproducirse fuera de condiciones experimentales o especialmente diseñadas para recibir un tipo de información concreta. Esto se ha hecho con objeto de limitar las posibilidades de descontrol del material biológico portador de material genético extraño y que potencialmente pudiera ser nocivo.

Bacillus subtilis, bacteria que vive en el suelo normalmente, es un segundo tipo de huésped bacteriano que se ha usado para ingeniería genética.

#### Etapas

Las etapas comúnmente empleadas para la inserción de un gen determinado, por ejemplo, en un vector plasmídico y su introducción posterior en una bacteria son básicamente las siguientes

- A) Preparación de los vectores.
- B) Transferencia del DNA al vector.
- C) Multiplicación del fragmento de DNA transferido.
- D) Selección.

A) Preparación de los vectores. Las moléculas de plásmidos se purifican del conjunto del material de las bacterias obteniéndose de esta manera lo que se llaman vectores o transportadores del gen que se desea amplificar. La purificación normalmente se realiza mediante centrifugación en cloruro de cesio de un lisado de bacterias. El plásmido está en las bacterias en forma de doble cadena de DNA circular-cerrada, lo que permite que se pueda separar del cromosoma bacteriano (fig. 7).

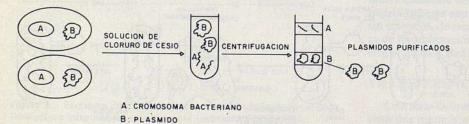
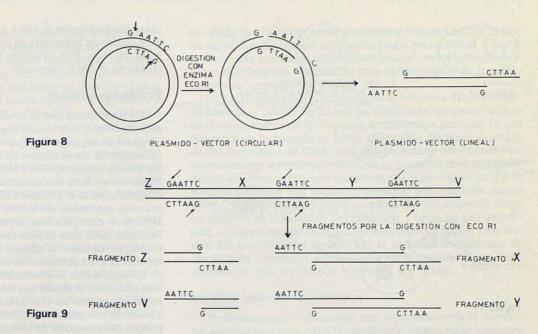


Figura 7



B) Transferencia del DNA al vector. El fragmento de DNA que se desea amplificar se inserta en la molécula del plásmido. Este proceso se realiza por métodos bioquímicos que suponen esencialmente los siguientes pasos:

conifica

idas

ro-

per-A en NA o en

arte n de

vecporepli-

ptar ides;

r las

perspesfor-

ulas

ado

lica-

ión

Chp.

tino

e re-

ente

Esto

itro

que

nte

oara

gen

duc

idos

iénores

ente

isa-

oble

eda

- 1. Ruptura de la doble cadena circular-cerrada de DNA de plásmido. Esta ruptura se realiza mediante enzimas de restricción que rompen el DNA en una secuencia de nucleótidos muy específica que tiene una simetría rotacional de 180°. Existen muchas enzimas de restricción que rompen el DNA en lugares diferentes. Cada una de ellas tiene una aplicabilidad distinta, según el fragmento de DNA que se desee insertar. Las más comúnmente utilizadas en los comienzos de los sistemas de transferencia genética han sido las llamadas:
  - Eco R1, que rompe el DNA en la secuencia de bases

en el lugar indicado por las flechas.

- Hae III, que rompe en la secuencia de bases

- Hind III, que lo hace en la secuencia de bases

El resultado final del tratamiento con estas enzimas es la formación de una cadena lineal de DNA con fragmentos de DNA de cadena sencilla en los extremos o con extremos romos (fig. 8).

 Ruptura del DNA, cuyo fragmento se desea transferir, con la misma enzima de restricción con que se ha producido la molécula lineal del vector (fig. 9).

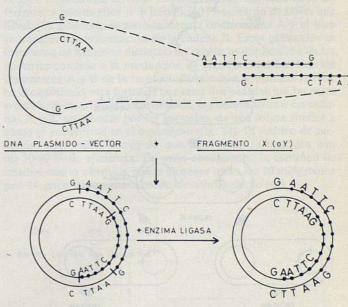
Este proceso genera fragmentos de DNA con extremos de cadena sencilla de DNA iguales a los extremos del vector (fig. 10).

3. Formación de la molécula híbrida, debido al hecho de que las bases complementarias (A es complementaria de T y G lo es de C) pueden reconocerse y aparearse cuando se ponen juntas en una solución; los extremos de la cadena sencilla del DNA que se quiere transferir se unen, formándose así una molécula híbrida: vector-fragmento de DNA transferido.

Formación del círculo cerrado o plásmido híbrido: una vez formada la molécula híbrida, otra enzima llamada ligasa cataliza la unión entre los fragmentos del vector y los fragmentos del DNA insertado.

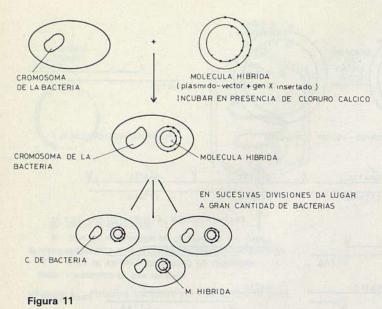
Estos procesos de formación de moléculas híbridas —vectorfragmento de DNA transferido— pueden realizarse también de otras formas y ser muy complicadas desde el punto de vista genético con objeto de obtener mejores vectores y sistemas de transferencia. Evidentemente no se puede en esta visión general detallar estos procesos, pero, en esencia, todos ellos están basados en los mismos principios.

- C) Multiplicación del fragmento del DNA transferido. La molécula híbrida se introduce en bacterias huéspedes o receptores que al multiplicarse dan como resultado la multiplicación del fragmento del DNA transferido (fig. 11).
- D) Selección. Para facilitar el aislamiento de aquellas bacterias que han incorporado moléculas híbridas de plásmido-frag-



MOLECULA HIBRIDA PLASMIDO - VECTOR + GEN X INSERTADO

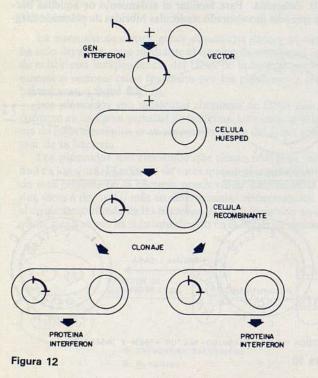
Figura 10



mento de DNA, los plásmidos suelen llevar genes de resistencia a antibióticos. Mediante cultivo de las bacterias en un medio en el cual está presente un antibiótico, solamente las células que han incorporado el plásmido podrán sobrevivir y multiplicarse.

La presencia en el plásmido de más de una característica por las que puedan reconocerse las bacterias transformadas permite que se pueda realizar una selección muy definida de aquellas bacterias que poseen el DNA insertado. Una de las investigaciones más intensas en el campo de la ingeniería genética es la de mejorar los vectores de los fragmentos de DNA con objeto de poder amplificar los genes específicos a partir de fragmentos genéticamente más complejos procedentes de células de organismos superiores.

En presencia de algunos antibióticos que permiten la duplicación del DNA plasmídico pero inhiben la síntesis de proteínas y del DNA cromosomal de la bacteria, las moléculas híbridas



plásmido-fragmento de DNA insertado son capaces de reproducirse dentro de la bacteria en un número que puede variar de mil a dos mil veces. Este método se utiliza para enriquecer más el contenido en el DNA insertado.

#### Problemas técnicos

De igual forma que es posible transferir genes de bacterias a otras bacterias, o de virus o fagos a bacterias, es posible introducir genes de organismos superiores en bacterias. En este caso, la formación de los productos de estos genes se enfrenta con barreras moleculares, hasta hace muy poco infranqueables. Estas barreras moleculares son consecuencia de que existen importantes diferencias en la constitución de los materiales genéticos y en los procesos mecánicos de lectura de información contenida en el DNA y su expresión final entre los organismos superiores y las bacterias. Sólo muy recientemente se ha logrado solucionar este problema mediante la síntesis química de genes de organismos superiores y su posterior incorporación a bacterias.

Además de los avances relativos a la adquisición de vectores más eficientes, se tienen que desarrollar procedimientos que permitan seleccionar las células transformadas con genes concretos a partir de una gran población de células. El problema se plantea porque en la mayoría de los casos no se tiene disponible un gen determinado que pueda ser insertado directamente en un plásmido, sino que con anterioridad ha de ser obtenido del material genético de la célula portadora. Teniendo en cuenta que en una bacteria como E. coli existen aproximadamente 3.000 genes distintos, aproximadamente 15.000 en un insecto como Drosophila melanogaster, y al menos 40.000 en las células del organismo humano (tabla 2), buscar un gen determinado entre todo este conjunto sería como buscar una aguja en un pajar. A pesar de la magnitud del problema existen técnicas controladas bioquímicamente que permiten aislar en forma purificada algunos de estos genes. Si a esta posibilidad se añade el que fragmentos de DNA o genes químicamente sintetizados se pueden introducir en vectores, al menos teóricamente se puede implantar cualquier información en el material heredable de un organismo. Para no caer, sin embargo, en utopías ni en ciencia aún más allá de la ficción, se ha de decir que el realismo del momento presente fuerza a darse cuenta de que solamente algunos genes pueden ser transferidos y que las funciones biológicas en su mayoría dependen de la interacción de muchos genes, de tal manera que la transferencia de uno solo de los genes, que de entre un conjunto determina una función, no lograría desarrollar una nueva característica en el organismo vivo donde se ha implantado.

#### EJEMPLOS PRÁCTICOS DE LAS TÉCNICAS EMPLEADAS

#### Interferón humano

El interferón comprende una familia de proteínas caracterizada por su potencialidad de producir en las células una resistencia al ataque por virus. Además los interferones pueden inhibir la proliferación celular y modular de esta manera la respuesta inmune. Por esta causa, el uso de los interferones se extienden muy particularmente al tratamiento de enfermedades virales con posible aplicación terapéutica en células cancerígenas.

La cantidad de interferón que se puede obtener a partir de leucocitos o fibroblastos es relativamente pequeña. Dos litros de sangre humana se requieren para producir aproximadamente un microgramo de interferón a partir de leucocitos. La terapia eficaz de las enfermedades infecciosas sensibles al interferón solamente podría llevarse a cabo en caso de poseer grandes cantidades de esta proteína, lo cual es prácticamente imposible si ha de ser purificada a partir de sangre humana.

La tecnología de ingeniería genética ofrece un modo alterna-

tivo de producir grandes cantidades de interferón utilizando células bacterianas. Tanto el gen que lleva la información del interferón de fibroblastos como de leucocitos humanos se ha podido introducir en la bacteria E. coli (fig. 12). Estas bacterias así transformadas son capaces de producir moléculas de interferón biológicamente activo. Aunque no está absolutamente comprobado si estos interferones producidos por bacterias tienen actividad antiviral en animales infectados, son capaces de proteger a simios de algunas infecciones virales letales. Puesto que diferentes interferones pueden tener diversos valores adaptativos, es posible pensar que la modificación y reorganización de estos genes, utilizando técnicas de ingeniería genética, pueda conducir a la formación de nuevos interferones que tengan ventajas funcionales selectivas con actividad antiviral y antitumoral específica.

u-

nil

n-

lu-

la

re-

a-

tes

OS

el

as

ste

OS

res

er-

OS

ea

en

ni-

ial

na

is-

ila

no

ıg.

ite

es

es

en

Ir-

de

ita

as

ón

no

n-

a

ri-

oir

n.

uy siu-

n-

az te de er

a-

Ya que se pueden obtener grandes cantidades de la bacteria E. coli en cuyo interior se ha introducido la información necesaria para formar los interferones, la producción de estas proteínas puede elevarse hasta límites extraordinariamente elevados con un bajo costo de producción. Si, como se indicó con anterioridad, se requieren dos litros de sangre para producir aproximadamente un microgramo de interferón a partir de leucocitos humanos, un litro de cultivo bacteriano puede dar lugar a la producción de 600 microgramos de interferón. Sin embargo, a pesar de estos datos que sin duda alguna se pueden considerar revolucionarios, hacen falta estudios sobre los efectos tóxicos de los interferones producidos por bacterias. Por esta razón es necesario no caer en la fácil tentación de sensacionalismo y demagogia al presentar la producción de interferón como la solución al problema del cáncer. Aún el papel fisiológico del interferón natural en las células productoras (leucocitos o fibroblastos) no está absolutamente definido. Parece ser que el interferón juega un papel importante en la regulación de la replicación de los virus dentro de las células eucarióticas y en la replicación de estas mismas células. Los efectos antitumorales del interferón se deducen de los resultados clínicos y es posible que este tipo de proteínas utilizadas en cantidades terapéuticas vayan acompañadas de reacciones inmunológicas que será necesario controlar. Se ha publicado muy recientemente que aun los interferones naturales (procedentes de leucocitos o fibroblastos) pueden producir antigenicidad. Lo más sorprendente y al mismo tiempo esperanzador es el hecho de que en los enfermos tratados con interferón y curados se encontraron anticuerpos inducidos neutralizadores del interferón administrado.

En resumen, con respecto a los interferones, es necesario decir que estas proteínas con posible actividad antitumoral no estarán disponibles para su uso en cantidades terapéuticas hasta alrededor de 1985. A pesar de la controversia sobre la actividad antitumoral de estas proteínas, no sería consciente ni descartar tal posibilidad porque no ha sido totalmente demostrada, ni pretender que tales proteínas significarán la total erradicación del cáncer. El interferón puede ser uno más de los tratamientos anticancerígenos, quizás el más eficaz.

#### Hormona de crecimiento humana

La hormona de crecimiento humana, que es una proteína de 191 aminoácidos, puede ser producida por la bacteria E. coli a la que se ha transferido la información genética de esa hormona. Dado que la hormona de crecimiento humana es una proteína específica de especie, solamente podía ser obtenida a partir de cadáveres humanos, utilizándose para el tratamiento de enanos con deficiencia hipofisaria, para el tratamiento de fracturas de huesos, quemaduras, úlceras, etc.

La tranferencia de información de la hormona del crecimiento humana a células de E. coli ha significado un paso decisivo en el refinamiento de las técnicas de ingeniería genética. El gen insertado en la bacteria se había construido mediante la unión de dos fragmentos de DNA, uno de ellos natural (sintetizado bioquímicamente a partir de mRNA de la hormona de crecimiento humana) y otro sintetizado químicamente. Con objeto de que la bacteria efectuase una lectura correcta del gen insertado dentro de ella, utilizando como vector un plásmido, fue necesario insertar también en la molécula del plásmido, y cerca del gen transferido, un fragmento de DNA que sirviera como iniciador de la lectura del gen. En estas condiciones la cantidad de hormona de crecimiento producida en cada una de las células llega hasta alcanzar la cifra de 186.000 moléculas por célula.

#### Insulina humana

Probablemente el desarrollo más espectacular de la ingeniería genética con respecto a la producción de proteínas mediante transferencia de información genética a la bacteria E. coli, es la producción de insulina humana. Esto se ha logrado mediante transferencia de información sintetizada químicamente.

La posibilidad de transferencia de genes sintetizados químicamente fue primeramente demostrada con respecto al gen que codifica la hormona humana llamada somatostatina. La síntesis del gen de la somatostatina pudo realizarse con cierta facilidad puesto que esta hormona se compone de una secuencia relativamente corta de aminoácidos. A partir de esta secuencia de aminoácidos, y con la ayuda del código genético, se especuló cuál podría ser la secuencia de nucleótidos que llevase la información para la síntesis del péptido (fig. 13).

A partir de este momento se desarrollaron técnicas específicas para la síntesis química del gen de la insulina. Esta hormona proteica se compone de dos cadenas llamadas A y B. La A está formada por 21 aminoácidos y la B por 30 aminoácidos. Conocida la secuencia de aminoácidos de cada cadena, se sintetizaron químicamente los fragmentos de DNA que codificasen la información de cada una de ellas. Se construyeron dos plásmidos diferentes: a uno de ellos se le transfirió el fragmento de DNA que llevaba la información para la síntesis de la cadena A y al otro se transfirió la información de la cadena B. Estos plásmidos se insertaron en bacterias distintas. La rápida multiplicación de las bacterias condujo a la producción de grandes cantidades de los fragmentos A y B de la insulina. Puesto que la insulina nativa, en el organismo, está formada por estas dos cadenas unidas entre sí (unión necesaria para la actividad), era necesario unir las cadenas A y B, producidas por las bacterias, de una forma similar a como se encuentran en el organismo (fig. 14). El empleo de sustancias apropiadas consiguió que esta unión se realizara con un 50-80 % de eficiencia. En estas condiciones, la cantidad de insulina activa obtenida puede alcanzar hasta los 10 miligramos por 24 gramos de peso húmedo de células de E. coli.

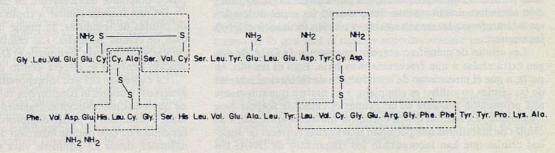


Figura 13. Cadenas A y B del gen de la insulina.

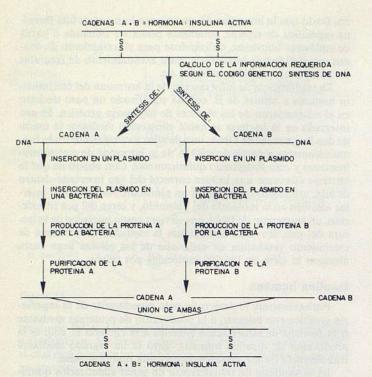


Figura 14

Existen otros métodos para la producción de insulina, transfiriendo a bacterias el gen humano.

#### TRANSFERENCIA DE DNA A CÉLULAS DE ORGANISMOS SUPERIORES TÉCNICAS

#### Vectores

Los vectores para transferencia de DNA a células de organismos superiores: levaduras, células animales y células vegetales, no están tan desarrollados como los vectores para transferencia de DNA a bacterias, siendo ésta un área muy activa de investigación. En general, los tipos de vectores utilizados son plásmidos (levaduras) o virus (células animales o vegetales).

Las levaduras pueden tomar DNA directamente del medio, incorporarlo en la formación de plásmidos híbridos de E. colilevadura y en plásmidos de levadura. Las levaduras pueden tomar directamente DNA en ausencia de su pared celular exterior y en presencia de calcio. Introduciendo el DNA de levaduras en plásmidos de E. coli pueden propagarse éstos en E. coli y después de aislarlos usarse para transferir DNA a las levaduras. Se obtienen, así, bajos porcentajes de integración de los plásmidos híbridos en el DNA de la levadura. Por último, se ha descubierto en levaduras la existencia de plásmidos internos independientes del resto del DNA que están presentes en unas 100 copias por célula. Utilizando estos plásmidos, los porcentajes de transformación aumentan drásticamente. Sin embargo, las cepas de levaduras así transformadas no son estables y pierden fácilmente el DNA incorporado.

Las células de mamífero aceptan fragmentos de DNA de origen extracelular a una frecuencia muy baja. Esto es debido, en parte, a que el mecanismo de introducción de DNA en el interior de las células en cultivo es complejo, y en parte a que solamente una proporción pequeña de las células es capaz de aceptar esos fragmentos. Es además difícil encontrar mutantes apropiados de células de mamíferos que permitan la selección correcta de aquellas células que han incorporado los fragmentos de DNA. Un

modo de introducir fragmentos de DNA en células de mamíferos que tiene la ventaja de dar un sistema de selección al mismo tiempo que un gran porcentaje de transformación, es el uso como vectores de ciertos virus de DNA tales como el SV40 y polioma. Otro sistema de transformación de células de mamíferos ha utilizado el virus herpes, como vector. Este virus tiene un gen llamado timidina quinasa. Si se utilizan células de mamíferos deficientes en timidina quinasa para ser transformadas, solamente aquellas células en las cuales se ha introducido el vector que contiene este gen pueden sobrevivir y por consiguiente ser seleccionadas en los medios apropiados.

Aunque en la actualidad no existen vectores suficientemente desarrollados para la transferencia de DNA a células vegetales. hay dos posibles candidatos: los virus vegetales y los plásmidos bacterianos. Los virus vegetales hasta ahora estudiados presentan varios problemas para su uso como vectores, tales como: pérdida de infectividad al añadirles DNA; demasiados sitios de restricción; falta de evidencia de integración en el DNA del huésped: falta de ensayos para identificar mutantes, etc. Aunque muchos de estos problemas son atacables con la tecnología actual, se necesita tiempo y esfuerzo para el desarrollo de los virus vegetales como vectores. Otro tipo de vector ya utilizado con cierto éxito proviene de la bacteria agrobacterium que infecta numerosas plantas produciéndoles tumores. El mecanismo mediante el cual estas bacterias causan tumores a las plantas es la transferencia de fragmentos de sus plásmidos a las células vegetales. Todavía no se dispone de suficiente información para evaluar el uso potencial de este plásmido como vector.

#### Huéspedes

Aunque las técnicas de transformación están bastante controladas respecto a la transferencia de genes a bacterias, estas mismas técnicas son más complicadas cuando la transferencia se pretende hacer a células más complejas como son las levaduras y las células animales y vegetales.

Para poder transformar las células de levaduras es necesario primero digerir enzimáticamente su pared celular. Los llamados esferoblastos resultantes de la digestión de la pared celular se incuban con el DNA que se quiere insertar en presencia de cloruro cálcico. El uso de una sustancia llamada etilenglicol facilita la toma de los fragmentos de DNA. Una vez tratados con DNA, los esferoblastos se cultivan en un medio apropiado que los estabiliza y seguidamente se seleccionan las células viables.

Si el fragmento de DNA que se ha deseado incorporar dentro de la levadura puede replicarse de una manera autónoma, puede transformarse uno de entre cada mil o diez mil esferoblastos. Si, por otro lado, el fragmento de DNA que se ha deseado incorporar dentro de la levadura no puede replicarse autónomamente, sino que se ha incorporado dentro del cromosoma de la levadura, la transformación ocurre en una célula de cada 10 millones de esferoblastos. Puesto que la fracción de esferoblastos que han sido transformados es muy pequeña, se requiere una selección. Si la selección se realiza con éxito, de tal manera que solamente se obtienen células de levadura que han sido transformadas, el producto del fragmento de DNA incorporado dentro de la levadura puede obtenerse teóricamente en cantidades ilimitadas.

De una manera similar a como se realiza la transformación de células de levaduras, se puede llevar a cabo la transformación de células animales. Las células animales no tienen pared celular y toman más fácilmente el DNA externo. La nueva información genética se integra dentro del cromosoma de la célula.

La expresión del gen incorporado, es decir, la nueva función generada, restaura la función que faltaba en las células en el caso de que éstas no tuvieran el fragmento de DNA que se ha insertado. Fácilmente se puede comprobar, por consiguiente, la trascendencia de este tipo de inserción de genes dentro de las células animales, desde un punto de vista médico.

Las células vegetales ofrecen una serie de barreras a la introducción del DNA exógeno:

 Presencia de enzimas degradadoras y proteínas bloqueadoras de DNA en la pared celular.

 Presencia de la misma pared celular que ofrece una barrera mecánica a la entrada de DNA.

 Presencia de enzimas de degradación interna del DNA, una vez que ha logrado entrar en la célula.

Estos problemas hacen que para transferir DNA a estas células haya que utilizar esferoblastos, es decir células a las que se les ha eliminado la pared celular. Aun así, todavía quedan muchos problemas que resolver en este campo. Una de las ventajas teóricas de la transformación de células vegetales es la posibilidad de reproducir plantas enteras a partir de una sola célula transformada mediante cultivo. Esto hace relativamente fácil la regeneración, propagación y el análisis de las plantas «diseñadas» a través de la ingeniería genética.

#### Etapas

ros

1po

to-

tro

ido

ido

ites

llas

este

los

nte

les,

dos

en-

es-

ed:

nos ne-

les

ito

an-

es-

en-

iisre-

las

rio

los

in-

iro

ma

fe-

iza

tro

ede

00-

no

la

fe-

do

la

se

ro-

ıra

ón

ıa-

ed

OT-

la.

er-

as-

las

Las etapas generales para la transferencia de DNA a células de organismos superiores son esencialmente las mismas que para transferir el DNA a bacterias, es decir:

a) Preparación de los vectores.

b) Transferencia del DNA al vector.

c) Multiplicación del fragmento de DNA transferido.

d) Selección.

#### EJEMPLOS PRÁCTICOS DE LAS TÉCNICAS EMPLEADAS

#### Tratamiento de enfermedades de las células de la sangre

Cline y sus colaboradores en 1980 transformaron por primera vez células de médula ósea con DNA en solución. Las células transformadas pudieron ser seleccionadas de entre el conjunto de células tratadas por su resistencia a una droga anticancerígena. Si las células transformadas habían incorporado el gen DHFR (Dihidrofolato reductasa) podían ser visualizadas y obtenidas porque podían sobrevivir en presencia de la droga. Como material utilizado para transformar estas células, Cline y sus colaboradores utilizaron DNA de células de ratón en los cuales los genes DHFR habían sido amplificados 30 veces.

En el momento presente solamente en la médula ósea se puede considerar la posibilidad de reimplantar genes con objeto de corregir algunas enfermedades hereditarias de las células de la sangre, puesto que las células de la médula ósea pueden ser extraídas con relativa facilidad y posteriormente reimplantadas.

#### Tratamiento de la talasemia

Los investigadores de la Universidad de California en Los Angeles decidieron desarrollar un tratamiento que pudiese subsanar la deficiencia de la cadena  $\beta$  de la globina que da lugar a una enfermedad llamada talasemia. El tratamiento está basado en la inserción de copias de genes humanos que llevan la información para la producción de la globina  $\beta$  en células enfermas y la posterior inserción de las células receptoras en la médula ósea. Se introduciría igualmente en las células que habían recibido el gen de la globina  $\beta$  un segundo gen que les daría ventaja selectiva con respecto a las células de la médula ósea no tratadas, por lo que aquéllas se multiplicarían más rápidamente que estas últimas. Aproximadamente 10.000 células del total de las células reinsertadas en la médula ósea contenían ambos genes en su interior. Si una sola de estas células pudiera fijarse y proliferar en la mé-

dula ósea, el paciente tendría en su torrente sanguíneo cantidades suficientes de globina  $\beta$  y su enfermedad habría sido erradicada. Desgraciadamente esta terapia basada en ingeniería genética no ha dado resultados satisfactorios hasta el momento presente.

Una pregunta que todavía no ha recibido respuesta y que es crucial, en cuanto al aspecto clínico de este tipo de terapia genética, es la de saber si es posible mantener en el gen reinsertado el control correcto de su expresión. Es absolutamente esencial que estos genes se expresen de la misma manera en las células receptoras a como lo hacen en las células normales de donde derivan. Evidentemente la expresión de estos genes en un tejido no apropiado o bajo un control anormal, puede ser médicamente desastroso. Es de sobra conocido el hecho de que la superproducción de una enzima puede en muchas circunstancias ser tan perjudicial como la deficiencia.

#### Síndrome de Lesch-Nyhan

El síndrome de Lesch-Nyhan da lugar a personas que poseen unas características determinadas en cuanto a deficiencia mental y malformaciones externas. A nivel molecular, las células de estas personas carecen del gen HGPRT (Hipoxantina guanosina fosforribosil transferasa) y de la enzima codificada por él.

Uno de los ejemplos más espectaculares que se ha logrado respecto a la transformación de células de mamíferos es la introducción en células de personas con el síndrome de Lesch-Nyhan del gen HGPRT de bacterias. Como resultado de la deficiencia en el gen antes citado, las células procedentes de pacientes con el síndrome de Lesch-Nyhan no pueden crecer en un medio de cultivo selectivo. Sin embargo las células, una vez transformadas con el gen bacteriano, pueden crecer en este mismo medio. Estos resultados abren perspectivas nuevas a la terapéutica de las enfermedades hereditarias al mismo tiempo que posibilitan el estudio del control de la expresión de los genes en las células de mamíferos.

#### Mejora del valor nutritivo de la soja

Las investigaciones que tienden a desarrollar vehículos transportadores de genes a células vegetales o a promover la inserción de genes en el cromosoma de una célula vegetal deficiente tendrán grandes aplicaciones en agricultura.

Un ejemplo de este potencial son las investigaciones de la Universidad de Connecticut para conseguir variedades de soja con altos porcentajes de metionina (un aminoácido esencial para el hombre y cuyo contenido en la soja es demasiado bajo). Los estudios pretenden aumentar, por métodos de ingeniería genética, el contenido de la proteína ureasa, rica en metionina, para así aumentar el valor nutricional de la soja. Este proyecto incluye:

- Caracterización de la síntesis y regulación de ureasa en cultivos de células de soja.
- Construcción de mutantes reguladores de ureasa (usando clonaje del DNA de soja).
- Regeneración de plantas completas a partir de células productoras de grandes cantidades de ureasa.
- Evaluación de la expresión y trasmisión del nuevo carácter de plantas de soja.

Hasta el momento se ha avanzado algo en los dos primeros pasos, consiguiéndose aislar el gen de la ureasa; sin embargo, quedan aún muchos problemas por resolver. Aun cuando este tipo de aplicaciones se encuentra en fase incipiente, es ejemplo ilustrativo de lo que será el tipo de experimentación en este campo durante la próxima década.

#### Problemas técnicos

En este área abundan los problemas técnicos dado que la transferencia de DNA a levaduras, células animales y células vegetales, constituyen temas de investigación actual. A modo de ejemplo podemos señalar los siguientes:

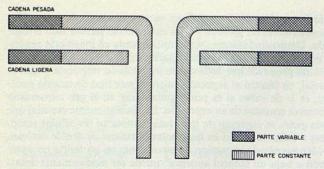


Figura 15. Anticuerpo.

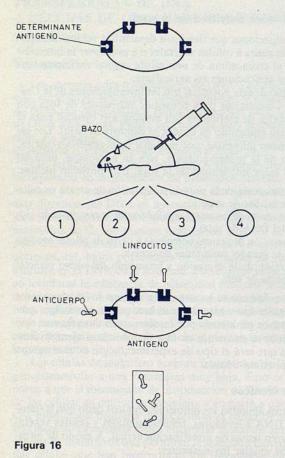
- Falta de los vectores adecuados.
- Falta de datos precisos sobre el funcionamiento de los genes de organismos superiores.
- Bajos porcentajes de transformación.
- Dificultades en la obtención y propagación de huéspedes mutantes para efectuar la selección.
- Control multigénico de los caracteres biológicos.

#### TRANSFERENCIA DE DNA POR FUSIÓN CELULAR (HIBRIDOMAS)

Una de las mayores aplicaciones de la tecnología de los hibridomas es la producción de anticuerpos, tema al que se va a restringir esta exposición.

#### **Técnicas**

Cuando se introducen en el torrente sanguíneo de un animal elementos extraños, su cuerpo produce sustancias (anticuerpos) que reaccionan contra ellos bloqueándolos. Este fenómeno se co-



noce con el nombre de respuesta inmune y la ciencia que lo estudia se conoce con el nombre de Inmunología. Aunque la estructura del anticuerpo se conocía desde hace varios años (fig. 15), ha sido únicamente en los dos últimos años, cuando se ha podido detectar las reorganizaciones del material genético de las células del sistema inmune que dan lugar a que cada célula segregue un determinado anticuerpo. El cuándo, el cómo, y el porqué se origina una línea celular productora de un anticuerpo concreto no está dilucidado.

Un solo antígeno es capaz de dar lugar a la producción de varios anticuerpos según el número de los llamados determinantes antigénicos puesto que cada determinante antigénico del antígeno induciría un anticuerpo distinto (fig. 16). Cada anticuerpo es producido por un clon celular de linfocitos distinto. La respuesta inmunológica a un antígeno es, pues, una respuesta múltiple y compleja. La extraordinaria especificidad de los anticuerpos los ha convertido en instrumentos envidiables para reconocimiento, cuantificación y aislamiento tanto de células como de proteínas individuales. Sin embargo, los anticuerpos originados en un animal como respuesta a un antígeno concreto no se encuentran en una forma purificada u homógena, sino mezclados dentro de una gran variedad de moléculas anticuerpo que difieren en cuanto al reconocimiento de los antígenos, y que, aun reconociendo un mismo antígeno, lo hacen en lugares distintos y con distinta afinidad. Este hecho ha representado una barrera infranqueable, hasta muy recientemente, al estudio molecular de determinados componentes del sistema inmune.

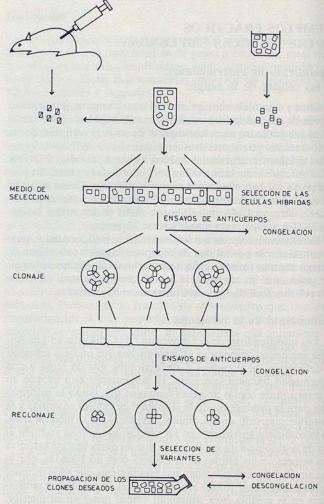


Figura 17

Tal barrera ha sido franqueada por los recientes descubrimientos publicados por Milstein sobre producción de líneas celulares, llamadas hibridomas, capaces de producir una única especie molecular de anticuerpos y capaces de ser mantenidas indefinidamente en animales de experimentación o cultivos celulares. Los anticuerpos formados por cada una de estas células se llaman monoclonales puesto que proceden de una única línea celular o clon (fig. 17).

stu-

ruc-

15).

odi-

élu-

egue

é se

reto

va-

ntes

eno

pro-

esta

le y

los

nto,

nas

ani-

en en

una

nto

afi-

as-

om-

Desde un punto de vista restringido, la técnica de formación de anticuerpos mediante hibridomas no entra dentro de lo que propiamente se podría llamar ingeniería genética. Ahora bien, puesto que se realiza mediante la fusión de dos células, una de ellas productora de anticuerpos y la otra de características tumorales (mieloma), la construcción de estas células híbridas productoras de anticuerpos monoclonales supone la transferencia de la información de una célula a otra. Ya que esta transferencia, aunque producida por medios naturales, ha sido artificialmente estimulada, es justificable la inclusión de las técnicas de formación de anticuerpos monoclonales dentro del concepto de ingeniería genética, en un sentido amplio.

La originalidad del método de Milstein para la formación de hibridomas reside en la ingeniosidad de perpetuar las células formadoras de anticuerpos mediante su fusión con células tumorales que tienen la capacidad de multiplicarse indefinidamente. Las células normales formadoras de anticuerpos no tienen esta capacidad. Después de producir la fusión celular entre las células productoras de anticuerpos y las células tumorales, hace falta seleccionar aquella célula o línea celular que produce el anticuerpo deseado. Existen técnicas bioquímicas que permiten realizar esta operación con éxito (figura 17). Una vez seleccionada la célula híbrida, se puede conservar por largos períodos en un medio de cultivo apropiado o de manera indefinida mediante su congelación. Pueden además inyectarse estas células híbridas en animales de experimentación del mismo tipo que los que suministraron las células originales. Estos animales desarrollan tumores formados por la proliferación de las células híbridas inyectadas, que segregan el anticuerpo específico, producido por ellas.

#### EJEMPLOS PRÁCTICOS DE LAS TÉCNICAS EMPLEADAS

#### Diagnóstico de enfermedades

Los anticuerpos monoclonales están sustituyendo poco a poco a los anticuerpos usados convencionalmente, tanto en ensayos clínicos, como en investigación fundamental. Puesto que pueden producirse en grandes cantidades, es previsible que su uso se extienda notablemente como método de diagnosis.

#### Determinación de grupos sanguíneos

El ejemplo más típico reside en el ensayo de los grupos sanguíneos A, B, AB y 0. Los anticuerpos contra los antígenos A y B de los eritrocitos se obtienen normalmente a partir de suero humano. La presencia en el suero humano de otros tipos de anticuerpos no deseados podría oscurecer la reacción anti-A o anti-B, razón por la cual los anti-B o anti-A no pueden ser obtenidos a partir de inmunización de animales de laboratorio.

#### Pruebas para trasplantes

Probablemente uno de los mayores impactos de los anticuerpos monoclonales, en investigación fundamental, está en la posibilidad de obtener anticuerpos monoclonales contra antígenos de histocompatibilidad. Este hecho permitirá detectar los marcadores celulares que establecen la identidad individual de determinadas células. Se tienen puestas grandes esperanzas en la aplicación de estos principios a trasplantes de órganos, aunque esto sólo constituya un aspecto de lo que debiera ser la normalización a gran escala de la clasificación de tejidos.

#### Tratamiento contra células tumorales

Se está trabajando en la posible utilización de los anticuerpos monoclonales en terapia directa, cuya aplicación inmediata será la inmunización pasiva (inyección de un anticuerpo al paciente). En terapia tumoral se anuncian ya dos funciones para los anticuerpos monoclonales. Una de ellas se relaciona con el mecanismo de acción de drogas tóxicas antitumorales: los anticuerpos contra antígenos específicos del tumor podrían unirse a las moléculas de la droga para reforzar la acción de ésta.

La segunda sería un método alternativo por el cual podrían fabricarse anticuerpos antitumor que localizarían y atacarían las células malignas.

Uno de los problemas relativos a la aplicación de anticuerpos monoclonales en el campo de la terapia humana reside en el hecho de que estos anticuerpos, casi todos los hasta ahora obtenidos, no proceden de linfocitos humanos sino de linfocitos de ratón o de rata que se han fusionado con células tumorales (mieloma). Los intentos hasta ahora realizados con objeto de producir células híbridas humanas (linfocitos humanos y mielomas de ratón o rata) no han tenido éxito ya que cuando se fusionan las células humanas con mielomas de ratón o de rata se produce una pérdida preferencial de los cromosomas humanos en las células híbridas. La utilización de anticuerpos monoclonales producidos por linfocitos de ratón o de rata, en organismos humanos, podrían dar en el sistema inmune respuestas no deseables. Se ha empezado, sin embargo, a utilizar recientemente una estirpe mieloide humana capaz de fusionarse con linfocitos humanos aunque estos resultados son todavía muy preliminares.

En el campo de la investigación sobre el cáncer se han realizado en los últimos años progresos sustanciales con respecto a la caracterización de las células cancerosas, al análisis de la acción de ciertos virus productores de tumores y al establecimiento de la relación existente entre mutagénesis y carcinogénesis. Muchas son las preguntas que se podrían hacer con respecto a la utilidad de los anticuerpos monoclonales y antígenos de superficie; algunas de las fundamentales serían: la de tratar de saber qué tipos de alteraciones contribuyen a la carcinogénesis; si estas alteraciones pueden ocurrir sin un cambio genético; el porqué las células cancerosas dejan de responder a los mecanismos de control de crecimiento de las células normales; si cambios en las propiedades de superficie de las células hacen que las células cancerosas rebasen sus límites en el tejido original, y si los antígenos (o sus correspondientes anticuerpos) de las células cancerosas podrían servir de base para una terapia inmunológica de tumores particulares.

Un problema central en la terapia del cáncer es la falta de selectividad de las drogas anticancerígenas. Un intento de mejorar esta selectividad lo constituye la unión de las drogas a anticuerpos contra antígenos de superficie asociados a tumores. Hasta el momento los complejos formados droga-anticuerpos no han dado mucho éxito en tratamientos in vivo, a pesar de que esos complejos tenían alta selectividad en experimentos in vitro. Con objeto de mejorar la selectividad y destrucción de células tumorales mediante los complejos droga-anticuerpos, varios laboratorios han formado complejos droga-anticuerpos monoclonales. Estos complejos parecen ser activos, de alta selectividad, y destruyen células tumorales tanto in vitro como in vivo. Evidentemente existen limitaciones terapéuticas al uso de estos complejos, dado que las toxinas utilizadas para formar las moléculas híbridas son generalmente de origen vegetal y por lo tanto proteínas extrañas al organismo humano que pueden activar el sistema inmune que neutralizaría su efecto.

A pesar, sin embargo, de estas y otras muchas más limitaciones de estos tratamientos, no parece que se pueda poner en duda que la posibilidad de formación de anticuerpos monoclonales contra antígenos de superficie específicos ha abierto un nuevo campo en el tratamiento de las células tumorales.

#### 3 Seguridad biológica

#### RIESGOS DE LA INGENIERÍA GENÉTICA

La Ingeniería Genética y sus métodos han suscitado una amplia controversia en cuanto al daño potencial que pueden originar a los seres vivos, en concreto al hombre, y al medio ambiente. Dado que las especies naturales a lo largo de la evolución han organizado y retenido su propia identidad a través de muchas generaciones como resultado de su adaptación a un medio ambiente concreto, estos sistemas ecológicos han supuesto claras barreras para la formación de organismos nuevos no adaptados. La creación artificial de nuevos organismos, no originados por evolución natural, supondrá la ruptura de controles naturales al introducir dentro del sistema ecológico organismos que de otra manera no podrían haber sido formados. Al mismo tiempo, el intercambio de genes entre organismos no relacionados y que de una manera natural no podrían intercambiar su material genético, pone en manos del hombre una tecnología capaz de crear nuevas formas de vida. Este proceso que puede llevar a un cambio en el sistema de equilibrio biológico, originado durante millones de años por los procesos evolutivos, establece la posibilidad de seleccionar genes, introducirlos en los organismos nuevos y dar lugar a que existan en dichos organismos nuevas potencialidades con efectos impredecibles.

Mientras que la seguridad de este tipo de investigaciones ha sido ampliamente discutida, hay un acuerdo bastante sustancial con respecto a los beneficios potenciales que de ellas se derivan. Es posible implantar en bacterias genes que especifican la producción de algunas sustancias, importantes desde el punto de vista sanitario o industrial, en bacterias haciendo posible una producción masiva de estos productos. Además, por primera vez en la historia de la ciencia, se puede disponer de grandes cantidades de fragmentos de DNA de un tipo específico (genes). De esta manera se pueden llevar a cabo análisis químicos obteniéndose información sobre la estructura del material genético, sobre los sistemas de información codificados en él, y sobre los mecanismos de control de la expresión de los genes.

Estas técnicas de ingeniería genética tendrán aplicaciones comerciales incalculables. No está claro, sin embargo, cuándo esta tecnología será capaz de poner un producto en el mercado. Algunas proteínas tales como la insulina y el interferón serán producidas de una manera masiva utilizando estas técnicas. De hecho existe en el momento presente la tecnología necesaria para la superproducción de proteínas y para alterar genes determinados con objeto de mejorar la información contenida en su estado nativo. Sin duda alguna todos estos desarrollos tendrán un aspecto positivo en el progreso de la Biología y en sus aplicaciones.

La evidencia experimental de estos últimos años en ingeniería genética ha hecho disminuir la preocupación inicial por la seguridad de este tipo de tecnología. Se ha comprobado, en términos generales, que aunque los peligros potenciales eran razonables, en la práctica no se han dado. Incluso se ha advertido que las nuevas células originadas por transferencia de genes no tienen ninguna ventaja selectiva respecto a la célula original, sino todo lo contrario, siendo un problema actual el cómo conservar estos nuevos genes para evitar la pérdida de las ventajas de producción que se habían conseguido.

#### PRECAUCIONES EN LA EXPERIMENTACIÓN

Debido a los riesgos antes mencionados, es necesario tomar precauciones en este tipo de trabajos para evitar escapes incontrolados y proteger el ambiente de las nuevas cepas bacterianas originadas por esta tecnología. Actualmente se dispone de varios medios para disminuir la probabilidad de que una de estas nue-

vas cepas escape al control y, por lo tanto, disminuir aún más el riesgo de que una de estas cepas sea patogénica para los animales o para el hombre. Los medios de seguridad empleados son de dos clases: medios físicos y medios biológicos.

Los medios físicos para efectuar este tipo de experimentación se han compilado en la Guía del National Institute of Health (Maryland, U.S.A.). Los medios van desde los métodos clásicos utilizados para experimentos microbiológicos (llamados niveles P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub>) hasta los métodos más cuidadosos empleando cabinas especiales, habitaciones a presión reducida, aislamiento, etc. utilizados para experimentación de los agentes implicados en la guerra biológica (llamados P<sub>3</sub> y P<sub>4</sub>). Nadie espera que estos medios físicos sean perfectos y de hecho los que trabajan incluso en los niveles más protegidos terminan siendo infectados por los microorganismos, por lo que se les vacuna previamente.

La falta de confianza en la efectividad total de los medios físicos ha hecho que se consideren medios biológicos como otro método adicional para aumentar la seguridad. Estos métodos biológicos se centran en evitar el crecimiento de las cepas mediante el uso de huéspedes incapaces de crecer en condiciones difíciles de encontrar fuera del laboratorio. Entre los medios utilizados están:

- La utilización de huéspedes que son menos infecciosos para el hombre (por ejemplo B. subtilis en vez de E. coli).
- La utilización de huéspedes para los que existen vacunas.
   La utilización de huéspedes con varias alteraciones que dificultan su supervivencia fuera del laboratorio:
  - mutaciones que los hacen inviables si no existen ciertos nutrientes en el medio;
  - mutaciones que los hacen dependientes de altas temperaturas para crecer;
  - delecciones completas de los genes necesarios para sintetizar nutrientes;
  - acumulación de varias de estas alteraciones.
- La utilización de vectores que sólo puedan propagarse en huéspedes con caracteres muy peculiares (cepas supresoras).

En conclusión, la Guía del National Institute of Health recomienda:

- a) Aquellos que deban tomar parte en experimentación de ingeniería genética deberán seguir un curso riguroso sobre medidas de seguridad.
- b) Los programas de investigación deberán incluir métodos de evaluación y control del impacto de los experimentos en las personas que trabajan en ellos y en el medio ambiente que les rodea.
- c) Cualesquiera leyes deberán hacerse cumplir a todos los laboratorios tanto industriales como universitarios.
- d) Los experimentos que lleven aparejados un mayor riesgo deben limitarse a los laboratorios mejor equipados, en los que al menos deberá existir un nivel de seguridad P<sub>3</sub>.

# 4 Posibles aplicaciones de la Ingeniería Genética

#### PRODUCCIÓN DE HIDRÓGENO

La producción de hidrógeno a partir de agua, utilizando la energía radiante del sol, se ha demostrado en un gran número de cultivo de algas. Es teóricamente posible producir hidrógeno utilizando estos cultivos. El uso de las algas para producir hidrógeno no es sólo deseable como fuente alternativa de energía, sino que además el hidrógeno como combustible no contamina y el sustrato necesario y la fuente de energía (el agua y el sol) son prác-

ticamente inextinguibles. El alga puede ser usada como fertilizador o ingrediente en los piensos. Algunos de los problemas que surgen en este proceso, tales como la inhibición por oxígeno de las enzimas implicadas en el mismo, la selección de la especie y las condiciones nutritivas necesarias, son abordables por tecnología de DNA recombinante.

Se están investigando los procesos de producción de hidrógeno en algunas algas (Florida). El estado actual de esta tecnología excluye su aplicación a corto plazo.

#### PRODUCCIÓN DE HIDROCARBUROS

lás

ni-

on

ón

lth

cos

ve-

bi-

etc,

la

ne-

180

los

ios

tro

io-

nte

les

los

ara

ifi.

tos

ra-

eti-

iés-

co-

ge-

di-

de

las

les

bo-

de-

ero

no

ró-

no

el el

ác-

Existen algunas plantas que producen hidrocarburos en sus líquidos internos. Para que su uso como sustitutivo de hidrocarburos de petróleo sea económicamente rentable, es necesario que la producción por peso de planta y por unidad de terreno cultivado alcance un cierto nivel. El nivel de producción alcanzado por las variedades naturales no es competitivo con los precios actuales del petróleo. Ahora bien, es posible conseguir variedades manipuladas genéticamente cuya producción relativa al peso y al área sean 100 ó 1.000 veces superiores a la producción de la variedad natural, lo que sin duda haría competitivo este proceso. Este esquema de producción no requiere plantas de refinamiento, puesto que los vegetales producen hidrocarburos bastante puros. Se están estudiando plantas tropicales productoras de hidrocarburos (Calvin en Berkeley, California) y es posible su manipulación por ingeniería genética para aumentar su rendimiento.

#### PRODUCCIÓN DE METANO

La producción de metano interesa desde el punto de vista de obtención de una fuente alternativa de energía a base de utilizar desechos orgánicos contenidos en los residuos agrícolas, industriales, urbanos, etc.

La conversión anaerobia de materiales orgánicos en metano es un proceso natural. La tecnología de producción de metano está desarrollada y se está aplicando a muchos sustratos de desecho, dependiendo de su biodegradabilidad, sus usos alternativos, el posible valor económico de éstos y su competitividad con otras fuentes alternativas de energía. En Asia y en Europa existen miles de plantas a pequeña escala que satisfacen plenamente las necesidades locales. Algunos de los principales problemas que se encuentran son: el mantenimiento del pH, la producción simultánea de CO<sub>2</sub> que reduce la calidad del metano y la no degradación de algunos productos en condiciones anaerobias (ligninas, ceras, etc.). Estos problemas podrían atacarse por manipulaciones genéticas en las cepas bacterianas correspondientes, construyendo cepas activas a bajas temperaturas que además pudieran degradar ligninas en condiciones anaerobias.

En este sentido, ya se están investigando nuevas cepas de bacterias para transformación de biomasa (General Electric Co.).

#### PRODUCCIÓN DE ALCOHOLES (ETANOL Y METANOL)

La producción de alcoholes interesa principalmente desde el punto de vista de la obtención de carburantes alternativos al petróleo en el área de energía como son, por ejemplo, el metanol y el etanol.

Para la obtención de alcoholes se usan actualmente procesos químicos. Los procesos químicos utilizan altas temperaturas y presiones que pueden ser sustituidos por enzimas o bacterias trabajando a temperatura y presión ambiente, con el consiguiente ahorro de energía

La oxidación de metano por medio de bacterias es un proceso deseable aunque con las cepas actuales es muy poco eficiente. El etanol se produce industrialmente en Brasil por fermentación de la caña de azúcar para su utilización como sustitutivo parcial de las gasolinas. La producción de etanol y metanol a partir de desechos (celulosa y lignina) de la agricultura no utilizables como alimento tiene un prometedor futuro si, entre otros problemas, se pueden desarrollar las cepas de levaduras o bacterias necesarias para llevar a cabo estos procesos.

Está en proyecto de planta piloto la producción de etanol para gasolinas mediante un proceso continuo utilizando ingeniería genética con levaduras como fuente de los catalizadores necesarios (Cetus y National Distillers en California). Otro sistema es la producción de etanol a partir de celulosa y/o azúcar por fermentación con bacterias Clostridium (Sinskey, Massachusetts Institute of Technology y General Electric Co.).

#### OBTENCIÓN DE PRODUCTOS OUÍMICOS INTERMEDIOS

Se trata de producir mediante los microorganismos adecuados algunos productos químico-orgánicos intermedios de importancia industrial. Una clase importante de estos productos los constituyen los monómeros utilizados en la fabricación de polímeros tales como plásticos (en aplicaciones estructurales, médicas, eléctricas, electrónicas, etc.) y fibras sintéticas (tejidos y pieles artificiales).

En la obtención de estos intermedios se emplean actualmente procesos químicos a altas temperaturas y presiones, por lo que su sustitución por procesos biológicos lleva aparejado un ahorro de energía capaz de reducir, al menos a la mitad, el coste de producción de estos compuestos.

Exxon Research & Engineering Co. está explorando la producción bacteriana de intermedios químicos. Du Pont está formando un grupo de investigación también en este área. Cetus + Socal también se encuentran en este campo, en concreto en la producción de óxido de propileno, importante intermedio en la producción de plásticos (poliéster y uretano). Asimismo, a nivel de planta piloto, se encuentra la producción de etilenglicol (el refrigerante utilizado en automóviles) a partir de alquenos (Cetus en colaboración con Standard Oil, California).

#### OBTENCIÓN DE PRODUCTOS DE QUÍMICA FINA

El área de química fina comprende un grupo de sustancias químico-orgánicas complejas, altamente elaboradas, en cuya síntesis intervienen varias etapas. Estas sustancias químicas suelen ser altamente específicas y con un grado de actividad biológica muy elevado. Las dificultades que entraña su obtención, así como su actividad, hace que los niveles de producción sean mucho menores que los de las industrias químicas convencionales, tales como la petroquímica, papelera, textil, etc. Como productos más característicos de la química fina tenemos las vitaminas, hormonas, péptidos, antibióticos, sulfamidas, alcaloides, narcóticos, analgésicos, etc. Estos productos tienen especial aplicación en los sectores Farmacéutico, Agrícola y Alimentario.

La producción actual de estos compuestos tiene lugar por:

- a) Extracción y purificación a partir de productos naturales.
- b) Procesos de síntesis química.
- c) Procesos fermentativos.
- d) Procesos por combinación de a, b o c.

Sin embargo, para un futuro próximo, se prevé el desplazamiento, por parte de las técnicas de recombinación de DNA y cultivos celulares, de las tecnologías de los apartados a y b. En el caso de la tecnología de fermentación (apartado c), la eficiencia de producción de las cepas puede aumentarse por métodos de ingeniería genética. Así, se sabe que muchas de las cepas productoras de algunos de estos productos contienen un mayor número de copias de los genes necesarios para fabricar el producto, que las cepas normales. El número de copias de estos genes dentro de la bacteria puede aumentarse introduciendo plásmidos o virus en los que se hayan incluido copias de los genes. Pueden conseguirse, así, cepas con producciones hasta unas 50.000 veces mayores.

#### **ENZIMAS**

Su aplicación es muy extensa desde catalizadores para procesos químicos hasta diagnósticos y tratamientos médicos.

La producción masiva de enzimas de organismos eucariontes no es viable mediante técnicas de cultivo celular, y en los casos que es posible obtenerlas se hace mediante la extracción de productos naturales (vegetales y animales). La nueva tecnología permite en principio utilizar cultivos bacterianos o fermentaciones, para producir enzimas de células eucarióticas gracias a la posibilidad de poder introducir los genes de estas células en bacterias. Son de esperar importantes desarrollos en este campo de aplicación.

La uroquinasa, una enzima humana que se usa clínicamente para disolver coágulos de sangre, se ha fabricado en bacterias gracias a la tecnología de DNA recombinante (Abbott Laboratories). La producción «tradicional» de esta enzima se basa en los cultivos de células de riñón poco eficientes y de compleja tecnología que requieren 40 días de incubación.

#### HORMONAS PEPTÍDICAS

Las hormonas peptídicas tienen una actividad reguladora e integradora de las funciones de los diversos órganos y tejidos que constituyen un organismo superior.

Muchas de las hormonas utilizadas para tratamientos médicos son péptidos o proteínas. Su uso clínico está limitado solamente porque son difíciles de obtener en cantidades apreciables. La hormona del crecimiento es uno de estos casos, es demasiado compleja para poderse sintetizar químicamente. La fuente actual de esta hormona, las pituitarias de cadáveres humanos, no es muy idónea y como en muchos otros casos las hormonas similares obtenidas de animales no son activas en el hombre.

Incluso en el caso de la insulina, en que las necesidades clínicas están actualmente satisfechas con insulina de animales, su producción en bacterias la independizaría de las fluctuaciones de mercado ganadero y sería más conveniente producir insulina humana evitando así posibles fenómenos de alergias. Los procedimientos actuales de obtención hacen uso de la síntesis química (péptidos pequeños) o bien extracción y purificación de las proteínas a partir de órganos de animales (por ejemplo, la insulina se extrae del páncreas bovino y porcino). En el primer caso, el problema es el alto coste y la limitación de la síntesis química a péptidos pequeños; en el segundo caso, la limitación viene dada porque no todas las hormonas de animales funcionan en el hombre y las que lo hacen pueden inducir alergias y otros fenómenos inmunológicos. Para su uso en clínica, es necesario alterar sintéticamente las estructuras de péptidos.

La habilidad de generar análogos estructurales hace posible efectuar comparaciones de su comportamiento biológico con la molécula normal, lo que permite obtener información acerca de su funcionamiento. Además, los análogos estructurales dan varios niveles de acción que permiten un mayor poder y flexibilidad en el tratamiento de una enfermedad. En la actualidad, esto es posible hacerlo por métodos de síntesis química y sólo cuando los péptidos son pequeños. Con los métodos de ingeniería genética, hasta las proteínas más grandes pueden manipularse en uno o varios aminoácidos.

Entre las hormonas humanas que ya se producen en bacterias se encuentran la timosina, agente estimulador de la inmunología

para tratamiento de algunos cánceres (Genentech), la hormona estimuladora del crecimiento humano (Genentech-Kabi) y la insulina para la diabetes (Genentech-Eli Lilly).

Estos productos están pendientes de pruebas en animales, pruebas clínicas y plantas piloto. Otros compuestos de este tipo en los que se está trabajando son la somatostatina, el interferón para control de infecciones víricas y posiblemente algunas formas de cáncer (Shering-Biogen y Genentech-Roche, Cetus, Du Pont, etc.), y la endorfina, un analgésico. Por otra parte, se han logrado obtener análogos de proinsulina humana en los que la parte central de la molécula fue reducida de 35 a 6 aminoácidos.

#### ANTÍGENOS VIRALES (VACUNAS)

Otra clase de moléculas con gran potencial en utilización, principalmente, en medicina y veterinaria son las proteínas antigénicas de algunos virus de mamíferos.

Estas moléculas se encuentran en el caparazón de la partícula del virus y son las moléculas capaces de ser neutralizadas e inactivadas por los anticuerpos defensivos contra el virus invasor. Tradicionalmente se han empleado virus muertos como agentes inductores de anticuerpos. Los virus muertos son vacunas efectivas debido a que, después de su inoculación en mamíferos sanos, éstos fabrican anticuerpos contra el virus muerto y los anticuerpos producidos son capaces de reaccionar con el virus vivo. Los problemas que se han encontrado con el uso de este tipo de vacunas incluyen el peligro de que la solución donde se encuentran los anticuerpos esté contaminada con virus vivos y el peligro y la dificultad de producir grandes cantidades de virus. Si una de las proteínas del caparazón vírico fuera capaz de inducir anticuerpos éstas podrían ser empleadas como una vacuna menos peligrosa. Además, estas proteínas podrían obtenerse a muy bajo precio.

Se están llevando a cabo investigaciones básicas en este campo, por lo que no es de prever su aplicación a corto plazo. No obstante, se estima que en el futuro este tipo de vacunas sustituirá a las vacunas clásicas.

#### HIBRIDOMAS (ANTICUERPOS MONOCLONALES)

De utilización en una gran variedad de métodos de diagnóstico de enfermedades en agricultura, medicina y veterinaria. En medicina tendrían gran repercusión en terapia y en diagnóstico.

Los reactivos de diagnóstico utilizados «tradicionalmente» utilizan mezclas de anticuerpos vertidas a la sangre de los animales inyectados con la sustancia antígeno cuyo diagnóstico se quiere estudiar. La técnica conocida como hibridomas produce células híbridas que expresan tanto la producción de los anticuerpos buscados como la capacidad de propagación *in vitro* haciendo así posible la producción de anticuerpos idénticos o monoclonales a un precio más asequible y de una gran especificidad.

La técnica de producción de anticuerpos monoclonales está desbancando los métodos clásicos de obtención de anticuerpos. Prácticamente la totalidad de las casas comerciales que fabrican kits de diagnóstico para hospitales están adquiriendo esta tecnología.

#### GENES

Se estima que en un futuro se podrán tratar algunas enfermedades hereditarias mediante la introducción de genes sanos en las células deficientes.

Es quizá la aplicación última de esta tecnología al tratamiento de enfermedades hereditarias. Se ha conseguido aislar ya genes «sanos» para algunas proteínas causantes de enfermedades hereditarias. Si uno de estos genes se puede incorporar, junto con sus elementos de control, en una célula defectiva y ésta puede ser devuelta al organismo, la enfermedad hereditaria podría ser curada. Se sabe desde hace tiempo que es posible implantar en ratones células de la médula ósea manipuladas in vitro.

Existe ya un volumen importante de investigación con mamíferos pequeños como ratones y conejos introduciendo segmentos de DNA en sus células (Yale, Rockefeller, NIH).

#### FLIACIÓN DEL NITRÓGENO

n-

e.

OS

le

IS

S,

r-

S

1-

0

n

S

sí

á

n

S

De gran importancia en agricultura, puesto que puede hacer posible la eliminación del requerimiento de abonos nitrogenados.

Ni los animales ni las plantas, sólo ciertas bacterias pueden convertir el nitrógeno atmosférico en nitrógeno orgánico nutritivo. Las plantas leguminosas son capaces de fijar nitrógeno gracias a las bacterias que llevan simbióticamente en las raíces. Todas las demás plantas necesitan para crecer abonos nitrogenados cuya fabricación se hace a partir de sustancias orgánicas, lo que encarece el proceso. Si fuera posible aislar los genes bacterianos que controlan la fijación del nitrógeno e introducirlos en la semilla de una planta cualquiera (trigo, maíz, etc.), se conseguirían nuevas variedades de plantas capaces de crecer sin abonos nitrogenados. Las repercusiones sociales y económicas de este proceso serían enormes. Solamente el estudio y mejora de las cepas bacterianas fijadoras de nitrógeno ya existentes supondría incrementos en la producción a corto plazo.

Los genes controladores de la fijación de nitrógeno de algunas bacterias se han introducido en los cromosomas de levaduras sin que hasta el momento se haya conseguido su funcionamiento (Cornell University). Éste es un paso previo a la introducción de los genes en las plantas. El estudio del funcionamiento de los genes responsables de la fijación de nitrógeno se está llevando a cabo en varias instituciones de investigación (Massachusetts Institute of Technology, Max Plank, etc.).

# PROTEÍNAS CELULARES (SCP, SINGLE CELL PROTEIN)

Tienen aplicación en el campo de la ganadería como fuente alternativa de proteínas.

Las proteínas celulares (SCP, Single Cell Protein) se refieren a levaduras, bacterias, hongos o algas cultivados para aprovechar su contenido proteico. Las células de estos organismos contienen carbohidratos, lípidos, vitaminas y proteínas cuya obtención sería más cara por otros medios. Estos procesos, sin embargo, son caros debido a que las fermentaciones requieren energía y trabajo en condiciones estériles. Además se ha observado que si estos microorganismos forman una parte sustancial de la dieta, su alto contenido en ácidos nucleicos pueden dar lugar a problemas renales. A menudo se encuentran microorganismos distintos que poseen ventajas parciales en estos procesos, por lo que el intercambio de genes entre ellos por ingeniería genética podría desarrollar nuevas cepas óptimas para la obtención de SCP a precios competitivos.

Se ha conseguido alterar el metabolismo de un microorganismo que crece mejor en medios nutrientes a base de metanol. El proceso ha sido posible gracias a la transferencia de genes de una especie de bacterias a otra, mejorando de esta manera la eficiencia de utilización de nitrógeno de la bacteria receptora (Imperial Chemical Industries en Inglaterra).

#### DESARROLLO DE INSECTICIDAS

Tienen interés en el campo de la agricultura para control de las plagas.

Existen multitud de microorganismos (bacterias, protozoos y virus) que afectan patogénicamente a los insectos que constitu-yen las plagas de la agricultura. Estos microorganismos o sus productos naturales pueden usarse para inducir enfermedades en los insectos directamente o bien en combinación con insecticidas

químicos. Esta estrategia está llamada a sustituir o reducir al mínimo el empleo de productos químicos como insecticidas debido al consumo de energía, coste y contaminación que su uso lleva consigo. Se ha demostrado que varios microorganismos inductores de enfermedades en insectos, no son peligrosos para el hombre o vertebrados. A pesar de todo, éste es un punto que necesita un amplio estudio antes de poder ser aplicado extensivamente. Se han identificado y usado ya algunos de los microorganismos para control de plagas de insectos aunque su aplicación todavía está poco desarrollada.

La manipulación genética en este campo puede contribuir al desarrollo de las cepas apropiadas mediante combinación de especies distintas de microorganismos. El reciente desarrollo de estas técnicas hace que las aplicaciones en este campo no se esperen a corto plazo.

#### EXTRACCIÓN DE METALES

Los microorganismos utilizados pertenecen al género de bacterias tiobacilo. Son bacterias que viven en los ácidos y obtienen energía para su crecimiento, produciendo hierro oxidado, ácido sulfúrico y sales metálicas del ácido sulfúrico. El hierro oxidado y el ácido sulfúrico producido por las bacterias sirve para extraer uranio y otros metales, de los minerales que los contienen en bajas proporciones. Estos procesos se utilizan ya debido a su simplicidad y bajo coste aunque es muy posible que se puedan mejorar mediante manipulaciones genéticas de las cepas responsables de estos procesos.

Con cepas naturales de tiobacilos este proceso se utiliza para recobrar uranio de minerales con un contenido muy bajo, proceso que sería inviable económicamente por otros medios (India, Canadá, Rusia). En Alemania (Hannover) se está estudiando esta posibilidad, con la utilización de varias cepas de tiobacilos. El método puede aplicarse a la obtención de cobre, cinc y antimonio, además de uranio. Existen proyectos de extracción de metales desarrollando cepas de bacterias como concentradores, todavía en estado de laboratorio (Incold & Biogen). También se están investigando bacterias para controlar la producción de metales pesados (General Electric, Co.).

#### BIODEGRADACIÓN

Gran parte de la contaminación proviene de desechos poco biodegradables tales como plásticos, detergentes, etc., y de la gran cantidad de compuestos químicos que sobrepasan la capacidad del ecosistema natural para su eliminación, tales como el fósforo y productos de desecho de la industria química. El problema se puede atacar desarrollando cepas de microorganismos que sean capaces de degradar o asimilar estos compuestos. A menudo pueden encontrarse cepas naturales capaces de llevar a cabo algunos de los pasos para la degradación. La combinación de las capacidades de varias cepas naturales por métodos de la ingeniería genética daría lugar a las cepas necesarias para llevar a cabo una biodegradación completa.

En este sentido, se ha desarrollado ya una cepa de bacterias capaces de destruir residuos de crudos (General Electric Co.).

#### VARIEDADES NUEVAS DE PLANTAS Y ANIMALES

El uso de selecciones genéticas para generar individuos con características hereditarias favorables a su cultivo o cría, dentro de una misma especie, es una técnica muy antigua. La posibilidad de generar nuevos individuos mediante transferencia de genes desde una especie a otra ha quedado abierta por medio de los métodos de la ingeniería genética. Así, las levaduras se están investigando como medio de convertir los desechos agrícolas en etanol, que se utilizaría como fuente de energía. Ahora bien, las

levaduras no son capaces de romper la celulosa que se contiene abundantemente en estos desechos. Otros microorganismos poseen celulasas para romper la celulosa, sin embargo no producen etanol. La transferencia de los genes de las celulasas a las levaduras fementadoras podría generar un nuevo organismo capaz de efectuar los dos procesos.

En la Universidad de Stanford se está trabajando con deter-

minados genes del maíz y de levaduras. Estos trabajos permitirán introducir genes de levaduras en el maíz o amplificar algunos genes que están en el maíz, dando lugar a variedades más eficientes y con mayor productividad. En la Universidad de Yale se ha logrado transplantar plásmidos de bacterias conteniendo enzimas a zigotos de ratón, consiguiéndose el nacimiento de ratones que contienen enzimas del plásmido.

#### Cuadro sinóptico de las aplicaciones de la Ingeniería Genética

Actividad	Tecnologías actuales	Tecnologías futuras	Tiempo comercialización utilizando tecnologías futuras (plazo)
Producción de hidrógeno	Vía procesos petroquímicos Vía procesos electroquímicos	Biofotólisis	Largo
Producción de hidrocarburos	Refino del petróleo	Cultivos agroenergéticos	Largo
Producción de metano	Destilación gas natural	Biodegradación de residuos orgá- nicos agrícolas y urbanos	Medio
Producción de metanol	Vía gas de síntesis	Conversión de metano a metanol	Medio
Producción de etanol	Vía adición ácido sulfúrico a eti- leno y fermentación glucosa y almidón	Conversión directa de celulosa a etanol	Corto
Obtención de productos químicos intermedios	Vía proceso de síntesis química	Vía procesos microbiológicos	Corto
Obtención de productos de química fina	Vía extracción Vía síntesis química Vía fermentación	Vía procesos microbiológicos	Medio
Produción de péptidos y pro- teínas	Vía extracción Vía síntesis química Vía fermentación	Vía procesos microbiológicos	Corto
Producción de antígenos virales	Vacunas clásicas	Síntesis de proteínas vía procesos microbiológicos	Largo
Producción anticuerpos	Vía extracción de animales vivos sensibilizados	Anticuerpos monoclonales	Corto
Genes		Manipulación genética	Largo
Producción de fertilizantes	Fertilizantes químicos: Vía síntesis química	Trasplante a plantas de genes de fijación nitrógeno en micro- organismos	Largo
Proteínas		Microorganismos que convierten hidratos de carbono en pro- teínas	Medio
Producción de insecticidas	Insecticidas químicos: Vía síntesis química	Microorganismos inductores de enfermedades de insectos	Largo
Extracción de metales	Procesos metalúrgicos	Proceso de lixiviación con bac- terias manipuladas	Medio
Eliminación de desechos poco biodegradables	Incineración	Vía procesos microbiológicos	Largo
Variedades nuevas de plantas y animales	Selección genética	Manipulación genética	Largo



# EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

#### W. French Anderson

Director del Laboratorio de Hematología Molecular del «National Heart, Lung and Blood Institute» National Institutes of Health. Bethesda, Maryland

La ingeniería genética consiste en extraer y aislar a los genes de los seres vivos y, en su caso, transferirlos de un organismo dador a otro receptor.

Desde el origen de esta técnica, en los años setenta, se ha planteado si sería posible emplearla para curar algunas enfermedades hereditarias. En un cierto número de casos nacen bebés con deficiencias o alteraciones graves debidas al fallo de un solo gen. Si fuera posible injertar un gen normal en su lugar, ¿no sería acaso una terapia perfecta al no necesitar ningún otro cuidado? Pero hasta principios de los años ochenta este tipo de «terapia génica» parecía utópica.

Hoy ya no es así. Por este medio ya se han curado algunas enfermedades en animales, y actualmente se están realizando perfeccionamientos técnicos que permiten plantearse de aquí a uno o dos años las primeras terapias génicas. Por supuesto, este tipo de intervención suscita problemas éticos. Pero, reservadas a la corrección de enfermedades hereditarias de individuos particulares, ¿se salen las terapias génicas del marco tradicional de la medicina? W. French Anderson, médico e investigador que trabaja en el campo de la terapia génica, ofrece en este artículo el estado actual de esta técnica y las discusiones que en el aspecto ético suscita.

Existen aproximadamente 3.500 enfermedades genéticas, es decir, debidas a un patrimonio genético «deficiente». Algunas se manifiestan en el nacimiento, como la trisomía 21 (habitualmente llamada mongolismo) o la galactosemia (una enfermedad provocada por la intolerancia de la leche, que provoca en el recién nacido diarreas, vómitos, amarilleamiento de la piel y problemas neurológicos). Otras se manifiestan en los meses posteriores al nacimiento. Este es el caso de la enfermedad de Tay-Sachs, cuyos síntomas son la ceguera y parálisis a partir de los 6 meses y que provocan la muerte hacia los 4 años, debido a la degeneración del sistema nervioso. Otras se manifiestan aún más tardíamente, como la miopatía de Duchenne, una atrofia muscular que aparece hacia los 2 años y que provoca lentamente la parálisis total antes de los 20 años.

Las enfermedades genéticas pueden ser o no hereditarias. Algunas consisten en anomalías del número de cromosomas, como en el caso de la trisomía 21 (presencia de tres cromosomas número 21 en el patrimonio genético del individuo afectado, en lugar de dos). Tales anomalías pueden proceder de errores imprevistos en los procesos de formación de células sexuales en uno de los padres. En este caso no son hereditarias y los padres de un niño anormal de este tipo pueden estar casi seguros de tener otros hijos normales.

En cambio, las enfermedades genéticas citadas anteriormente, como la galactosemia, la enfermedad de Tay-Sachs y la miopatía de Duchenne son hereditarias, es decir, transmitidas de padres a hijos. Las enfermedades hereditarias son debidas a la presencia de uno o varios genes anormales en el patrimonio genético de una línea familiar. Las que no dependen más que de un gen -enfermedades monogénicas- se transmiten de acuerdo con las leyes de la herencia llamadas «leyes de Mendel» (véase Mundo Científico, n.º 38. p. 702, julio/agosto 1984).

Si se le añaden las malformaciones congénitas (malformaciones cardíacas, labio leporino, pie bot, debidas a accidente en el decurso del programa genético del desarrollo embrionario), las enfermedades genéticas en sentido amplio afectan al 5 % de los nacimientos. Sin embargo, cada una de estas enfermedades, consideradas aisladamente, afectan a un pequeño número de casos. Por ejemplo, la mucoviscidosis es la enfermedad hereditaria más frecuente en la población de origen europeo (consiste en un grave problema respiratorio y digestivo debido a la abundante secreción de mucus viscoso en los bronquios e intestinos). Pero solamente representa un caso de cada 2.000 nacimientos aproximadamente.

#### LA MEDICINA DESARMADA

Frente a estas enfermedades extremadamente numerosas y variadas en sus manifestaciones, la medicina generalmente no puede hacer nada. En la actualidad se puede curar relativamente bien sólo un pequeño número de ellas. La fenilcetonuria es el ejemplo típico: se trata de un problema del metabolismo de un aminoácido, la fenilalanina. En los individuos afectados, este aminoácido aportado por los alimentos no es metabolizado por las células y se acumula en los tejidos, lo que provoca sobre todo un retraso en el desarrollo nervioso y mental.

Esta enfermedad hereditaria afecta solamente a un niño de cada 15.000 nacimientos. Pero se puede detectar mediante una prueba bioquímica poco costosa sobre una gota de sangre del recién nacido (hoy se practica sistemáticamente en todas las maternidades): si es positivo se prescribe un régimen alimentario desprovisto de fenilalanina hasta los 10 años. A cambio de esta vigilancia constante de la alimentación y de periódicos exámenes de sangre, el individuo afectado se puede desarrollar perfectamente v vivir normalmente su edad adulta. En el caso de otra enfermedad hereditaria, el hipotiroidismo, se puede practicar una prueba radioinmunológica con un poco de sangre del recién nacido y detectar la insuficiencia de la secreción de las hormonas del tiroides. Esta enfermedad hereditaria es una de las más frecuentes, en las poblaciones de origen europeo: afecta a un recién nacido por cada tres mil, aproximadamente, y provoca el enanismo y un profundo retraso mental. Felizmente se puede curar. Esta prueba hoy se practica sistemáticamente en todos los recién nacidos. El tratamiento consiste en administrar al individuo las hormonas tiroidales de las que carece, y si se aplica bastante pronto permitirá un desarrollo normal, pero debe aplicarse durante toda la vida.

Junto a estos ejemplos de tratamientos eficaces de enfermedades hereditarias, existen muchas otras para las que la terapéutica es mucho menos satisfactoria: éste es el caso de las enfermedades de la hemoglobina (el pigmento rojo de la sangre que asegura el transporte del oxígeno en los glóbulos rojos), como la drepanocitosis o las talasemias. Los individuos afectados tienen

una hemoglobina anormal. En el caso de la drepanocitosis (o anemia de glóbulos rojos falciformes), provoca la destrucción de los glóbulos rojos (y la anemia) o la obstrucción de los vasos (lo que ocasiona infartos cardíacos, gangrenas en las extremidades, etc.). Esta enfermedad hereditaria se da sobre todo en las poblaciones africanas, donde en algunas regiones puede afectar hasta el 2-3 % de los recién nacidos. También se encuentra entre los antillanos (descendientes de africanos) con una frecuencia de uno por cada 400 nacimientos, y entre los negros norteamericanos, pero con unas frecuencias más bajas (aproximadamente uno por cada 2.500 nacimientos). Las talasemias consisten en un defecto de la síntesis de la molécula de la hemoglobina, y los individuos afectados son anémicos (su sangre no puede aportar correctamente oxígeno a los tejidos). La betatalasemia es una variedad que afecta principalmente a las poblaciones de la cuenca mediterránea (Italia, Cerdeña, Córcega, Grecia, Mogreb, etc.). En algunas regiones puede alcanzar proporciones elevadas: en Chipre, entre el 1 y el 2 % de los recién nacidos están afectados por la enfermedad. Los individuos con drepanocitosis o talasemia (en ausencia de tratamiento) raramente sobrepasan los 20 años. El mejor tratamiento que se ha encontrado consiste en repetidas transfusiones sanguíneas. Pero este tratamiento conduce a una acumulación potencialmente mortal, de un exceso de hierro en los tejidos. Por tanto, es necesario un tratamiento de por vida con el Desperal<sup>®</sup>, una droga que se combina con el exceso de hierro y lo elimina del cuerpo. Combinando la transfusión de sangre y la eliminación del exceso de hierro, los pacientes pueden alcanzar los 30 años o más.

En el caso de la mucoviscidosis, la terapéutica solamente es paliativa: oxigenoterapia, antibióticos, enzimas digestivos, régimen alimentario, etc. Pocos individuos afectados sobrepasan los 20 años. Lo mismo sucede con la miopatía de Duchenne: la quinesiterapia solamente retrasa la aparición progresiva de la parálisis general.

En el caso de una enfermedad hereditaria de la que volveremos a hablar a lo largo de este artículo, la enfermedad de Lesch-Nyhan, la terapéutica también es muy imperfecta. Esta enfermedad (1 caso por 16.000 nacimientos) se manifiesta en el bebé en forma de un desarrollo cerebral retrasado y problemas nerviosos importantes que se traducen en comportamientos agresivos de automutilación (el niño se muerde los labios y los dedos, en el sentido literal de la expresión). Esta enfermedad comporta también una acumulación de ácido úrico en los riñones, lo que provoca su destrucción y la muerte del niño. Actualmente es posible combatir eficazmente esta acumulación mediante un medicamento llamado alopurinol. De esta manera se salva la vida del niño, pero no se pueden curar los problemas nerviosos, ya que éstos son debidos a la ausencia del enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HPRT) en las células nerviosas (la enfermedad es provocada por un defecto en el gen que determina la síntesis de este enzima).

#### LOS INJERTOS DE TEJIDOS

Tendremos ocasión de hablar repetidamente, en el marco de este artículo, de dos enfermedades hereditarias muy raras: se trata de la deficiencia del enzima adenosindesaminasa (ADA) —se han descrito menos de 100 casos en todo el mundo— y de la deficiencia en enzima polinucleótido-fosforilasa (PNP) —con menos de una docena de casos conocidos mundialmente—. Estos dos tipos de deficiencias enzimáticas (debidas a mutaciones en los genes que codifican los enzimas en cuestión) provocan una deficiencia más o menos completa del sistema inmunitario. Los niños afectados no pueden enfrentarse a la menor infección microbiana, incluso la más benigna. Si se quiere evitar una muerte rápida, se les debe aislar desde el momento del nacimiento en un recinto estéril (una «burbuja de plástico») donde se les deja crecer. Seguidamente se intenta restaurar el funcionamiento de su

sistema inmunitario. En el caso de la deficiencia en adenosindesaminasa, las transfusiones sanguíneas repetidas de glóbulos rojos pueden tener cierta eficacia: los glóbulos rojos normales contienen este enzima que puede ser reciclado en el organismo a partir de esta fuente. Pero las transfusiones sanguíneas repetidas presentan a la larga serios inconvenientes, como ya hemos citado. Otro método consiste en intentar la regeneración del sistema inmunitario deficiente de estos recién nacidos, realizando lo más pronto posible injertos de tejidos que contengan las células madre del sistema inmunitario (como el tejido de la médula ósea o algunos tejidos fetales). Para conseguirlo hace falta que el tejido injertado sea «compatible», es decir, que no provoque la reacción de rechazo del huésped respecto a las células de la médula transferida. Para encontrar un tejido apropiado se requieren donantes apropiados (habitualmente miembros de la misma familia que el recién nacido afectado). Pero no siempre es posible encontrar el donante adecuado; por ello se utilizan también tejidos de hígado o de timo extraídos de fetos procedentes de abortos. Este sistema no deja de plantear problemas éticos, y, en cualquier caso, la mortalidad sigue siendo relativamente elevada ya que pueden aparecer numerosas complicaciones a consecuencia de esta operación a pesar de los últimos avances (véase Mundo Científico, n.º 49, p. 804, julio/agosto 1985).

El método de los injertos de hecho ha sido probado durante estos últimos años, con un éxito variable, para un cierto número de enfermedades hereditarias debidas a una deficiencia a nivel de células procedentes de la médula ósea. En este tejido, que se encuentra en el interior de los huesos largos (como el fémur), se encuentran las células madre de los glóbulos rojos y blancos que circulan por el organismo. En 1982, por ejemplo, un equipo italoamericano consiguió curar una talasemia en un joven de 16 años mediante un injerto de médula ósea. Pero el éxito de la operación al parecer se debe en gran parte a la «compatibilidad» casi perfecta entre el tejido injertado y el receptor (el donante era la hermana del enfermo). Por tanto, este tipo de resultados son difícilmente generalizables, a menos que la técnica de los injertos experimente grandes mejoras (quizá nos encontramos en esta vía gracias a un medicamento como la ciclosporina, que favorece la neutralización de los fenómenos inmunológicos del rechazo). Sin embargo, durante estos últimos años ha aparecido una nueva estrategia en el tratamiento de las enfermedades hereditarias: se trata de intentos de terapia génica, es decir, injertos de genes normales en individuos afectados, con miras a mitigar sus genes «de-

Desde la aparición de la ingeniería genética, la extracción de genes de un patrimonio genético dado, ya sea de una bacteria, de un animal o del hombre, se ha convertido en un hecho relativamente fácil. Una vez extraídos y aislados, estos genes pueden ser conservados en colibacilos (Escherichia coli), según un método hoy ya clásico en ingeniería genética (se dice que los genes albergados dentro de colibacilos están clonados). Seguidamente pueden ser recuperados y estudiados respecto de su composición química, su funcionamiento, etc. Después pueden ser transferidos (injertados) en células animales cultivadas e incluso en animales vivos, como los ratones. De hecho, desde principios de los años ochenta se ha podido contemplar la realización de numerosos experimentos que consisten en injertar un gran número de genes distintos en ratones. Estos genes, con suerte, pueden llegar a funcionar (o expresarse, es decir, dirigir la síntesis de la proteína que codifica). El experimento de R. L. Brinster y R. D. Palmiter realizado en 1982 se ha hecho célebre: estos investigadores norteamericanos consiguieron realizar el «injerto» del gen de la hormona del crecimiento de la rata a ratones: éstos se convertían en gigantes (véase Mundo Científico, n.º 26, p. 664, junio 1983). Por tanto, hay hoy técnicas de injerto de genes en organismos muy evolucionados, como los mamíferos, sobre las cuales volveremos

Entre las 3.500 enfermedades genéticas humanas conocidas,

Las enfermedades genéticas son muy numerosas (más de 3.000) y muy variadas en sus manifestaciones. Pero, en general representan un pequeño número de casos. Además, su frecuencia varía según las etnias y la distribución geográfica de las poblaciones. Las tres enfermedades de la base de la tabla son las que recibirán los primeros intentos de terapia génica.

Enfermedad	Frecuencia de los bebés afectados al nacer	Patología	Terapéutica	
Mucoviscidosis	1/2.000 en las poblaciones de origen europeo	Problemas respiratorios e intestinales	Cuidados intensivos (antibióticos, quinesiterapia, oxigenoterapia) no permite sobrepasar los 20 años	
Hipotiroidismo congénito	1/3.000 en las poblaciones de origen europeo	Enanismo Deficiencia intelectual grave	Tratamiento perfecto (hormonas tiroideas), pero debe administrarse toda la vida	
Enfermedad de Tay-Sachs	1/3.000 en las poblaciones judías originarias de Europa central	Ceguera Parálisis	El niño muere con poca edad (4 años)	
Drepanocitosis	<ul> <li>1/100 en algunas poblaciones de África</li> <li>1/400 en las Antillas</li> <li>1/2.500 en los negros norteamericanos</li> <li>1/6.000 en los europeos</li> </ul>	Enfermedad de la sangre: anemia, gangrena, infarto	Transfusiones. Los individuos afectados pueden vivir hasta la edad adulta gracias a cuidados intensivos.	
Fenilcetonuria	1/15.000	Deficiencia intelectual	Tratamiento perfecto (régimen alimentario especial hasta la adolescencia)	
Enfermedad de Lesch-Nyhan	1/15.000	Problemas neurológicos (agresividad, automutilación) Destrucción de los riñones	El tratamiento remedia los problemas renales pero no los neurológicos	
Deficiencia en adenosin- desaminasa (ADA)	50 casos conocidos mundialmente	Déficit total del sistema	Transfusión o injerto de médula óse	
Deficiencia en polinucleo- tidofosforilasa (PNP)	9 casos conocidos mundialmente	inmunitario (infecciones, etc.)	o tejidos fetales Vida en una «burbuja estéril»	

han sido clonados los genes normales de algunas decenas. Se trata, por ejemplo, de genes de la globina (las proteínas fundamentales de la hemoglobina) que son afectados en las enfermedades de la sangre, como las drepanocitosis o las talasemias. El gen que gobierna la síntesis de la hipoantina-guanina-fosforribosatransferasa (HPRT) también ha sido clonado (recordemos que su ausencia causa la enfermedad de Lesh-Nyhan). También lo han sido los genes que codifican la adenosindesaminasa y la purina nucleotidofosforilasa (cuyas deficiencias son responsables de enfermedades del sistema inmunitario, como anteriormente se ha comentado); el gen de la α —antitripsina (responsable de algunas formas genéticas de una enfermedad respiratoria llamada enfisema pulmonar-; los genes de los factores VII y IX de la coagulación de la sangre (la alteración de los cuales es la causa de las hemofilias A y B respectivamente); el gen de la hormona del crecimiento (responsable del enanismo hipofisario, etc.) (véase, Mundo Científico, n.º 38, p. 728, julio/agosto, 1984).

e-

0-

ntir

na ás aea ji-Cla 0nile ji-Tılya ia lo

te ro de se -), OS 00 de la 1» ra OS ía la in va se T-

e-

de

ti-

en

0-

es

te

ón

ri-

ıi-

os

0-

ar

ei-

ıi-

la

an

1).

IV

OS

ıs,

Como hemos visto anteriormente, para un pequeño número de enfermedades hereditarias sólo se dispone de terapéuticas paliativas que presentan generalmente muchos inconvenientes e insuficiencias. Por otra parte, no se sabe curar totalmente un gran número de enfermedades hereditarias. ¿No sería lógico intentar curar estas enfermedades en su origen, es decir, al nivel mismo del patrimonio genético, «injertando» en el enfermo el gen normal del que carece?

En términos generales, si fuera posible una terapéutica de este tipo, tendría la ventaja sobre todas las demás de constituir una

reparación definitiva del defecto orgánico inicial, que no necesitaría ningún tratamiento posterior. Se espera que un gen «injertado» en el patrimonio genético de un paciente permanecerá en él para siempre. Este tipo de intervención constituye, en el sentido amplio del término, una manipulación genética. Pero no podemos abusar de esta denominación. El «injerto» de un gen normal que reemplace a un gen defectuoso, por supuesto que altera la constitución biológica del paciente que la sufre, pero en el sentido de restablecer su normalidad. Por tanto, esta operación no difiere fundamentalmente de la que efectúa el cirujano que, por ejemplo, repara una malformación cardíaca cortando y cosiendo los tejidos cardiovasculares. Por último, como quedó discutido en detalle en el informe norteamericano publicado por la Office of Technology Assessment (OTA), la mayoría de especialistas en ética afirman que la terapia génica, en la medida que afecta solamente a las células del cuerpo pero no a las células sexuales, no plantea problemas fundamentales de ética, a no ser los inherentes a las pruebas en individuos humanos de las nuevas terapéuticas (nuevos medicamentos, nuevos tratamientos, etc.). Volveremos después a ello.

#### LA ÉTICA DE LA TERAPIA GÉNICA

La idea de la terapia génica ha venido siendo discutida desde hace 20 años, pero inicialmente se la consideró utópica. Si un individuo es portador de un gen defectuoso, cada una de los millones de células que componen su cuerpo están afectadas, ya que cada célula posee un ejemplar completo del patrimonio genético (formado por el juego de cromosomas contenido en el núcleo de cada célula). Incluso si se considera que el funcionamiento de un gen dado sólo se requiere en un solo órgano (el sistema nervioso, por ejemplo), continúa representando millones o miles de millones de células a las que se debería «injertar», sin contar con el hecho de que es necesario que se pueda acceder a él, lo que para un órgano interno, como el cerebro, no es nada fácil. Sin embargo, a principios de los años ochenta se empezaron a evaluar de forma distinta las dificultades que plantea la terapia génica. Quizás algunas enfermedades hereditarias podrían prestarse mejor que otras a este tratamiento. En especial, las enfermedades de la hemoglobina podrían representar un caso favorable. Este pigmento se encuentra en los glóbulos rojos, y éstos tienen una vida muy corta en el organismo, por lo que son renovados sin cesar a partir de células madre situadas en la médula ósea. Además, ésta puede extraerse con bastante facilidad mediante punción de los huesos largos. Sabido esto, para tratar una talasemia mediante terapia génica se podría emplear el siguiente protocolo; puncionar un poco de médula ósea, injertar el gen normal de la globina (obtenida de un clon bacteriano que lo albergue) y reinyectar las células de la médula ósea tratadas. En algunas condiciones se podría multiplicar y suplantar a las células portadoras del gen defectuoso de la globina: de esta manera el individuo habría recuperado la posibilidad de producir una hemoglobina normal.

Esto fue lo que intentó llevar a cabo en 1980 el biólogo norteamericano Marcus Cline en dos mujeres afectadas de talasemia, una italiana y la otra israelita. Su intervención fracasó y, además, recibió una condena casi general desde el punto de vista ético, va que no estaba respaldada por una experimentación animal previa. Desde el código ético de Nuremberg se considera necesario que todo intento de terapéutica nueva se haya experimentado primeramente en animales. Comentando con el especialista de ética, John Fletcher, este desgraciado intento de terapia génica, propuse que toda nueva investigación en este campo debería comenzar primeramente por el perfeccionamiento de la técnica en animales. Ésta, para ser considerada eficaz, debería satisfacer totalmente tres condiciones: —se debe injertar el gen solamente en las células que se desea tratar. No debe insertarse en las células que no se necesita curar como, por ejemplo, las células sexuales; -el gen «injertado» debe funcionar normalmente, es decir, gobernar la síntesis del enzima que codifica en cantidades ni demasiado pequeñas (ya que sería ineficaz), ni demasiado grandes (lo que podría desequilibrar peligrosamente el organismo)—; y finalmente, el gen «injertado» no debería alterar a la célula, convirtiéndola, por ejemplo, en cancerosa. ¿En qué estado se encuentran hoy las técnicas de terapia génica?

#### INJERTOS DE GENES EN ANIMALES

Antes de examinar el estado de las técnicas que se podrían llegar a aplicar en el hombre hay que mencionar que hasta hoy se han dado tres casos de corrección de enfermedades hereditarias en animales mediante terapia génica. En 1982 G. Rubin y A. Spradling, en Baltimore, restablecieron el color rojo normal en el ojo de drosófilas (moscas del vinagre) que presentaban una mutación del gen que codifica el enzima determinante del color del ojo, y que debido a ello tenían los ojos de color rosa pálido (véase Mundo Científico, n.º 40, p. 1004, octubre 1984). Esta curación fue obtenida mediante la inyección del gen normal en los embriones de la mosca. El gen pudo integrarse en los cromosomas de las moscas tratadas ya que había sido unido a una molécula especial de ADN que sirvió de vector. La astucia técnica era que este ADN vector no era otra cosa que un «elemento genético móvil», es decir, una variedad de estos genes «saltadores» descubiertos por Bárbara McClintock y que está presente en gran cantidad en el patrimonio genético de las drosófilas. Este tipo de «elemento genético móvil» tiene como característica una gran afinidad por

el material genético, de manera que, inyectado en la célula, se integra en el ADN cromosómico del núcleo. Desgraciadamente, estos elementos genéticos transponibles, que podrían emplearse en la terapia genética, aún no han sido descubiertos en los mamíferos.

Por su parte, R. E. Hammer, R. D. Brister y R. L. Palmiter en Filadelfia, en 1984 consiguieron corregir el enanismo hereditario en ratones, el cual era provocado por una mutación genética que afecta a la producción de la hormona del crecimiento. La técnica consistía en inyectar en huevos fecundados de los ratones mutantes el gen normal de la hormona del crecimiento de la rata, asociado a un segmento especial de ADN, destinado a asegurar su funcionamiento (véase *Mundo Científico*, n.º 18, p. 932, octubre 1982). Sin embargo, esta corrección no fue controlada demasiado bien, ya que los ratones enanos se convirtieron en gigantes, y además sufrieron alteraciones diversas, como una drástica caída de la fertilidad de las hembras.

Recientemente, en julio de 1985, tres equipos que trabajaban independientemente consiguieron corregir una deficiencia hereditaria en los ratones. Uno de los equipos era francés y trabajaba en el laboratorio de genética molecular de los eucariontes de Estrasburgo. Los otros dos equipos eran norteamericano y japonés, de la universidad de Osaka. La deficiencia de los ratones que se trató consistía en la imposibilidad de responder mediante formación de anticuerpos a la penetración en el organismo de cuerpos extraños especiales (por ejemplo, algunas moléculas sintéticas). Esta deficiencia es debida a la alteración de un gen que pertenece al complejo mayor de histocompatibilidad (se trata de los genes llamados HLA en el hombre y H2 en el ratón). Los investigadores inyectaron el gen en cuestión, que ya existía anteriormente en estado clonado, a embriones deficientes de ratón: los ratones que nacieron de ellos se revelaron «curados», es decir, capaces de fabricar los anticuerpos adecuados contra estas moléculas de síntesis. Estos experimentos de corrección de enfermedades hereditarias prueban que es posible remediar algunas de ellas mediante injerto de genes.

Pero los métodos empleados en estos tres casos no son al parecer trasladables al hombre por varias razones. Las técnicas del injerto de genes en los huevos fecundados del ratón se basan en inyecciones por medio de pequeñísimas pipetas. Éste es un método poco eficaz: los mejores equipos consiguen, como mucho, obtener algunos ratoncitos portadores de genes «injertados» por cada cien huevos inyectados. Además esta técnica provoca anomalías genéticas y cromosómicas ligadas a la inserción en los cromosomas del material genético extraño (véase Mundo Científico, n.º 33, p. 212, febrero 1984). Finalmente, en el caso de la especie humana no es fácil practicar una intervención de este tipo en un huevo acabado de fecundar: además del problema que supone la recuperación del huevo fecundado en las vías genitales de la madre, hay que tener en cuenta que no toda la descendencia de los padres estará afectada por la anomalía (la proporción viene determinada por las leyes de Mendel). Dicho de otra manera, a menos de realizar un diagnóstico de la anomalía genética en el huevo fecundado, lo cual es imposible, se corre el riesgo de realizar inyecciones de genes normales en embriones que ya los poseen.

En cuanto a la técnica empleada en drosófila, se recurre a un «elemento genético móvil» extraído del genomio de estos insectos. Esto es lo que hace posible la eficaz inserción del gen injertado en el cromosoma de las células en que se le inyecta. Pero los «elementos genéticos móviles» de este tipo no parece que existan en los vertebrados, y por tanto en el hombre, como ya hemos dicho. Sin embargo, existe en estos seres vivos una cosa parecida: los retrovirus (véase *Mundo Científico*, n.º 35, p. 408, abril 1984). Se trata de una familia de virus cuyo patrimonio genético está formado por ARN (y no por ADN, como en la mayoría de seres vivos). Estos virus, formados por una cubierta proteica que encierra el patrimonio genético, tienen necesidad, como todos los

virus, de parasitar células de organismos vivos para reproducirse. Pero además tienen que integrarse en el patrimonio genético de sus células huésped. Como éste es ADN, deben recopiar sus ARN en ADN por medio de un enzima muy especial, característico de este grupo de virus: la retrotranscriptasa. Los retrovirus son capaces de infectar con elevada eficacia a los tejidos celulares con los que entran en contacto: hasta el 100 % de las células expuestas a retrovirus son susceptibles de presentar en seguida, en sus cromosomas, el genomio de estos «parásitos». Una técnica de injerto de genes que se sirva de retrovirus como vector, es mucho más eficaz que el método clásico de ingeniería genética que consiste en hacer penetrar moléculas de ADN en las células. Este método pone ADN en contacto con la célula en una solución de fosfato cálcico: el ADN solamente penetra en una célula de cada millón (éste es el método seguido por Cline en el fracasado intento de hacer penetrar el gen de la globina en las células de la médula ósea de enfermos de talasemia: de ahí que no tuvieran ninguna posibilidad de éxito.) Actualmente se puede afirmar que la mayoría de los equipos que intentan realizar terapia génica en el hombre emplean retrovirus. Sin embargo, éstos plantean importantes problemas, ya que habitualmente se trata de agentes infecciosos responsables de numerosos cánceres animales, y que en los pocos casos equivalentes humanos son responsables de leucemias o del SIDA. Por tanto, hay que controlar su empleo de forma estricta. Pero antes de examinar esta cuestión, veamos primeramente cuáles son las enfermedades hereditarias candidatas para las primeras pruebas de terapia génica, cuáles son los equipos que trabajan en este campo y cuáles son las grandes líneas de los protocolos planteados.

e

1-

S

0

8

3

0

n

a

le

ie

16

le

OS

e

n

é.

e.

le

a

as

ın

é-

0,

o-

la

es ia ea,

os in

ro isos

a:

4).

tá

es

n-

OS

## LAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS CANDIDATAS

A principios de los años ochenta todo el mundo pensaba que el primer intento de terapia génica se centraría en una enfermedad de la hemoglobina como la talasemia. Parecía que se trataba de enfermedades hereditarias simples, es decir, monogénicas, y causadas por el gen de la  $\beta$ -globina, ya que había sido clonado (de hecho éste fue el primer gen humano clonado, en 1976). Además, parecía que se podía intentar injertar el gen normal en las células madre de los glóbulos rojos, ya que éstas son fácilmente accesibles mediante una extracción de médula ósea. Pero hoy

se estima que incluso si se llegara a insertar el gen normal de la β-globina de forma muy eficaz por medio de retrovirus, el problema no se habría resuelto. De hecho se ignora casi todo sobre los mecanismos de control de la expresión del gen de la β-globina injertada, la cual se encuentra regulada muy finamente. La molécula de la hemoglobina está compuesta de dos moléculas de β-globina y dos de α-globina. Si esta proporción no es respetada, no se producen moléculas de hemoglobina funcional y la talasemia queda sin curar. Por tanto, previamente hace falta conocer cuáles son los mecanismos reguladores (a nivel del ADN) de la expresión del gen de la β-globina. Un paso en esta dirección ha sido el dado recientemente por Susan Lewis en Triangle Park (Carolina del Sur) mediante la obtención de un ratón mutante que reproduce el modelo talasemia (no sintetiza la β-globina). Nuestro laboratorio de Bethesda, asociado al grupo de Susan Lewis, así como otros laboratorios norteamericanos, se encuentran actualmente en proceso de estudiar a nivel molecular este ratón «talasémico».

Actualmente se piensa que los primeros intentos de terapia génica estarán centrados más bien en la enfermedad de Lesch-Nyhan, o en la deficiencia de adenosindesaminasa o de polinucleotidofosforilasa. Se trata también en este caso de enfermedades monogénicas cuyo gen normal se encuentra en estado clonado; pero lo más importante es que la síntesis del enzima codificado por cada uno de estos genes no necesita, aparentemente, un control muy fino para garantizar una restauración correcta de las funciones deficientes. Además, en los tres casos, el injerto del gen normal se puede efectuar en las células de la médula ósea (fig. 1). En cuanto a las deficiencias enzimáticas señaladas, ello es evidente ya que se trata de deficiencias que afectan a las células madre del sistema inmunitario y, por tanto, localizadas en la médula ósea. Para la enfermedad de Lesch-Nyhan, el lector se puede preguntar por qué los especialistas intentan injertar el gen del enzima HPRT en células de la médula ósea, si la deficiencia en este enzima se manifiesta prioritariamente en el sistema nervioso. De hecho, se debería intentar la terapia génica en las células nerviosas. Pero no se dispone actualmente de ninguna técnica que permita plantear el trasporte del gen de la HPRT hasta estas células, en el interior del cerebro. Pero, hay motivos para pensar que incluso una pequeña aportación de enzima HPRT al cerebro bastaría para prevenir el deterioro del sistema nervioso. Hay seres humanos que poseen una mutación del gen de la HPRT que per-

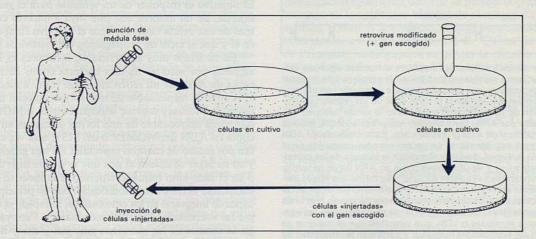


Figura 1. La terapia génica consiste en injertar un gen en el patrimonio genético de un individuo afectado por una enfermedad hereditaria debido a la alteración de uno de sus genes. Se trata, precisamente, de un gen «normal» para paliar el fallo del gen alterado. Actualmente este tipo de intervención solamente se plantea para las enfermedades que afectan a la médula ósea. Es posible puncionar un poco de médula ósea a un individuo afectado, poner estas células en cultivo e infectarlas con un retrovirus modificado que transporte el gen «normal» que se desee

injertar. El retrovirus se insertará en los cromosomas de las células y con él el gen en cuestión. Entonces basta con reinyectar en el paciente las células de médula ósea «injertadas». Si se multiplican suficientemente en el enfermo, podrán llegar a paliar la enfermedad. La enfermedad de Lesch-Nyhan y las inmunodeficiencias ADA y PNP (véase artículo) probablemente serán las primeras enfermedades hereditarias que serán tratadas según este protocolo.

mite la posibilidad de sintetizar pequeñas cantidades del enzima: estos individuos no llegan a enfermar. Por tanto, se espera que en los individuos afectados por la enfermedad de Lesch-Nyhan las células de la medula ósea que hayan integrado el gen normal de la HPRT den lugar a células maduras, es decir, a glóbulos blancos que discurran con la circulación sanguínea. Éstos sintetizarán permanentemente el enzima en cuestión y lo liberarán en el flujo sanguíneo. De esta manera se espera que podrá alcanzar las células nerviosas y, por tanto, restablecer sus funciones.

Actualmente, en Estados Unidos, son muchos los equipos que trabajan en estos proyectos de terapia génica. Los dos grupos más importantes son el nuestro en el National Institut of Health, y un grupo en Boston, en el Massachusetts Institute of Technology y en la Harvard Medical School, que dirigen especialmente R. Mulligan y S. Orkin, y que se proponen curar la deficiencia en adenosindesaminasa. D. Martin (universidad de California, San Francisco), en unión con la compañía de ingeniería genética Genentech, se dedica a la deficiencia en adenosindesaminasa y también en polinucleotidofosforilasa. Finalmente, otros dos equipos independientes trabajan también en la terapia génica de la enfermedad de Lesch-Nyhan: uno es el grupo de T. Caskey en Houston; el otro está formado por el grupo de T. Friedmann, en la universidad de California de San Diego, que trabaja conjuntamente con

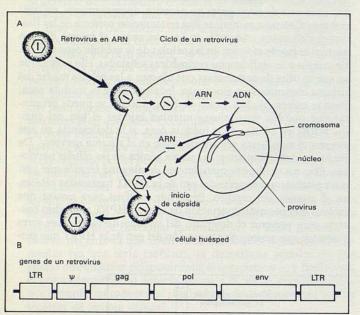


Figura 2. Los primeros intentos de terapia en el hombre sin duda emplearán retrovirus como vectores. Éstos tienen la propiedad de inyectar eficazmente su genomio en una célula huésped e insertarlo con eficacia dentro de los cromosomas de ésta. El ciclo vital de un retrovirus comprende la inyección de su patrimonio genético en la célula huésped (A). Como está formado por ARN, tiene que ser recopiada en ADN, gracias al enzima característico de este grupo de virus. Esta molécula de ADN o provirus se integra seguidamente en un cromosoma contenido en el núcleo de la célula huésped, donde podrá dirigir la síntesis de las proteínas propias del retrovirus y de una nueva copia en ARN de su genomio. Las proteínas se ensamblan alrededor de éste, y se forma una nueva partícula viral que puede emerger de la célula. El patrimonio genético de un retrovirus está compuesto de un pequeño número de genes con unas funciones muy específicas (B). En sus extremos se encuentran las «secuencias terminales repetidas o LTR» que permiten que el provirus se inserte en el ADN del cromosoma huésped, y controlan la intensidad de la síntesis de las proteínas propias del virus. El gen gag dirige la síntesis de proteínas asociadas estrechamente al genomio. El gen pol dirige la síntesis del enzima retrotranscriptasa. El gen env dirige la síntesis de proteínas de la cápsula. También existe una secuencia ψ (psi) necesaria para el «empaquetamiento» del genomio mediante las proteínas propias del virus. Son sobre todo las secuencias LTR y la secuencia ψ las que pueden servir para convertirlo en vehículo útil para la terapia génica en el hombre.

un grupo del Salk Institute, también en San Diego, en el que participa especialmente I. Verma. Además, A. D. Miller, junto con I. Verma, trabaja independientemente en el Hutchinson Cancer Center de Seattle.

#### LOS TRUCOS DE LA TÉCNICA DEL RETROVIRUS

Todos estamos en el proceso de poner a punto la técnica del injerto de genes en las células de médula ósea con la ayuda de retrovirus (fig. 1). Para comprender el principio de la técnica hace falta primeramente recordar cómo está organizado el patrimonio genético de un retrovirus (fig. 2). En términos generales, comprenden tres genes principales llamados gag, pol y env. El primero, gag, dirige la síntesis de proteínas que siempre permanecen asociadas a la molécula de ARN en el corazón de la partícula viral: el segundo, pol, codifica el enzima clave del retrovirus, es decir. la retrotranscriptasa; el tercero, env, codifica la proteína que forma el material de la cubierta de la partícula viral. Estos tres genes están alineados a partir del extremo leu-leu y se encuentran encuadrados, de una parte y otra, por secuencias de nucleótidos que se denominan «secuencias repetidas terminales». Éstas cumplen importantes funciones, como el permitir la inserción en los cromosomas del huésped de la copia en ADN del genomio del retrovirus. Además, controlan el nivel de expresión de los tres genes gag, pol y env (lo que determina la mayor o menor abundancia de las proteínas correspondientes). Por último hay que señalar la existencia en el genomio de un retrovirus de una secuencia de nucleótidos bautizada  $\psi$  (psi). Ésta tiene como función permitir el empaquetamiento de la molécula de ARN en la cápsula proteica producida por las moléculas codificadas por el gen env. Después de haberse integrado en un cromosoma en forma de una copia de ADN (o provirus), el retrovirus da lugar a una transcripción (recopiado) que produce, por una parte, los ARN mensajeros a partir de los cuales se sintetizarán las proteínas gag, pol y env; y por otra, el patrimonio total del retrovirus en forma de ARN. Es entonces cuando las proteínas env, gracias a la secuencia ψ, rodean a la nueva copia de ARN del patrimonio genético. Por tanto, aparecen nuevas partículas virales, que salen de la célula huésped para ir a infectar a las vecinas.

Para emplear los retrovirus como vectores de genes para la terapia génica, los investigadores los han modificado enormemente mediante la adición o sustracción de secuencias de nucleótidos. El objetivo es disponer de un vehículo para el gen que se quiere injertar, de tal manera que éste vaya a hacerlo en los cromosomas de una célula huésped. Pero el objetivo final es que se quede en él y que el ciclo de propagación del retrovirus no tenga lugar.

En términos muy superficiales, la técnica es la siguiente. Se empieza por insertar en una bacteria como Escherichia coli la copia de ADN de un retrovirus dado (muy a menudo se recurre al retrovirus responsable de una forma especial de leucemia del ratón, la Moloney murine leukemia virus, o MOMLV; o bien al retrovirus responsable de una forma de cáncer en el ratón. En la copia en ADN del MOMLV o del MSV, una vez clonada, se cortan por medio de enzimas especiales los tres genes gag, pol y env, y en su lugar se coloca el gen que se quiere injertar en el animal o en el individuo humano enfermo. Entonces se extrae del clon bacteriano al retrovirus modificado: éste en principio siempre será capaz de integrarse en los cromosomas huésped, ya que posee siempre las «secuencias repetidas terminales». Pero ya no podrá dirigir la síntesis de las proteínas gag, pol y env y llevar a cabo de esta manera la formación de nuevas partículas virales capaces de propagarse.

Se podría plantear la penetración de este retrovirus modificado en células de la médula ósea por medio del método químico clásico. Pero como su rendimiento es muy pequeño, los investigadores han desarrollado un nuevo ardid que se basa en el hecho de que las partículas virales completas permiten hacer penetrar

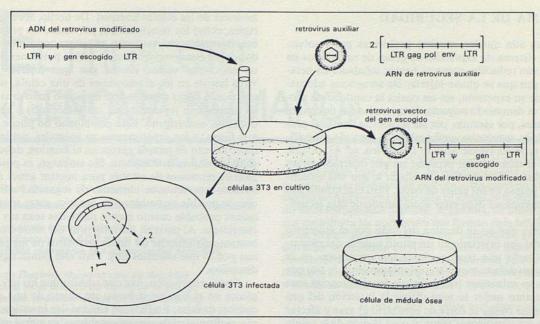


Figura 3. Para injertar un gen dado en una célula huésped se recurre a una técnica especial de producción de un retrovirus modificado. Se empieza por producir, por medio de técnicas clásicas de ingeniería genética, un genomio de ADN de un retrovirus (designado por el número 1) al que se le han eliminado los genes gag, pol y env, y se le ha añadido el gen que se desea injertar. Entonces se hace penetrar este ADN de retrovirus en células huésped que pertenecen a una línea cualquiera (3T3, por ejemplo). Se infecta este cultivo con un retrovirus auxiliar del que se ha eliminado la secuencia ψ. Las células 3T3 habrán integrado en sus cromosomas los genomios de dos retrovirus (el del virus auxiliar está

designado con el número 2 en la figura). En las células huésped, el genomio de tipo 1 dirige solamente la síntesis de ARN del tipo 1, mientras que el patrimonio genético de tipo 2 dirige la síntesis de ARN del tipo 2 y las proteínas gag, pol y env. Éstas solamente empaquetan el ARN del tipo 1 (ya que el ARN de tipo 2 no posee la secuencia y). Por tanto, se obtiene un retrovirus vector del gen escogido, con el cual se puede infectar células de la médula ósea de un paciente al que se quiera injertar este gen. El retrovirus podrá integrarse en los cromosomas de estas células pero no podrá propagarse. Permanecerá en ellas y, con él, el gen escogido.

con una alta eficacia moléculas de ARN en las células. Esta eficacia se debe a que la cápsula de la partícula viral es capaz de fusionarse con la membrana celular, después de lo cual la molécula del ARN se encuentra ya en el interior de la célula. Seguidamente puede ser recopiada en ADN, si la partícula viral contiene retrotranscriptasa, y esta copia de ADN podría integrarse eficazmente en los cromosomas, si dispone de sus LTR. La técnica (fig. 3) consiste primeramente en hacer penetrar la copia en ADN del retrovirus modificado en unas células huésped cualesquiera, por ejemplo una línea 3T3, muy corriente en los cultivos de laboratorio. Esta copia se integra en los cromosomas de estas células. Al mismo tiempo se infecta este cultivo mediante un virus auxiliar, del cual se ha suprimido, mediante enzimas, la secuencia w. Este integrará una copia en ADN de su genomio en los cromosomas de las células huésped. Esta copia integrada se transcribirá igual que la del retrovirus modificado situado a su lado. Por ello, al poco tiempo, aparecerán en las células huésped varios materiales fabricados por los dos retrovirus. El que hemos llamado virus auxiliar habrá llevado a cabo la síntesis de las proteínas gag, env y pol, y habrá realizado por tanto las copias en ARN de su genomio. El que hemos denominado «retrovirus modificado» sólo habrá conseguido realizar la producción de copias en ARN de su patrimonio genético, ya que había sido privado de sus genes gag, pol y env. Pero el patrimonio genético del virus auxiliar no podrá llegar a empaquetarse dentro de las proteínas env, ya que carece de la secuencia  $\psi$ . En cambio, el patrimonio genético del virus modificado que posee esta secuencia podrá rodearse de estas proteínas con la ayuda de las gag y pol. En definitiva, aparecen en el cultivo celular partículas virales con el genomio modificado (es decir, el que incluye el gen que se desea injertar, recordémoslo) y las proteínas gag y pol. Ya sólo resta infectar a las células de médula ósea mediante estas partículas virales especiales: éstas son muy eficaces para hacer penetrar las moléculas de ARN en las células de la médula ósea. Las moléculas de ARN serán recopia-

das en ADN y se integrarán con facilidad en los cromosomas de las células de la médula ósea, gracias a sus LTR. Ya sólo faltará reinyectar las células injertadas de esta manera al enfermo.

Actualmente este tipo de técnica empieza a estar a punto. En 1984 el grupo de Mulligan demostró que es posible injertar un gen de ratón. Mediante esta misma técnica, los equipos de Verma, Miller y Friedmann consiguieron, también en 1984, injertar el gen de HPRT humano en ratones. Más de cien días después de la inyección de la médula ósea injertada con este gen, los investigadores pudieron detectar la presencia efectiva del enzima humano en los glóbulos blancos de al menos un ratón. Este resultado, si bien es imperfecto, es muy esperanzador. En nuestro laboratorio, en colaboración con E. Gilboa de la universidad de Princeton, conseguimos aumentar la eficacia de la expresión del gen injertado a un ratón, hasta el extremo de detectar su producto en la sangre y la médula ósea varios meses después del tratamiento. Otros dos laboratorios, el de A. Bernstein, en Toronto, y el de G. Keller, en Basilea, han conseguido obtener el mismo resultado. Además, en colaboración con R. O. Reill, del Memorial Sloan Kettering, de Nueva York, y A. Nienhuis del NIH, hemos conseguido transplantar el gen de la adenosindesaminasa en monos, y obtenido un nivel -ciertamente aún bajo- de enzima en las células de la médula ósea del animal, seis semanas después del tratamiento. Finalmente, en colaboración con M. Blaese del NIH, hemos corregido in vitro, mediante la ayuda de nuestro vector retroviral, el nivel de linfocitos T y B de un enfermo con deficiencia en adenosindesaminasa. Ahora estamos en vías de probar el transplante de gen en las células de médula ósea en cuatro experimentos en monos. En el momento en que seamos capaces de obtener una elevada eficacia de forma reproducible, podremos solicitar un protocolo de pruebas clínicas de los organismos oficiales apropiados. Pensamos que las primeras pruebas clínicas de tratamiento genético de la deficiencia en adenosindesaminasa podrán empezar en 1986.

#### EL PROBLEMA DE LA SEGURIDAD

Sin embargo, aún quedan muchos problemas por resolver. La eficacia del sistema de expresión de genes de mamíferos en los primates es aún reducida, como ya hemos señalado. Es necesario añadir al gen que se quiere injertar las secuencias adecuadas de control de su expresión, sin las cuales la cantidad de proteína producida es demasiado pequeña. Estas secuencias de control están representadas, por ejemplo, por las secuencias llamadas promotoras o también secuencias «enhancers», a menudo específicas de algunas especies (véase *Mundo Científico*, n.º 47, p. 529, mayo 1985). Si se quiere hacer expresar un gen injertado en un ratón con una tasa suficiente, hay que añadir al gen una secuencia «enhancer» propia de los genes de ratón. Pero este mismo gen injertado a un chimpancé debe estar acompañado de otra secuencia «enhancer».

Otro problema que no se domina del todo por el momento es la inserción del gen injertado en un punto preciso del cromosoma. Lo ideal sería una terapia génica que consistiera en la extracción del «gen defectuoso» y su reemplazamiento in situ por el normal. Ello no solamente tranquilizaría las conciencias sino que, además, cuanto mejor se sepa dirigir la inserción del gen «injertado», menos riesgo se corre de insertarlo al azar y afectar a un fragmento del cromosoma esencial para la vida de la célula y, así, perjudicarla (véase Mundo Científico, n.º 55, p. 212, febrero 1984). Pero en los organismos evolucionados no se sabe cómo dirigir un gen inyectado en una célula hacia un punto concreto del cromosoma definido con anterioridad. Sin embargo, es posible que una técnica de este tipo para los mamíferos pueda llegar a ser dominada algún día, en la medida en que ya existe para con los organismos muy simples, como la levadura (véase Mundo Científico, n.º 56, p. 310, marzo 1986).

Otro problema es asegurar que las células «injertadas» se multipliquen suficientemente en el organismo cuando son injertadas, ya que son poco numerosas en relación a las «no tratadas» y que han permanecido en el organismo. ¿Cómo asegurar su multiplicación para que su número sea suficientemente alto para que el organismo se beneficie de la actividad del «gen normal»? En los animales, los equipos de Mulligan y de Friedmann han asegurado la multiplicación de las células de la médula ósea «injertadas» gracias a la destrucción previa de la médula ósea in situ mediante radiación. ¿Pero sería este método realizable sin peligro en el hombre? Las deficiencias en adenosindesaminasa o en polinucleotidofosforilasa son un caso favorable, ya que las células «injertadas» deberían de multiplicarse y llegarían a suplantar sin problemas a las células deficientes, pues éstas tienen precisamente el defecto de no proliferar debido a la falta de los enzimas.

Un último problema (y que no es el menor) es el referente a la seguridad de los injertos de genes por medio de retrovirus. Éstos tienen la propiedad, potencialmente preocupante en estas circunstancias, de insertarse en retrovirus preexistentes en el cro-

mosoma de las células huésped. De hecho, los organismos superiores, como los vertebrados y, por tanto, los primates y el hombre, normalmente contienen en su genomio retrovirus en abundancia en estado «durmiente», o bien porciones de retrovirus. Si un retrovirus vector de un gen que injertar se une a un virus latente en los cromosomas de una célula, no es imposible que pueda llegar a producirse un nuevo retrovirus que sea capaz de propagarse (es decir, que sea infeccioso) y quizás patógeno o incluso cancerígeno. Esta posibilidad no puede ser descartada a la ligera, y los experimentos en animales, preliminares a cualquier intento de terapia génica en el hombre, deberán demostrar su inocuidad en este aspecto. Sin embargo, es posible que el empleo de retrovirus de ratones para injertar genes a primates y al hombre represente un elemento de seguridad adicional. De hecho, la posible recombinación genética entre retrovirus es tanto menos probable cuanto menos parecidas sean sus secuencias nucleotídicas. Al parecer, los retrovirus del ratón tienen secuencias bastante distintas de las de los retrovirus de los primates, al menos por lo que sabemos hoy. Pero este punto sigue abierto a la discusión.

Como conclusión, hay que admitir que los intentos de terapia génica en el hombre deberán ser objeto de una evaluación por comités de ética. En Estados Unidos, los investigadores que quieran realizar terapia génica en el hombre primeramente deberán obtener la aprobación del comité de ética local ligado a su instituto de investigación. Después deberán someter su proyecto al comité de ética nacional en materia de manipulaciones genéticas, el RAC (Recombinant DNA Advisory Committee). Este último, creado en 1975 para controlar la seguridad de las manipulaciones genéticas en microorganismos y animales, se amplió en 1984 en una comisión especial llamada «grupo de trabajo sobre la terapia génica en el hombre», para controlar el uso de estos tratamientos en los seres humanos. Finalmente deberán obtener la aprobación de la «Food and Drug Administration», que controla todas las nuevas terapias.

Espero haber convencido al lector de que la terapia génica es una solución que se impone para un cierto número de enfermedades hereditarias graves y ante las cuales la medicina actual se encuentra desvalida. También se puede recurrir al desarrollo máximo de las pruebas de detección prenatal y los tratamientos de las enfermedades hereditarias a fin de poder recomendar en su caso el aborto. Pero los controles prenatales de estas anomalías pueden ser muy caros. Por otra parte, la experiencia demuestra que los exámenes prenatales (por ejemplo, los destinados a detectar la enfermedad de Tay-Sachs en las poblaciones judías asquenacíes) no llegan a la totalidad de la población, ni tan siquiera a una proporción importante de ésta. Por consiguiente, siempre nacerán niños afectados por enfermedades hereditarias que hará falta curar. La terapia génica será quizás el mejor medio al efecto. Teniendo en cuenta todas las precauciones científicas y éticas que hemos indicado, no sería moral dejar de intentarlo.

#### Juan R. Lacadena

Catedrático de Genética. Facultad de Biología. Universidad Complutense de Madrid

El autor presenta la evolución de la genética desde la identificación del ADN hasta este momento en que es posible plantearse la secuenciación completa del genoma.

El Proyecto Genoma Humano que se describe en este artículo es el intento de construir el mapa genético humano (localizar dónde se halla cada uno de los genes) y la secuenciación completa, es decir: poder escribir lo que es genéticamente el ser humano en un larguísimo número de tres mil millones de cifras de cuatro dígitos (las cuatro bases nitrogenadas del ADN: A, G, T, C).

#### INTRODUCCIÓN

En la historia de la historia de la Genética cabe distinguir dos épocas bien diferenciadas —antes del ADN y después del ADN—que en este momento la dividen en dos períodos de tiempo equivalentes: el primero, de 1900 a 1944, y el segundo, de 1944 a nuestros días. La fecha clave de 1944 corresponde a la identificación por Avery, MacLeod y McCarthy del ácido desoxirribonucleico (ADN) como el material hereditario; es decir, los factores hereditarios de Mendel —más tarde llamados genes— están formados por ADN.

Al hablar del nacimiento de la ciencia Genética suele decirse que ocurrió en 1900 cuando se redescubrieron los principios por los que se rige la transmisión de los caracteres biológicos hereditarios que Mendel había enunciado en 1865. Sin embargo, en mi opinión, las experiencias de Mendel y su redescubrimiento representan el principio del parto que habría de conducir al nacimiento de una nueva ciencia —la Genética— que debería dar contestación, en principio, a dos preguntas fundamentales: ¿cuáles son las leyes por las que se rige la transmisión de los caracteres biológicos de padres a hijos?, ¿cuál es la substancia hereditaria; es decir, la base molecular de la herencia? Como ya hemos referido antes, la contestación a la primera pregunta la dio Mendel en 1865 (aunque hasta 1900 pasó desapercibida) mientras que la contestación a la segunda pregunta la dieron Avery, MacLeod y McCarthy en 1944, quienes también tuvieron que esperar ocho años hasta que la comunidad científica aceptó plenamente que los genes son ADN, debido a que para el establishment científico las proteínas eran desde hacía muchos años las moléculas químicas mejores candidatas a ser el material hereditario. Por todo ello, puede decirse que el nacimiento de la Genética se produjo tras un parto de casi ochenta años.

La identificación del ADN como material hereditario ha sido tan paradigmática en la historia de la Genética que, debido a los cambios en los diseños experimentales y al progreso de la denominada Genética Molecular, justifica el poder utilizar la analogía histórica de antes del ADN y después del ADN.

En 1953, Watson y Crick propusieron el modelo estructural de la doble hélice para el ADN, del que únicamente nos interesa destacar aquí que la información genética —los genes no son más que segmentos de ADN— está contenida en forma de la secuencia de las cuatro bases nitrogenadas (adenina, A; guanina, G: timina, T: citosina, C) que constituyen los nucleótidos que forman cada hélice del ADN (que es un polinucleótido). La enorme variabilidad genética potencial que tiene la molécula de ADN estriba en la aleatoriedad de la secuencia de bases de la hélice codificadora (la otra hélice es complementaria a ella: la adenina y la timina se sustituyen recíprocamente y lo mismo sucede con la guanina y la citosina; por ejemplo,

... ACTTGCAG ... hélice complementaria ... TGAACGTC ... hélice codificadora

Una de las ideas más fecundas e importantes de la Genética, que habría de conducir al desarrollo de la Genética Molecular, fue propuesta por Crick en 1958 como la hipótesis de la secuencia: a la ordenación lineal de bases en el ADN le corresponde la ordenación lineal de aminoácidos en las proteínas. Admitida la hipótesis de la secuencia como hipótesis de trabajo, se plantearon dos cuestiones fundamentales: 1) ¿existe una clave de equivalencia que relacione ambas estructuras lineales (bases del ADN y aminoácidos de las proteínas? y 2) ¿por qué medios llega a sintetizarse una molécula de naturaleza proteíca a partir de una información genética contenida en forma de ácido nucleico?

El planteamiento de estas preguntas fundamentales condujo, por un lado, al establecimiento de las características del código genético y a su desciframiento (3 bases determinadas codifican para un aminoácido) y, por otro lado, a que los procesos genéticos de la síntesis de proteínas consisten en la transcripción del mensaje genético contenido en la molécula de ADN a otra molécula de ácido nucleico (el ácido ribonucleico mensajero o ARNm) y posteriormente la traducción de este mensaje transcrito da lugar a la proteína (o cadena polipeptídica). En resumen, el fenómeno vital queda resumido desde el punto de vista genético en una sencilla ecuación que ha venido a llamarse, a propuesta del propio Crick (1970), el dogma central de la biología molecular:

Es decir, la información genética está contenida en el ADN que tiene la propiedad de copiarse a sí mismo (replicación) para su conservación; dicha información es transcrita (transcripción) a un ARN mensajero que es posteriormente traducida (traducción) a proteínas. En otras palabras, la transcripción significa la síntesis enzimática de una molécula de ARN complementaria² de la hélice codificadora del segmento de ADN que es el gen, mientras que la traducción es la síntesis de un polipéptido (proteína) cuya secuencia lineal de aminoácidos viene condicionada por la secuencia de bases en el ARN mensajero que se «leen» en forma de tripletes o codones sucesivos.

Establecido el dogma central de la biología molecular, adquiere todo su significado el razonamiento analógico reduccionista que Gamow hizo en 1954. El astrofísico Gamow fue uno de los pioneros en el planteamiento formal del significado biológico del código genético: cómo pasar de un lenguaje de cuatro letras (las cuatro bases nitrogenadas A, G, T y C) a otro de veinte (los veinte aminoácidos esenciales que componen las proteínas). Propuso que las propieda-

des hereditarias de cualquier organismo podían ser caracterizadas por un largo número (la secuencia de bases en el ADN) escrito en un sistema de cuatro dígitos (las cuatro bases).

Desde el punto de vista evolutivo es importante mencionar aquí que el material hereditario de los organismos más primitivos que existieron hace unos tres mil millones de años y los más evolucionados que existen en la actualidad (por ejemplo, la propia especie humana) es, exactamente, el mismo tipo de molécula química: el ADN; lo único que diferencia al de unos y otros es la cantidad y la calidad de información genética que contienen. Por ejemplo, el ADN de un virus bacteriófago tiene unas 150.000 pares de bases (pb) y el de una bacteria como Escherichia coli unos tres millones de pares de bases, mientras que cada célula somática humana tiene dos juegos de 23 cromosomas con una cantidad total de ADN cada juego de unos tres mil millones de pares de bases.

Por genoma se entiende el conjunto de genes que especifican todos los caracteres potencialmente expresables de un organismo (sin connotación alguna de su naturaleza alélica en el caso de los organismos diploides, como es el caso de la especie humana). Esta definición de genoma sensu stricto podría plantear la cuestión de que en los organismos eucariótidos 3 es norma general la existencia de una proporción mayor o menor de su ADN que aparentemente no codifica para gen alguno y cuyo significado genético es en muchos casos desconocido. Por ello, el concepto de genoma sensu lato haría referencia a toda la información genética contenida en el ADN del organismo considerada en forma de secuencia de bases independientemente de que corresponda o no a genes que codifiquen para moléculas funcionales ya sean de naturaleza polipeptídica o ARNs (transferente, ribosomal, etc.).

El concepto genético de desarrollo puede establecerse como «el proceso regulado de crecimiento y diferenciación resultante de la interacción núcleo-citoplásmica, del ambiente o interacción celular interna del individuo y del medio externo, mediante el cual se produce la formación del individuo adulto a partir de una célula inicial única: el cigoto». Esto significa que el cigoto producido por la fecundación de dos gametos reúne, desde el mismo instante de su formación, toda la información genética necesaria para programar la formación del nuevo ser, de manera que, de no mediar alteraciones de cualquier tipo (genético o ambiental) que interfieran en el proceso, a partir del momento que empiece a funcionar el primer gen en dicho cigoto, la programación genética que contiene le conducirá inexorablemente a la formación del individuo adulto. De todo ello se infiere que en sentido genético un individuo de cualquier especie (virus, bacteria, vegetal, animal o, incluso, humano) es lo que exige su ADN que sea. Esta definición, que sin duda puede parecer a primera vista excesivamente determinista, no lo es tanto si se tiene en cuenta la definición de desarrollo previamente establecida ya que no se excluye la posible influencia ambiental ni las interacciones moleculares y celulares internas del propio individuo. En otras palabras, y referido a nuestro caso, el genoma humano es el responsable genético de nuestro desarrollo que no es más que «una secuencia genéticamente programada de cambios fenotípicos (de apariencia externa) controlados espacial y temporalmente que constituyen el ciclo vital de los individuos de la especie Homo sapiens». Por esta razón, de un cigoto humano se desarrollará un individuo de la especie humana y no un ratón. Es decir, cuando se plantea el problema de la reproducción humana hay que aceptar taxativamente que desde el punto de vista genético la nueva vida humana empieza en el mismo momento de la fecundación, cuando de dos realidades distintas -los gametos- surge una nueva realidad que es el cigoto. Otra cosa es cuándo esa nueva vida humana, que surgió en el cigoto, queda individualizada: es el problema genético de la individualización que, sin duda, tiene que ver con el proceso de humanización, pero cuyo análisis sale fuera del objeto del presente escrito.

#### LA NUEVA GENÉTICA Y LA GENÉTICA INVERSA

En mi opinión, puede decirse ya que en la historia de la Genética pueden considerarse cinco etapas fundamentales:

La primera, que abarca desde 1900 en que se redescubren las leyes de Mendel hasta 1940, corresponde al estudio de la transmisión de los caracteres, tanto a nivel familiar como de población.

La segunda, que comprende desde 1940 a 1960, incluye fundamentalmente el estudio de la naturaleza, composición, estructura y propiedades del material hereditario.

La tercera, que abarca de 1960 a 1975, dedicó especial atención al estudio de los mecanismos moleculares de la acción géni-

ca (código genético, regulación y desarrollo).

La cuarta etapa, que podríamos situar entre 1975 y 1986, se caracteriza por el desarrollo y aplicación de las nuevas técnicas moleculares de restricción, hibridación y secuenciación de ácidos nucleicos al análisis genético que constituyen lo que el premio Nobel Nathans (1979) denominó la Nueva Genética. Por restricción se entiende la posibilidad de fragmentar el ADN mediante la utilización de unas enzimas (endonucleasas de restricción) que reconocen secuencias de bases específicas en el ADN, cortándolo por dichos puntos. Su descubrimiento y aplicaciones les valió el premio Nobel en 1979 a Arber, Nathans, y Smith. La hibridación de ácidos nucleicos significa la posibilidad de unir artificialmente dos moléculas monocatenarias complementarias de ácidos nucleicos para obtener moléculas bicatenarias híbridas ADN-ADN o ADN-ARN. Esta técnica es fundamental para localizar genes concretos (segmentos de ADN) dentro del genoma de cualquier organismo. La secuenciación significa la posibilidad de leer directamente la secuencia de bases nitrogenadas contenida en un fragmento de ADN. La puesta a punto de esta técnica —directamente relacionada con el Proyecto Genoma Humano como veremos después- les valió el premio Nobel en 1980 a Sanger y a Gilbert.

Aunque aún falta perspectiva histórica para hacer un juicio más seguro, yo me atrevería a decir que hemos entrado, a partir de 1986, en una quinta etapa de la historia de la Genética en la que, utilizando las técnicas moleculares, se ha cambiado de forma radical el método de análisis genético ya que en lugar de seguir el método experimental convencional carácter → (proteína) → gen se invierte el sentido del análisis: gen → (proteína) → carácter, constituyendo lo que Orkins (1986) denominó Genética Inversa (hay que indicar, no obstante, que en ambos tipos de análisis no siempre es posible conocer la proteína específica relacionada con la manifestación fenotípica del carácter). La aplicación de la Genética Inversa puede ser especialmente útil en el estudio genético de muchas enfermedades importantes en las que se desconoce su base bioquímica y, a menudo, no se dispone de modelos animales adecuados para hacer un estudio experimental comparativo. En estos casos se puede tratar de aislar un gen responsable de la enfermedad sin referencia a una proteína específica o sin posibilidad de realizar ensayos funcionales para su detección. El diseño experimental genético es simple: mediante el análisis del poliformismo para la longitud de fragmentos de restricción (RFLP) se establece primero el mapa de posición del gen y luego se identifican a nivel molecular las regiones del ADN en las que los cambios aparecen estrechamente correlacionados con la enfermedad.

# LA NATURALEZA GENÉTICA DEL HOMBRE: EL GENOMA HUMANO

Señalaba en un lugar anterior que lo que diferencia al ADN humano del de los organismos más primitivos —aunque les separen en el tiempo miles de millones de años— no es más que la cantidad y calidad de la información genética que contienen. La especie humana es un producto de la evolución. Conside-

rando ya las últimas etapas del proceso evolutivo, se puede decir que la separación de las líneas filéticas de los *Póngidos* (los grandes monos: chimpancé, orangután, gorila, gibón, siamang) y de los *Homínidos* ocurrió hace unos 15 o 20 millones de años. A partir de entonces, en la línea filética humana se han ido sucediendo los *Ramapithecus* (que vivieron hace unos 8 a 14 millones de años) y, tras la separación de las líneas filéticas de los géneros *Australopithecus* y *Homo*, ocurrida hace 5 millones de años, fueron apareciendo sucesivamente en esta última: *Homo habilis* (hace 4 millones de años), *Homo erectus* (hace un millón de años) y *Homo sapiens*, pudiendo distinguirse el hombre de Neanderthal (H. S. neanderthalensis), que vivió de hace unos 200.000 a 100.000 años, y el hombre de Cro-Magnon (H. S. sapiens), que vivió hace unos 30.000 años y cuyos restos óseos son semejantes a los del hombre moderno.

El material hereditario no está disperso en las células de los organismos sino que está organizado en estructuras denominadas cromosomas; de hecho el *cromosoma* se puede definir como el *material hereditario organizado*. Esta definición es válida tanto para los cromosomas propios, por así decirlo, de cualquier organismo, sea procariótico o eucariótico, como para los elementos genéticos adicionales tales como los plasmidios y el ADN de orgánulos citoplásmicos como mitocondrias y cloroplastos.

0

En la especie humana la información genética total —el genoma sensu lato— está organizada en dos juegos de 23 cromosomas; cada juego cromosómico de una célula somática tiene una cantidad total de algo menos de 3 picogramos (lpg =  $10^{-12}$  g) equivalentes a unos tres mil millones de pares de bases. Si se estiraran las moléculas de ADN de los 23 cromosomas y se pusieran una detrás de otra se obtendría una longitud de unos 85 cm.

Se estima que el número total de genes presentes en un juego cromosómico oscila entre 50.000 y 100.000, lo cual quiere decir que una proporción bastante alta del ADN del genoma humano tiene una función desconocida hasta el momento. De ese elevado número estimado de genes, sólo se han identificado hasta la fecha 4.515 de los que 1.450 han sido localizados (150 sobre el cromosoma sexual X y 1.300 sobre los cromosomas no sexuales o autosomas). Estas cifras son un reflejo de que, realmente, el conocimiento de la estructura genética de la especie humana es aún muy precario.

#### EL PROYECTO GENOMA HUMANO

A pesar de que las cifras mostradas en el párrafo anterior ponen de manifiesto los pocos datos precisos de que se dispone sobre la genética del hombre, se ha desatado una fiebre colectiva en la comunidad científica internacional en el empeño de dar un salto de gigante adentrándose en el conocimiento de la estructura molecular de su genoma.

¿Qué es el *Proyecto Genoma Humano?*: en términos simples significaría el intento de secuenciar los tres mil millones de pares de base que componen el genoma sensu lato de la especie humana. Utilizando el lenguaje analógico de Gamow equivaldría a poder escribir lo que es genéticamente el ser humano en un larguísimo número de tres mil millones de cifras de cuatro dígitos (las cuatro bases nitrogenadas del ADN: A, G, T, C).

#### ANTECEDENTES AL PROYECTO

El Proyecto Genoma Humano se empezó a gestar en el congreso sobre *Molecular Biology of Homo sapiens* que tuvo lugar del 28 de mayo al 4 de junio de 1986 en Cold Spring Harbor, Nueva York, y, como consecuencia inmediata del mismo, en la reunión convocada como *Informational forum on the human genome* organizado por el *Howard Hughes Medical Institute*, que tuvo lugar el 23 de julio siguiente en los *National Institutes of Health* en Bethesda, USA. En ambas reuniones se discutió la conveniencia de intensificar los esfuerzos humanos y económicos para com-

pletar la secuencia total del genoma humano en pocos años. A partir de ese momento podría decirse que la controversia estaba servida, produciéndose posturas enfrentadas: desde los que se mostraron reticentes ante el valor científico real que se pueda derivar del proyecto hasta los que lo consideraron fundamental, llegando casi a sacralizarlo; así, el premio Nobel Walter Gilbert llegó a decir: «la secuenciación total del ADN humano es el grial de la genética humana». Más adelante haré un juicio crítico del significado socio-genético del proyecto.

La posible decisión de abordar la realización del proyecto debía considerar dos problemas previos, uno técnico y otro económico. Desde el punto de vista técnico habría que tener en cuenta que las técnicas de secuenciación disponibles son lentas: un experto de alto nivel trabajando en un laboratorio cualificado puede secuenciar hasta 1.000 bases/día, lo cual significa que sería necesario el trabajo de 10.000 hombres/año. Desde el punto de vista económico, el precio medio es de un dólar por base secuenciada, lo que equivale a estimar un costo total del proyecto en tres mil millones de dólares. No obstante, inmediatamente empezaron a surgir soluciones: se ha comenzado a diseñar máquinas de secuenciación automática que tienen ya un rendimiento de 340.000 bases/día (en el California Institute of Technology) mientras que un grupo japonés que dirige el Prof. Wada pretende llegar a un rendimiento de un millón de bases diarias, reduciendo además el costo a 0,17 dólares por base secuenciada.

El origen del Proyecto Genoma Humano fue una iniciativa del Ministerio de Energía de los Estados Unidos que en el Gen-Bank de su Laboratorio Nacional de Los Álamos dispone de uno de los grandes bancos de datos de secuencias de bases. Otros dos importantes bancos de datos son los del Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL) y el Banco de Datos de ADN del Japón (DDBJ). De cualquier manera, los datos de secuenciación del ADN humano son hasta ahora muy escasos: unos 12 millones de pares de bases, lo que supone un 0,4 % del genoma total.

#### ESTADO ACTUAL DEL PROYECTO

Tras dos años de reuniones y discusiones, puede decirse que el Proyecto Genoma Humano ha tomado ya carta de naturaleza en la comunidad científica internacional, concretándose en tres grandes grupos de trabajo: Estados Unidos, Japón y la Comunidad Europea.

En los Estados Unidos -donde el proyecto se presentó a la opinión pública como un reto comparable al de la llegada del hombre a la Luna- encontró al principio ciertos obstáculos por parte de la propia comunidad científica (por ejemplo, la Academia de Ciencias) porque no se veía mucho sentido a la secuenciación del ADN humano «de un extremo a otro» sin más ni más. Sin embargo, al final del proyecto original se modificó, ampliándolo a otras especies clásicas en estudios genéticos. Así pues, el proyecto aprobado por las autoridades científicas (Academia de Ciencias y los Institutos Nacionales de la Salud) y el Gobierno y refrendado por el Congreso no es ya sólo un proyecto sobre el genoma humano sino un proyecto sobre Organización del genoma de organismos complejos, incluyendo como especies piloto la bacteria Escherichia coli, el nematodo Caenorhabditis elegans, el insecto Drosophila, el ratón y el hombre. Se ha nombrado una comisión de seguimiento del proyecto que preside el premio Nobel Watson. Para este año de 1989 se han aprobado ya subvenciones por un valor total de 50 millones de dólares, teniendo previsto llegar hasta los 300 millones de dólares/año hasta la terminación del proyecto.

El Proyecto Genoma Humano del Japón es uno de los tres prioritarios junto con el del cáncer y el SIDA, dependiendo institucionalmente del Ministerio de Educación y del Ministerio de Sanidad lo que se refiere a las enfermedades hereditarias. En principio, a diferencia del proyecto USA, no incluye estudios compa-

rativos con los genomas de otros organismos piloto. La cantidad asignada para el año 1989 es la misma que en Estados Unidos: 50 millones de dólares. Dentro del proyecto japonés cabe destacar la línea de investigación sobre tecnología de ácidos nucleicos que dirige el Prof. Wada al que hice referencia antes.

En la Comunidad Europea la investigación no se ha abordado como un Proyecto Genoma Humano al estilo de los Estados Unidos y Japón sino que, en principio, sólo existe un Programa Europeo de Medicina Predictiva enfocado hacia la construcción de mapas genéticos humanos basados en el análisis genético familiar y el poliformismo de los fragmentos de restricción (RFLP). La subvención económica disponible es muy inferior a las de los Estados Unidos y Japón: un total de 35 millones de dólares hasta 1992. Como representantes de España en el proyecto de la Comunidad Europea han sido nombrados los doctores Felipe Moreno y Jaime Renart, si bien hay que reconocer que hasta ahora la aportación científica española a la genética molecular humana es muy pequeña.

La envergadura del Proyecto Genoma Humano necesita, obviamente, de la cooperación científica internacional. En este sentido es importante señalar que en los pasados días 6 y 7 de septiembre de 1988 quedó aprobado el Proyecto HUGO (Human Genome Organization) concebido para coordinar las investigaciones a nivel internacional. Está presidido por el doctor Víctor A. McKusick (un clásico de los estudios de Genética Humana) con una comisión científica de 42 miembros (12 USA, 7 Reino Unido, 5 República Federal de Alemania, 4 Francia, 3 Japón, 2 Canadá, 2 Holanda, 2 Suecia y 1 de Australia, Grecia, Italia, Rusia y Suiza) entre los que se encuentran los premios Nobel Dausset, Dulbecco, Gilbert, Jacob y Watson.

Dentro de este contexto de cooperación internacional se puede enmarcar el congreso que, organizado por el doctor Santiago Grisolía y la Fundación Valenciana de Estudios Avanzados, tuvo lugar del 24 al 26 de octubre de 1988 en el Hotel Sidi Saler de Valencia y que fue convocado como «Workshop on International cooperation for the Human Genome Project». Sobre este congreso se vertieron ríos de tinta en la prensa nacional de aquellos días en relación con su magnificencia en todos los órdenes: de asistencia de científicos de primera línea procedentes de todo el mundo, de organización, de cobertura y difusión en los medios de comunicación social, etc. Ante semejante alarde de organización todos los asistentes nacionales y extranjeros estábamos perplejos: ¿a qué se debía tal acontecimiento? Encontré una posible respuesta en las palabras que pronunció el Presidente de la Generalitat de Valencia, Joan Lerma, a los postres del banquete que ofreció la propia Generalitat a los asistentes al congreso. Dijo el Presidente: «En 1992, Sevilla será la sede mundial para la conmemoración del Quinto Centenario del Descubrimiento, Barcelona será sede mundial del Deporte por la celebración de los Juegos Olímpicos, Madrid será la sede mundial de la Cultura... y Valencia será la sede mundial de la Ciencia». A lo mejor, en mi opinión, el congreso organizado era la tarjeta de visita de lo que son capaces de hacer.

Al congreso de Valencia asistieron, además de científicos de renombre internacional (incluidos varios premios Nobel: Ochoa, Smith, Dausset y Anfinsen), los doctores o representantes de las instituciones que son las más importantes responsables de la ciencia biomédica mundial. Así, podría citar, a modo de ejemplo, los siguientes: J. B. Wyngaarden, Director de los Institutos Nacionales de la Salud, USA; P. Fasella, Director de Investigación Científica y Desarrollo de la Comunidad Europea; Y. Ikawa, del Instituto de Investigación Física y Química (RIKEN) del Japón; L. Philipson, Director del Laboratorio Europeo de Biología Molecular; S. Matsui, Directora de la División de Investigación Científica de la UNESCO; D. Hinton, Manager del Howard Hughes Medical Institute; R. M. Cook-Degan, Senior Associate de la Oficina de Asesoramiento Tecnológico (O.T.A.) del Congreso de los Estados Unidos; V. A. McKusick, Presidente del

Proyecto HUGO; F. J. Ayala, de la Academia de Ciencias de los Estados Unidos.

El congreso se desarrolló bajo las siguientes sesiones:

24 octubre: Aspectos médicos, Mapas físicos. 25 octubre: Secuenciación, Bases de datos y computadores, Clonado y bibliotecas de ADN. 26 octubre: Aspectos éticos y legales, Cooperación internacional, Conclusiones.

#### ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE EL PROYECTO

#### Aspectos genéticos

Como mencionaba en un lugar anterior, nada más ponerse en marcha la idea de llevar a cabo el Proyecto Genoma Humano se levantó una fuerte controversia sobre su interés científico. Junto a defensores del mismo, como los premios Nobel Gilbert o Dulbecco (por citar algún nombre concreto), otros muchos investigadores dudan de su valor científico argumentando que, dada la elevada proporción de ADN repetitivo que tiene el genoma humano, su secuenciación total podría asemejarse a un tupido bosque en el que los propios árboles impiden ver los otros árboles. Por otro lado, dada la enorme variabilidad genética -sobre todo a nivel molecular- de la especie humana, al hablar de la secuencia del genoma humano habría que preguntarse si los datos obtenidos de muestras de muchos individuos diferentes no podrían introducir errores de interpretación.

Así como una buena parte de los científicos desaprueban la idea inicial de secuenciar el genoma humano de un extremo a otro, sin embargo nadie duda de la utilidad de ir secuenciando genes concretos, especialmente aquellos responsables de enfermedades importantes puesto que el conocimiento de la estructura molecular de tales genes puede contribuir a la comprensión de la patología molecular de las enfermedades con vistas a una posible curación.

Por otro lado, el tratar de encontrar genes concretos mediante la secuenciación total del genoma es lo mismo que buscar una aguja en un pajar. Sin embargo, si se utilizan otras especies biológicas cuyo conocimiento genético es mayor y su organización genómica más simple (como son las especies piloto incluidas en el proyecto USA), es más fácil aislar genes concretos de funciones fisiológicas celulares importantes y, utilizándolos como sondas radiactivas, se puede localizar en el ADN humano los genes homólogos que, una vez aislados, pueden ser ya secuenciados y analizados.

Las aplicaciones prácticas que se derivan del aislamiento y conocimiento molecular de un gen se pueden basar en la utilización de la metodología de la Genética Inversa para identificar la proteína que tal gen codifica y su lugar de acción en el organismo. Otra fuente importante de conocimiento que se puede derivar de la secuenciación del genoma es la de llegar a identificar la estructura de los elementos reguladores de los genes eucariótidos hasta ahora poco conocidos.

Aspectos éticos

Una primera cuestión ética que podría plantearse —y que de hecho algunos autores ya lo han manifestado- es si la secuenciación del genoma humano supone un reduccionismo peligroso en el sentido ya mencionado antes de reducir al ser humano a una simple secuencia de cuatro dígitos como apuntaba Gamow. En mi opinión, no creo que, en este sentido, el Proyecto Genoma Humano atente contra la ética; más aún si se tiene en cuenta que en la biología el todo no es igual a la suma de las partes como consecuencia de las interacciones a los diferentes niveles de organización (molecular, celular, etc.).

Muchas voces se han levantado desde hace tiempo en favor de la inviolabilidad del genoma humano como patrimonio de la humanidad. Obviamente, no sería ética la utilización del conocimiento de la secuencia del genoma humano para tratar de modificarlo (por ejemplo, mediante terapia génica de células germinales).

También parece que hay un consenso general respecto a la patentabilidad de genes humanos.

Una cuestión ética que pasa generalmente desapercibida es la que se refiere a una nueva forma de colonialismo: el neocolonialismo científico y técnico. La sofisticación cada vez mayor de la tecnología molecular y su elevado costo económico hace que los países más y menos desarrollados se distancien cada vez más entre sí, de tal manera que puede llegar el día en que toda la tecnología molecular de vanguardia quede en poder de unos pocos países, creándose un neocolonialismo que ya denunció el papa Juan Pablo II en su alocución del 10 de noviembre de 1979 a la Pontificia Academia de Ciencias: «... La ciencia fundamental es un bien universal que todo pueblo debe tener posibilidad de cultivar con libertad respecto de toda forma de servidumbre internacional o de colonialismo intelectual. Realmente pienso que en la carrera competitiva de la biotecnología los países menos desarrollados no van a poder seguir el ritmo trepidante marcado por los más poderosos como son los Estados Unidos, Japón, República Federal de Alemania, Gran Bretaña, Suiza y Francia. Por otro lado, me pregunto: ¿deben los países menos desarrollados arrojar la toalla y dejarse colonizar científica, técnica y comercialmente por los poderosos o, por el contrario, deben tratar de no perder el ritmo aunque ello suponga un esfuerzo económico desproporcionado a sus recursos?» Es evidente que esta problemática pueda aplicarse al Proyecto Genoma Humano.

#### Aspectos socioeconómicos

Además del indudable interés científico del proyecto, no cabe duda que el gran revuelo internacional que se ha producido para la realización del proyecto está motivado por razones socioeconómicas (y, quizá, políticas) que no siempre es fácil de precisar. Entre ellas cabe mencionar la presión ejercida por la industria de los ordenadores ya que la envergadura del proyecto implica necesariamente el desarrollo tanto del software como del hardware. También habría que mencionar los indudables avances que se habrán de producir en el automatismo de la tecnología molecular.

Sin duda alguna, detrás de todo ello está presente la proliferación y florecimiento de compañías multinacionales que están invirtiendo grandes sumas de dinero en la creación de laboratorios de investigación y plantas industriales destinados a la biotecnología. El ejemplo de Genentech es paradigmático: esta compañía fue creada en los Estados Unidos al final de la década de los setenta y en 1981 la Bolsa de Nueva York sacó a la venta acciones de la misma por valor de 200 millones de dólares, ¡que fueron vendidas en un día! Por otro lado, en 1983, las inversiones del sector privado en los Estados Unidos para comercializar la nueva tecnología molecular superaron los mil millones de dólares.

Posiblemente, todos los datos expuestos explican el porqué del interés de que salga adelante el Proyecto Genoma Humano.

#### NOTAS

- No entramos a detallar que en algunos casos (ciertos virus) los genes están en forma de otro tipo de ácido nucleico: el ácido ribonucleico o ARN
- 2. En el ARN la timina está sustituida por otra base nitrogenada -el uracilo- que se comporta, por tanto, como complementario de la
- 3. Un organismo eucariótido o eucarionte es aquel que tiene un espacio genético definido - el núcleo - dentro de la célula como consecuencia de haberse producido la aparición de la membrana nuclear. Organismos como las bacterias, que no tienen núcleo, se denominan pro-



### CONSTRUCCION DEL MAPA GENÉTICO HUMANO Y SU SECUENCIACIÓN

#### Victor A. McKusick, M.D.

Profesor de Genética Médica en el Johns Hopkins Hospital. Baltimore (Maryland). Presidente del Human Genome Organization

El Proyecto Genoma Humano necesita de la cooperación científica internacional. El autor preside el proyecto Human Genome Organization (HUGO) aprobado en septiembre de 1988. Se describe la historia que antecede a este proyecto, los objetivos, y los primeros logros en la construcción del mapa del genoma humano. Nos hallamos ante una nueva anatomía formada por mapas de genes y secuencias de bases que ayudarán a desvelar los secretos de la herencia.

En un editorial publicado en el año 1986, Renato Dulbecco<sup>1</sup>, propuso que el medio más rápido para acelerar la solución de los problemas fundamentales del cáncer era secuenciar el genoma humano de una manera completa —es decir, determinar el orden o secuencia que siguen los nucleótidos en cada cromosoma-.. (Extrañamente, no mencionó la confección del mapa [mapping] de los genes, el proceso de encontrar el lugar preciso de cada gen en el cromosoma). Una secuencia de tal escala fue materia de discusión por algún tiempo; incluso una conferencia organizada por el departamento de Energía de Los Alamos, Nuevo México, tuvo lugar la misma semana en la que apareció el editorial de Dulbecco. Pero quizás más que cualquier otro factor, el editorial galvanizó a la comunidad científica e incluso al público, a la par que también, hasta cierto punto, polarizó a la comunidad científica. En los dos años que siguieron, se celebraron muchas conferencias y se intercambiaron muchas palabras en pro o en contra de

humanidad. Obviamente, no sería ética la utilización del conocimiento de la secuencia del genoma humano para tratar de modificarlo (por ejemplo, mediante terapia génica de células germinales).

También parece que hay un consenso general respecto a la patentabilidad de genes humanos.

Una cuestión ética que pasa generalmente desapercibida es la que se refiere a una nueva forma de colonialismo: el neocolonialismo científico y técnico. La sofisticación cada vez mayor de la tecnología molecular y su elevado costo económico hace que los países más y menos desarrollados se distancien cada vez más entre sí, de tal manera que puede llegar el día en que toda la tecnología molecular de vanguardia quede en poder de unos pocos países, creándose un neocolonialismo que ya denunció el papa Juan Pablo II en su alocución del 10 de noviembre de 1979 a la Pontificia Academia de Ciencias: «... La ciencia fundamental es un bien universal que todo pueblo debe tener posibilidad de cultivar con libertad respecto de toda forma de servidumbre internacional o de colonialismo intelectual. Realmente pienso que en la carrera competitiva de la biotecnología los países menos desarrollados no van a poder seguir el ritmo trepidante marcado por los más poderosos como son los Estados Unidos, Japón, República Federal de Alemania, Gran Bretaña, Suiza y Francia. Por otro lado, me pregunto: ¿deben los países menos desarrollados arrojar la toalla y dejarse colonizar científica, técnica y comercialmente por los poderosos o, por el contrario, deben tratar de no perder el ritmo aunque ello suponga un esfuerzo económico desproporcionado a sus recursos?» Es evidente que esta problemática pueda aplicarse al Proyecto Genoma Humano.

#### Aspectos socioeconómicos

Además del indudable interés científico del proyecto, no cabe duda que el gran revuelo internacional que se ha producido para la realización del proyecto está motivado por razones socioeconómicas (y, quizá, políticas) que no siempre es fácil de precisar. Entre ellas cabe mencionar la presión ejercida por la industria de los ordenadores ya que la envergadura del proyecto implica necesariamente el desarrollo tanto del software como del hardware. También habría que mencionar los indudables avances que se habrán de producir en el automatismo de la tecnología molecular.

Sin duda alguna, detrás de todo ello está presente la proliferación y florecimiento de compañías multinacionales que están invirtiendo grandes sumas de dinero en la creación de laboratorios de investigación y plantas industriales destinados a la biotecnología. El ejemplo de Genentech es paradigmático: esta compañía fue creada en los Estados Unidos al final de la década de los setenta y en 1981 la Bolsa de Nueva York sacó a la venta acciones de la misma por valor de 200 millones de dólares, ¡que fueron vendidas en un día! Por otro lado, en 1983, las inversiones del sector privado en los Estados Unidos para comercializar la nueva tecnología molecular superaron los mil millones de dólares.

Posiblemente, todos los datos expuestos explican el porqué del interés de que salga adelante el Proyecto Genoma Humano.

#### NOTAS

- No entramos a detallar que en algunos casos (ciertos virus) los genes están en forma de otro tipo de ácido nucleico: el ácido ribonucleico o ARN
- 2. En el ARN la timina está sustituida por otra base nitrogenada -el uracilo- que se comporta, por tanto, como complementario de la
- 3. Un organismo eucariótido o eucarionte es aquel que tiene un espacio genético definido - el núcleo - dentro de la célula como consecuencia de haberse producido la aparición de la membrana nuclear. Organismos como las bacterias, que no tienen núcleo, se denominan pro-



### CONSTRUCCION DEL MAPA GENÉTICO HUMANO Y SU SECUENCIACIÓN

#### Victor A. McKusick, M.D.

Profesor de Genética Médica en el Johns Hopkins Hospital. Baltimore (Maryland). Presidente del Human Genome Organization

El Proyecto Genoma Humano necesita de la cooperación científica internacional. El autor preside el proyecto Human Genome Organization (HUGO) aprobado en septiembre de 1988. Se describe la historia que antecede a este proyecto, los objetivos, y los primeros logros en la construcción del mapa del genoma humano. Nos hallamos ante una nueva anatomía formada por mapas de genes y secuencias de bases que ayudarán a desvelar los secretos de la herencia.

En un editorial publicado en el año 1986, Renato Dulbecco<sup>1</sup>, propuso que el medio más rápido para acelerar la solución de los problemas fundamentales del cáncer era secuenciar el genoma humano de una manera completa —es decir, determinar el orden o secuencia que siguen los nucleótidos en cada cromosoma-.. (Extrañamente, no mencionó la confección del mapa [mapping] de los genes, el proceso de encontrar el lugar preciso de cada gen en el cromosoma). Una secuencia de tal escala fue materia de discusión por algún tiempo; incluso una conferencia organizada por el departamento de Energía de Los Alamos, Nuevo México, tuvo lugar la misma semana en la que apareció el editorial de Dulbecco. Pero quizás más que cualquier otro factor, el editorial galvanizó a la comunidad científica e incluso al público, a la par que también, hasta cierto punto, polarizó a la comunidad científica. En los dos años que siguieron, se celebraron muchas conferencias y se intercambiaron muchas palabras en pro o en contra de

este sujeto. El Consejo Nacional de Investigación y la Academia Nacional de Ciencias encargaron a un Comité para estudiar la confección del mapa genético y el orden secuencial del genoma humano y la Oficina de Evaluación de Tecnología empezó un estudio sobre esta materia. Los informes de ambos grupos<sup>2, 3</sup> aparecieron el 11 de febrero y 27 de abril de 1988, respectivamente.

#### LOS DOS INFORMES

Algunos de los miembros del comité comisionado por el Consejo Nacional de Investigación se entregaron al trabajo encomendado con serias reservas sobre la utilidad de una iniciativa especial en genómica - término acuñado por Thomas H. Roderick del Laboratorio de Jackson (Bart Harbor. Me.) en julio de 1986para referirse al mapado y secuenciación y otros procesos en el análisis de genomas complejos. A pesar de sus primeras dudas, todos los miembros del comité acabaron de acuerdo con las recomendaciones finales. Éstas incluían el unirse en un esfuerzo muy especial para construir un mapa completo y la secuencia total del genoma humano dentro de los siguientes 15 años con la provisión de una fundación a incrementar anualmente durante 10 o 15 años hasta llegar (a su término) a unos 200 millones de dólares anuales, que se requerían para desempeñar el trabajo. El comité recomendó que los investigadores se dedicaran primeramente a la construcción del mapa y luego a las secuencias, por dos razones. En primer lugar, aunque la confección del mapa se vería muy beneficiada por el uso de los nuevos métodos, la secuencia requeriría una tecnología más avanzada e incluso todavía más si se deseaba obtener una eficiencia óptima. Segundo, tener un mapa es esencial para elaborar eficientemente una secuencia y de manera especial el mapa «contig» (que diseña grupos entrecruzados [overlapping]) y sería necesario como materia prima al preparar las secuencias. Además del valor que tienen para formar las secuencias, otras clases de mapas obtienen ya un inmediato resultado en sus aplicaciones en medicina y biología. Por ejemplo un mapa saturado de indicadores ADN con el fin de analizar el polimorfismo para la longitud de fragmentos de restricción (RFLP) sería muy útil para preparar el mapa de los genes responsables por muchos desórdenes mendelianos cuya base bioquímica es todavía desconocida. De idéntica manera, el mapa complementario de ADN (mensajero del ARN, exon o transcrito) sería muy útil para hallar a todos los genes, identificar los papeles que juegan en estados específicos de desarrollo o en tejidos especializados y en ofrecer genes «candidatos» como sitios de mutación donde ocurren desórdenes hereditarios y los cánceres.

El Comité recomendó además la necesidad de hacer hincapié en los avances tecnológicos. Sería una necedad confiar exclusivamente en los métodos ya en existencia para hacer mapas y secuencias y de manera especial en el caso de estas últimas. Los comités de colegas profesionales (peer review committees) deberían revisar la distribución de los fondos. Principalmente en los estadios iniciales, se deberían promocionar los esfuerzos múltiples para la realización de mapas y secuencias de pequeño y medio tamaño. Tratar de desarrollar una institución de carácter monolítico de una manera prematura sería contraproducente y crearía quizás un dinosaurio, corriendo el riesgo de abrazar una tecnología menos que óptima. Sería más prudente la creación de unos centros multidisciplinarios de mediana magnitud, donde pudieran interactuar los biólogos, ingenieros, químicos, genetistas y científicos de información, y otros.

Organismos modelo podrían también ser estudiados. Mapas y secuencias de otros complejos genomas, tales como el del ratón, deberían llevarse a cabo por el valor que esta información tiene para entender el genoma humano. Como alguien temió que el estudio de estos organismos podría ser dejado de lado, se sugirió que la oficina de los Institutos Nacionales de Salud (NIH - National Institute of Health) debería ser llamado Oficina de Investigación del Genoma Complejo. Pareció no obstante inapro-

piado, esconder que el trabajo del centro estaba principalmente enfocado al estudio del genoma humano. Todos los biólogos interesados en esta iniciativa comprenden la importancia de estudiar organismos modelo, pero es difícil imaginar cualquier esfuerzo en crear mapas y secuencias que no tuvieran importancia para el genoma humano. Por otra parte, nadie puede encargarse de un proyecto completo sobre mapas y secuencias sin ninguna clase de interés o sin más ni más. El trabajo más importante será el que se lleve a cabo en especies sobre las que ya tenemos mucha información genética o cuya información está ya a nuestro alcance, para la correlación con los esfuerzos ya hechos en cuanto a mapas y secuencias en seres humanos. Habrá sin duda muchos revuelos económicos cuando las iniciativas sobre métodos y técnicas del genoma humano se apliquen al estudio de animales domésticos y a plantas de cosecha.

A medida que la información se vaya acumulando, producto de las actividades para hacer mapas y secuencias, la compilación y comparación de datos requerirá mucha atención, según afirma el comité del Consejo Nacional de Investigación. Controlar y analizar el volumen masivo de información que se obtenga no será una materia trivial. En su informe, el comité sugirió que una simple agencia federal estuviera a cargo de la organización y coordinación de los esfuerzos de los Estados Unidos en genómica. El informe ni se inclinó ni excluyó que varias agencias estuvieran envueltas en esta tarea. Privadamente, sin embargo, muchos creyeron que la agencia NIH debería estar al mando, por razón de su récord en investigación bioquímica tanto mural como extramural. Finalmente el comité declaró que debería ser creado un consejo nacional consultivo sobre el genoma humano, cuyo director sería un científico respetado por su trabajo en este campo, quien ejercería mejor supervisión y dirección en la iniciativa del genoma que lo que suele ocurrir en esta clase de consejos.

En la segunda información, de la Oficina de la Evaluación de Tecnología<sup>3</sup>, se presentaron varias opciones para la estructura administrativa de un proyecto en gran escala del genoma mantenida con fondos federales. Una opción se inclinaba a un enfoque pluralístico, cuya coordinación estaría prevista por un comité interagencial. Por falta de oposición, éste es el enfoque que se emplea. Tanto el NIH como el Departamento de Energía incrementaron su contribución —18 millones de dólares para el año fiscal de 1988 y 29 millones para 1989 por parte del NIH, y 18 millones para el año fiscal de 1989 del Departamento de Energía—. La fundación del NIH recomendó, en el presupuesto del Presidente para el año fiscal de 1990, 100 millones de dólares, lo que representa un apropiado incremento hacia los 200 millones al año recomendados recientemente por el comité del Consejo de Investigación Nacional.

En conexión con el fondo monetario, creo que ningún miembro del Consejo Nacional de Investigación vio el proyecto como apropiado para la producción comercial de productos que pudieran ser patentados o con derechos de autor. Pequeñas y grandes compañías pueden hacer contratos en cuanto a investigación y desarrollo con respecto a los aspectos técnicos del proyecto, su manufacturación, almacenamiento y distribución de biomateriales y quizás la actividad de secuenciar. Aunque los productos de estas compañías serán necesarios para ayudar y completar el proyecto, el mismo producto final —el mapa completo y las secuencias y sus partes componentes— no pueden ser usados para provecho de ninguna compañía.

#### INICIATIVA EN EL NIH

El 29 de febrero y 1 de marzo de 1988, James B. Wyngaarden, director del NIH, convocó a un «ad hoc committee» para que le informara sobre el papel que desempeñaba la agencia en la iniciativa de la genómica.

Anunció la creación de una Oficina de Investigación de Genoma Humano. La formación de tal entidad dentro del NIH se consideró deseable bajo dos aspectos -porque su financiación estaría claramente separada de las otras actividades de la NIH (no ocurriría «lo de quitarle a Pedro para darle a Pablo») y porque el determinado fin de la iniciativa genómica sería evidente a todos, disminuyendo el riesgo de una diversificación de fondos y actividades hacia otras áreas—. La Oficina de la Investigación del Genoma Humano no tiene, desde su principio, autoridad para proveer fondos. La financiación que aconseja es distribuida principalmente por el Instituto Nacional de Medicina General. Sin embargo Wyngaarden empezó en seguida a preparar los documentos necesarios para establecer el Centro de Investigación del Genoma Humano con autoridad financiera. El 26 de septiembre de 1988, Wyngaarden anunció que James D. Watson dirigiría la Oficina de Investigación del Genoma Humano —trabajo que Watson había desempeñado parcialmente, además de las responsabilidades que ya tenía como director del Laboratorio de Cold Spring Harbor, N.Y.5. Norton W. Zinder de la Universidad de Rockefeller fue elegido Chairman de un Comité Consultivo del programa Genoma. En la primera reunión del comité, el 3 y 4 de enero, el programa de NIH fue elaborado6.

#### INICIATIVA EN EL DEPARTAMENTO DE ENERGÍA

Desde el tiempo de la conferencia que sostuvieron en marzo de 1986 en Los Alamos, el Departamento de Energía demostró un gran interés en la secuenciación del genoma como un desarrollo de sus programas habituales sobre los azares biológicos de la radiación. Proponiéndose capitalizar en sus expertos conocimientos técnicos y biológicos, en la forma de llevar la administración de grandes proyectos, el departamento reclutó a Charles Cantor, Chairman del Departamento de Genética Humana de la Universidad de Columbia y coinventor del muy útil electroforesis pulsed-field gel para que dirigiera un centro de genoma en el Laboratorio de Lawrence, Berkeley. Cantor alberga la idea de una operación lo suficientemente grande para abrazar una gran variedad de actividades —mapas físicos, secuencias, desarrollo de instrumentos y manipulación de datos—.

En el otoño de 1988, el NIH y el Departamento de Energía firmaron un común acuerdo y memorando. Puesto que el departamento ponía tanto énfasis en tecnología, mapas físicos de gran tamaño, sus actividades contienen una gran promesa de complementariedad. Además la Fundación Nacional de Ciencia tiene un papel que jugar en el desarrollo de la tecnología relevante en la genómica.

#### PRODUCTO FINAL

El objetivo de esta iniciativa es crear una enciclopedia del genoma humano —un mapa y una secuencia completos—. A decir verdad, la secuencia será el mapa final, una herramienta que se pueda usar para siempre y un libro que sea la fuente para biología y medicina. Tomará mucho tiempo elucidar toda la información contenida en él. Imprimir meramente los nombres de 3 o 4 billones de pares del genoma haploide contenidos en un ser humano requeriría el número de páginas de más de 13 juegos de la Enciclopedia Británica asumiendo un solo carácter por nucleótido. Esto no tiene en cuenta ni tan siquiera la heterogocidad de la persona que se estudia o la gran variedad entre los individuos que caracteriza la especie humana.

Tal variedad puede, sin embargo, ser sobreestimada en la iniciativa del genoma humano. La pregunta más común, especialmente por parte de periodistas, es «¿A quién se secuenciará el genoma?» La respuesta es que no será, ni es necesario que sea, un genoma de alguna persona concreta. Seguir la pista del origen del ADN que se estudie será necesario, pero el ADN puede venir de distintas personas escogidas para estudiar partes particulares

del genoma. Este enfoque es consistente con la investigación biológica, que depende de pocos, e incluso de un simple individuo, para que represente a los demás, y con el hecho, bien reconocido por los genetistas, de que el genoma ideal, perfecto no existe.

Nosotros no sabremos mucho del papel que representa el ADN, hasta que no tengamos a mano la secuencia completa. Categorizar a parte de ella como inútil es un prejuicio que carece probablemente de garantía ante el carácter conservador de la evolución que revela su estructura. «Encontrar todos los genes» el mapa completo y la secuencia del genoma humano será necesario. Sólo cerca de 4.000 de los 50.000 a 100.000 se representan en la *Mendelian Inheritance in Man*<sup>8</sup>, una enciclopedia de los lugares (loci) de los genes. Más o menos 1.500 de los 4.600 han sido colocados en mapas con sus específicos cromosomas y regiones cromosómicas: 600 o más han sido agrupados y puestos en secuencia <sup>11</sup>. Aunque estos números parezcan impresionantes, especialmente en vista de la rapidez con que la información ha sido puesta en orden, queda un gran camino por recorrer.

#### UNA ORGANIZACIÓN MUNDIAL

Esta discusión puede causar la impresión que la investigación en genómica se ha llevado a cabo solamente en los Estados Unidos. A decir verdad el nivel de investigación en toda Europa 12 se acerca mucho a la de América, y una cantidad sustancial de trabajo —en las secuencias, por ejemplo— se va llevando a cabo en el Japón. Esta genuina iniciativa debería verse como un esfuerzo internacional, caracterizada por un libre intercambio de información. La coordinación de los esfuerzos entre las naciones es tan importante como lo es entre las agencias federales de los Estados Unidos.

Fue en parte la preocupación sobre los aspectos internacionales del proyecto que condujo al desarrollo de la Organización del Genoma Humano, *Human Genome Organization* (HUGO). Después de haber sido discutido por lo menos durante un año, esta organización fue concebida el 30 de abril de 1988, durante un simposio sobre el mapa del genoma y sus secuencias en Cold Spring Harbor. La idea partió casi exclusivamente de Sydney Brenner de la Universidad de Cambridge, quien sugirió el acertado acrónimo.

«HUGO» vino a la existencia en una reunión de su Consejo fundador en Montreux, Suiza, el 6 y 7 de setiembre de 198811. Los 12 científicos presentes en el consejo representaban una amplia distribución geográfica y disciplinaria e incluía estudiosos sobre muchas especies no necesariamente humanas, incluyendo la levadura y las bacterias. «HUGO» estará incorporada en Suiza y tendrá sus miembros elegidos, oficiales y un comité ejecutivo. No se la ve, sin embargo, como una asociación o una sociedad, sino como una organización parecida a la Organización Europea de Biología Molecular (EMBO) sobre la cual fue modelada. Como Norton Zinder comentó, «es una clase de "U.N." para el genoma humano». Empieza primariamente con financiación privada, como EMBO, que fue establecida en los años 60 siendo financiada por la Fundación de Volkswagen, Interpharma y el Gobierno de Israel. (Más tarde fue financiada predominantemente por el Gobierno de 16 naciones europeas y por Israel). Hasta el presente, lo que «HUGO» no ha recibido de ningún gobierno lo recibió del Instituto Médico de Howard Hughes, quien también financió los gastos de la reunión de Montreux, de fundaciones e individuos de los Estados Unidos y del «Imperial Cancer Research» de Londres, con otras prospectivas en Japón y en Italia.

Oficinas para «HUGO» han sido planeadas en América del Norte, Europa y Asia. Todas jugarán un papel muy importante en el intercambio de información, sirviendo como centros de distribución para bases de datos y quizás como fuentes de biomaterial, a la par que desempeñaban otras importantes funciones de coordinación.

Se han celebrado seminarios de mapas sobre el gen humano cada uno o dos años desde 1973 en New Haven, Conn. bajo el

liderato de Frank H. Ruddle, y han sido extraordinariamente importantes, en controlar la explosión de información y en proveer la comparación y evaluación de los datos. Los seminarios son un modelo de la clase de esfuerzos coordinados que serán necesarios y posibles cuando los datos de mapas físicos y secuencias sean añadidos a los de los mapas genéticos. Uno de los objetivos principales es ofrecer asistencia financiera y directiva en los seminarios y en otras actividades que pueden desarrollarse de ellos y para manejar la información de un proyecto de genomas. Hay necesidad de una red innovativa de electrónica que pueda evaluar, dar y ordenar los datos de una manera continua. La coordinación de «HUGO» es necesaria, no solamente entre naciones, sino también entre las disciplinas —por ejemplo, entre científicos que mapan a los genes, y los que hacen las secuencias- y también aquellos que estudian los genomas de otras especies, tales como los del ratón. Finalmente «HUGO» tiene la intención de formar un foro para la discusión de cuestiones éticas, sociales, comerciales y legales que estén relacionadas con el proyecto del genoma. Toda clase de conocimiento puede estar sujeto al mal uso y hay cierta preocupación sobre algunos aspectos de la iniciativa.

#### ¿HACIA DÓNDE NOS LLEVARÁ LA FORMACIÓN DE MAPAS Y SECUENCIAS?

Aunque el objetivo final de la iniciativa del genoma es la creación de un libro comprehensivo que sea la fuente de la biología y medicina, los resultados empiezan ya a notarse y en realidad ya se notan. No hay necesidad de esperar que la última palabra esté ya escrita. Las valiosas contribuciones del mapa genético a la medicina clínica 14 ya han sido señalados extensivamente en la prensa ordinaria y en la científica. Durante los últimos cinco años más de una docena de importantes desórdenes mendelianos ya han sido anotados en el mapa, incluyendo la enfermedad de Huntington en el cromosoma 4; la poliposis adenomatosa del colon en el cromosoma 5; la fibrosis quística en el cromosoma 7; el retioblastoma en el cromosoma 13; la enfermedad poliquística del riñón en el cromosoma 16; la neurofibromatosis en el cromosoma 17; una forma de la enfermedad de Alzheimer en el cromosoma 21; y la distrofia muscular de Duchenne en el brazo corto del cromosoma X.

La excitación que se produjo en la prensa popular y en la científica al establecer los mapas de estos desórdenes fue completamente justificada. En ninguno de los casos, al tiempo de preparar los mapas existía ninguna clave sobre la naturaleza del defecto básico. Por esta razón, fue difícil diseñar pruebas para el diagnóstico y también imposible preparar formas de terapia que pudieran interrumpir el proceso patológico entre el gen y el «phene» (las manifestaciones combinadas de la expresión del gen). Ambos fueron posibles cuando las posiciones de los cromosomas fueron conocidas. Aplicando el principio del ligamiento (linkage), se puede hacer el diagnóstico genético de condiciones tales como la fibrosis cística, la distrofia muscular, y la enfermedad de Huntington en el diagnóstico prenatal, el diagnóstico de morbilidad, o la detección de portadores. Cuando se sabe dónde se encuentra el gen, se puede determinar por un medio u otro lo que es y lo que puede hacer normalmente y a la par identificar la naturaleza de la lesión genética que produce el desorden clínico. Esto, a su vez, permite llegar a un diagnóstico directo del ADN y a una mejor comprensión de los defectos patológicos, que puede servir de guía para desarrollar formas de terapia cercanas ya a la terapia del gen.

Además del valor de la genómica en el diagnóstico, y manejo de los desórdenes mendelianos su uso en la categoría de enfermedades genéticas de células somáticas representadas por el cáncer va siendo cada día más evidente. Estudios de mapas y secuencias han dado suficiente soporte a la teoría cromosómica del cáncer de Theodor Boveri, e indican la relación entre cambios específicos en el genoma y tipos específicos y estadios del cáncer. Incluso en los cánceres inducidos carcinogenéticamente, tales como el cáncer de pulmón de pequeñas células, cambios específicos genómicos van siendo identificados como la causa fundamental o el mecanismo de un crecimiento anormal. Cada vez más y más, estos cambios específicos en el ADN de los tumores será la base para el diagnóstico, etapas, prognosis y terapia de los tumores. Dulbecco¹ tenía razón.

Los mapas y las secuencias del genoma humano constituyen una nueva anatomía. La información así obtenida está proveyendo una base «neo-Vesaliana» para la medicina de las próximas décadas. Muchos consideran que el mapa completo y la secuenciación completa ayudará a solventar complejos desórdenes tales como enfermedades mentales. Muchos ven en el futuro una medicina predictiva basada en la identificación de las susceptibilidades reveladas en el genoma. Aquí se basan precisamente los temores de que la información pueda ser mal empleada. La confidencialidad de la información sobre el genoma de cada persona y el peligro de que tal información pueda ser usada para fines que no se intentaron, son peligros ya conocidos de todos, como ocurre en materia de seguros y empleos. Un riesgo más general y no menos tangible que puede acompañar la obtención de un mapa completo y su secuenciación es el de pensar que sabremos todo lo que hay por saber sobre los seres humanos. Debería ser obvio que todavía ignoramos qué es lo que hace a los seres humanos únicamente humanos. Tampoco el conocimiento de las secuencias del genoma dará una solución a los problemas que con tanta frecuencia se originan en las relaciones entre individuos y naciones.

#### BIBLIOGRAFÍA

- DULBECCO, R.: A turning point in cancer research: sequencing the human genome. Science 1986: 231, 1055-6.
- National Research Council. Committee on Mapping and Sequencing the Human Genome: mapping and sequencing the human genome. Washington, D.C.: National Academy Press, 1988.
- U.S. Congress, Office of Technology Assessment. Mapping our genes: genome projects: how big, how fast? Washington, D.C.: Government Printing Office, 1988.
- BOTSTEIN, D., WHITE, R. L., SKOLNICK, M., DAVIS, R. W.: Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. Am J Hum Genet 1980; 32: 314-31.
- ROBERTS, L.: Watson may head genome office. Science 1988; 240: 878-9.
- 6. Idem. Genome project under way, at last. Science 1989; 243: 167-8.
- 7. Idem. Cantor to head LBL genome center. Science 1988; 240-1266.
- MCKUSICK, V. A.: Mendelian inheritance in man: catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. 8th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1988.
- Human gene mapping 9: Paris Conference (1987): Ninth International Workshop on Human Gene Mapping. Cytogenet Cell Genet 1987; 46: 1, 762.
- DONAHUE, R. P., BIAS, W. B., RENWICK, J. H., MCKUSICK, V. A.: Probable assignment of the Dufty blood group locus to chromosome 1 in man. Proc Natl Acad Sci USA 1968; 61: 949-55.
- SCHMIDTKE, J., COOPER, D. N.: A comprehensive list of cloned human DNA sequences. Nucleic Acids Res 1988; 16: Suppl: 403-80.
- DICKSON, D.: Europe seeks strategy for biology. Science 1988; 240: 710, 2.
- PALCA, J.: Human genome organization is launched with a flourish. Nature 1988; 335: 286.
- MCKUSICK, V. A.: The morbid anatomy of the human genome: a review of gene mapping in clinical medicine. Medicine (Baltimore) 1986;
   1-33; 1987. 66: 1-63. 237-96; 1988; 67: 1-19.
- Idem. Marcella O'Grady Boveri (1865-1950) and the chromosome theory of cancer. J Med Genet 1985; 22: 431-40.

### Reflexión desde las Ciencias Positivas

### POSIBILIDADES ACTUALES DE MANIPULACIÓN GENÉTICA HUMANA: CIENCIA, CREENCIA, ÉTICA Y MORAL

#### Juan Ramón Lacadena

Catedrático de Genética. Facultad de Biología. Universidad Complutense de Madrid

El autor describe en la primera parte del artículo el ADN como nuevo paradigma de la Genética y el progreso que ha significado la posibilidad de leer directamente el mensaje genético que contiene. Analiza, después, el concepto de manipulación genética, en sentido amplio y en sentido estricto, para pasar a un interesante análisis, como científico creyente, de lo que sería la edad científico-religiosa que habría que suceder a las tres edades de Comte: religiosa, metafísica y científica. No duda en brindar una crítica constructiva al apreciar una contradicción entre unos enunciados de la Jerarquía que expresan una voluntad de diálogo entre la ciencia y la teología y la dureza de algunas formulaciones de la «Donum Vitae».

Antes de pasar a desarrollar el tema sobre las posibilidades actuales de manipulación genética humana que se me ha encargado, me gustaría hacer alguna matización respecto al concepto de manipulación genética. El término manipulación genética está inicialmente lastrado al ser utilizada muchas veces -las másla palabra manipulación en un sentido peyorativo. Aunque nuestra Academia de la Lengua define manipular en su primera acepción como «operar con las manos o con cualquier instrumento», también incluye esta otra acepción en sentido figurado y familiar: «Intervenir con medios hábiles, y a veces arteros, en la política, en la sociedad, en el mercado, etc., con frecuencia para servir los intereses propios o ajenos». Aunque normalmente cuando se habla de manipulación genética parece que suele dársele una interpretación negativa peyorativa, en el contexto de este trabajo utilizaremos el concepto de manipulación genética en un sentido positivo no peyorativo, a menos que se indique lo contrario.

El último logro de la evolución biológica —la aparición de la inteligencia humana— supuso el principio de una revolución biológica sin precedentes ya que la actividad humana está incidiendo, cada vez con mayores consecuencias, en la biosfera. Con el advenimiento de la ciencia GENÉTICA, no cabe duda que el mandato divino de someter la tierra y dominar los animales (Gen. 1,28) se está llevando a la práctica, no sólo en el sentido de aprovechamiento de los recursos naturales vegetales y animales, sino también en lo que afecta a las manipulaciones que pueden modificar su estructura genética, ya sea a nivel individual o de población, en beneficio del hombre. El propio Juan Pablo II decía en la encíclica Laborem Exercens (II, 4) que «la expresión someted la tierra (Gen. 1,28) puede aplicarse también al campo de la investigación, pura o aplicada». Por otro lado, desde el punto de vista evolutivo, no hay duda que el hombre está mediatizando la evolución tanto de las plantas y animales que le rodean como la suya propia (sea por cambios genéticos sea por cambios ambientales), bien entendido que mediatizar no es sinónimo de dirigir. Al conocerse cada vez mejor los fenómenos genéticos que subyacen en los procesos evolutivos —que, en definitiva, constituyen la esencia del fenómeno biológico total—, más drásticas pueden ser las consecuencias de la intervención humana sobre los seres vivos en general y los humanos en particular.

#### LA NUEVA GENÉTICA: EL PARADIGMA DEL ADN

Suele decirse que el nacimiento de la GENÉTICA como ciencia tuvo lugar en 1900 cuando se redescubrieron los principios que Gregor Johann Mendel había propuesto en su famoso trabajo de hibridación de guisantes un tercio de siglo antes (1865-66). Sin embargo, como he tenido ocasión de decir en escritos anteriores (Lacadena, 1985, 1986), el nacimiento de una nueva ciencia —la GENÉTICA— que explicara los fenómenos hereditarios biológicos habría de producirse cuando dicho cuerpo de doctrina fuera capaz de dar respuesta a las dos preguntas fundamentales: ¿cuáles son las leyes por las que se rige la transmisión de los caracteres biológicos de padres a hijos?, ¿cuál es la base física por la que tales características hereditarias se conservan y transmiten, es decir, cuál es la sustancia o material hereditario o, en otras palabras, cuál es la base molecular de la herencia? La respuesta a la primera pregunta la dio Mendel en 1865. La respuesta a la segunda pregunta no se produjo hasta 1944 en que Avery, MacLeod y McCarty identificaron el ácido desoxirribonucleico o ADN como el material hereditario; es decir, los factores hereditarios de Mendel, más tarde denominados genes, son ADN. Posteriormente se demostró que en algunos virus, los genes pueden estar constituidos por otro tipo de ácido nucleico: el ácido ribonucleico o ARN. Por consiguiente, podríamos decir que el alumbramiento de la GENÉTICA duró nada menos que ochenta años. Diez años después de la identificación del ADN

como el material hereditario, Watson y Crick (1953) propusieron el modelo estructural del ADN biológicamente activo como una doble hélice en la que cada hélice es una macromolécula formada por muchos nucleótidos, estando éstos constituidos por una molécula de azúcar (pentosa), una base nitrogenada (adenina, A; guanina, G; timina, T; o citosina C) y ácido fosfórico. Ambas cadenas polinucleotídicas están enrolladas una sobre otra alrededor de un mismo eje imaginario, algo así como si fuera una escala de cuerda retorcida. Utilizando este símil podríamos decir que las cuerdas laterales de la escala están constituidas por el armazón azúcar-fosfato de cada polinucleótido y que los peldaños estarían formados por pares de bases nitrogenadas (A-T o G-C), que son estructuras químicas planas, y que están orientadas perpendicularmente al eje imaginario de la doble hélice. Es importante señalar que no hay ninguna restricción en cuanto a la secuencia de bases nitrogenadas a lo largo de la molécula de ADN, excepto la obligatoriedad a que los pares de bases que se enfrentan, formando los mencionados peldaños, tienen que ser siempre adenina-timina (A-T) o guanina-citosina (G-C).

A partir de la identificación del ADN como material hereditario y del conocimiento de su estructura como macromolécula química puede decirse que se produjo una inflexión importante conceptual en la Genética que pasó a ser «la ciencia que estudia la herencia y la variación en los seres vivos» a ser la «ciencia que estudia el material hereditario bajo cualquier nivel o dimensión». De hecho el ADN se convirtió en un nuevo paradigma de la Genética: su progreso como ciencia ya no se debía a la mera acumulación de conocimientos nuevos sino más bien a un cambio conceptual de planteamientos. En el desarrollo histórico de la Genética se pueden definir claramente dos épocas: «antes del ADN» y «después del ADN».

Dentro ya de la «Era del ADN», se planteó el problema fundamental de «¿cómo funcionan los genes?» y ello llevó a proponer lo que es la esencia genética del fenómeno vital y que ha venido en llamarse el dogma central de la biología molecular: la información genética está contenida en el ADN que tiene la propiedad de copiarse a sí mismo (replicación) conservando la información. Dicha información -el mensaje genético determinado por la secuencia de bases nitrogenadas— es transcrita (el proceso se llama transcripción) a una forma de ácido ribonucleico denominado ARN mensajero (ARNm). Posteriormente, el mensaje transcrito es traducido (el proceso se llama traducción) a proteína, que es una macromolécula (polipéptido) constituida por aminoácidos. Los procesos se producen de tal forma que la secuencia de bases nitrogenadas en el ADN determinan la secuencia de aminoácidos en la proteína y, por tanto, su especificidad. Resumiendo, el dogma central podría representarse así:

Resulta curiosa la utilización de la palabra dogma dentro de una ciencia positiva. Incluso, en un afán desmesurado de sacralizar o divinizar la Genética, algún autor ha utilizado como un juego de palabras el término trinidad refiriéndose al ADN, al ARN y a las proteínas como componentes esenciales del dogma molecular del fenómeno vital.

A partir de la década de los setenta se produjo el desarrollo y aplicación de nuevas técnicas moleculares (restricción, hibridación y secuenciación de ácidos nucleicos) al análisis genético, que constituyen lo que el premio Nobel Daniel Nathans (1979) bautizó como la NUEVA GENÉTICA. Por restricción se entiende la fragmentación del ADN por acción de ciertas enzimas que reconocen secuencias específicas de bases en el ADN y rompen la molécula por esos lugares. La hibridación de ácidos nucleicos significa poder formar moléculas bicatenarias (ADN-ADN, ADN-ARN) a partir de moléculas monocatenarias. La secuenciación quiere decir que se puede leer directamente la secuencia de bases

nitrogenadas contenidas en un fragmento de ADN; es decir, el mensaje genético que contiene.

Con la puesta a punto de estas técnicas puede decirse que la Genética Molecular, que había iniciado su andadura a partir de 1960 con el desarrollo experimental del dogma central, alcanzó una potencialidad inmensa que se materializó con la obtención hacia 1974 de las primeras moléculas de ADN recombinante, que constituyen el fundamento de la ingeniería genética molecular de fabulosas aplicaciones para bien o para mal: esperemos que sean siempre para bien.

Hace un cuarto de siglo Fred Hoyle, astrónomo de la Universidad de Cambridge, decía: «dentro de veinte años —o sea, ahora- los físicos, que sólo fabrican inofensivas bombas de hidrógeno, trabajarán en libertad, mientras que los biólogos moleculares lo harán tras alambradas eléctricas». Ciertamente, el poder y el peligro de la Física se alcanzó cuando los científicos fueron capaces de tocar los átomos: me estoy refiriendo a la Física Atómica y Nuclear. Comparativamente, y salvando las distancias, podemos decir que el poder y peligro de la Genética Molecular profetizado por Hoyle se ha hecho realidad cuando los científicos han sido capaces de tocar los genes. Los factores mendelianos, los genes, han dejado de ser entidades abstractas para convertirse en fragmentos concretos de ADN que se pueden aislar y manipular, en la acepción de operar con las manos a que hacía referencia al principio de este escrito. Con las técnicas actuales los genes se pueden aislar, multiplicar y expresar a voluntad del investigador.

#### MANIPULACIÓN GENÉTICA HUMANA

La manipulación genética humana sensu lato incluye una gran variedad de técnicas y situaciones, por lo que puede ser conveniente hacer una sistematización basada en los diferentes niveles biológicos de organización (molecular, celular, individual y de población) para una mayor claridad de exposición.

En el esquema siguiente se incluyen los diferentes tipos de manipulación cuyo tratamiento he tenido ocasión de desarrollar ampliamente en escritos recientes (Lacadena y otros, 1985; Gafo y otros, 1986; Lacadena, 1987) producidos como consecuencia de reuniones interdisciplinares (biología, ética, moral, teología, derecho, etc.).

#### Manipulación del ADN humano

- 1. Análisis molecular del genoma humano.
  - Construcción de genotecas o «bibliotecas» de ADN humano.
  - Secuenciación del genoma humano.
  - Diagnosis prenatal molecular.
  - Identificación por huellas dactilares del ADN.
- 2. Utilización de genes humanos.
  - Introducción de genes humanos en organismos no humanos.
  - Obtención de proteínas humanas por expresión de genes humanos en células no humanas.
  - Terapia génica.

#### Manipulación de células humanas

- 1. Células somáticas: Cultivos celulares.
- 2. Células germinales: Manipulación y crioconservación.
- 3. Hibridación celular interespecífica.
  - Fusión de células somáticas (ratón-humano, etc.).
  - Fecundación interespecífica in vitro (ovocito de hámster x espermatozoide humano, etc.).

#### Manipulación de embriones

 Embriología experimental en mamíferos como sistemas biológicos modelo.

- Fecundación in vitro.
- Congelación de embriones.
- Transferencia de núcleos.
- Microinyección: Clonado.
- Fusión de carioplastos.
- Formación de quimeras.
- Fusión de blastocistos.
- Inyección de blastómeros.
- Gemelado.
- Separación de blastómeros.
- Bisección de embriones.
- Inducción de partenogénesis.
- Control del sexo.
- Separación de espermatozoides «X» e «Y».
- Análisis cromosómico (mórula, blastocisto, medio embrión).
- Análisis inmunológico del embrión (antígeno H-Y).
- Transferencia de genes.
- Utilizando vectores (virus).
- Microinyección de ADN.
  - En cigoto (pronúcleo masculino).
  - · En embrión.
- 2. Embriones humanos.
  - Fecundación in vitro (FIV).
  - FIV seguida de transferencia del embrión al útero (FIVTE).
  - Congelación de embriones.
  - Experimentación (similar a la indicada en el apartado 1 para mamíferos de laboratorio).

#### Manipulación de individuos

- 1. Eugenesia positiva.
  - Transferencia de genes: Terapia génica (TG).
  - Genes humanos.
  - Genes no humanos.
  - Construcción de mosaicos genéticos.
  - Trasplante de órganos humanos.
  - Somáticos (riñón, corazón, etc.).
  - Gónadas (testículos, ovarios).
  - Trasplantes de órganos no humanos.
  - Nuevas técnicas de reproducción.
  - Inseminación artificial (IA).
  - Inovulación artificial.
  - Transferencia intratubárica de gametos (TIG).
  - Fecundación in vitro y transferencia de embriones (FIVTE).
- 2. Eugenesia negativa.
  - Evitar descendencia genéticamente defectuosa: Consejo genético.
  - Evitar matrimonios (uniones) con riesgo genético.
  - Control de la natalidad.
  - Evitar embarazos (anticonceptivos, DIUS, etc.).
  - Esterilización (vasectomía, ligamento de trompas).
  - Eliminar descendencia genéticamente defectuosa.
  - Aborto eugenésico (eutanásico): Diagnosis prenatal (amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas, ecografía, fetoscopia).
  - Infanticidio.

#### Manipulación de poblaciones humanas

- 1. Eugenesia.
- 2. El hombre mediatizador de la evolución.
  - Especies no humanas.
  - Mejora animal y vegetal.
  - Modificaciones ecológicas.
  - Especie humana.
  - Mutagénesis ambiental (radiaciones, sustancias químicas, sistemas biológicos).
  - Modificaciones ecológicas.

El tratamiento detallado de los temas indicados nos llevaría mucho espacio, por lo que remito al lector a las publicaciones antes mencionadas. Por otro lado, no obstante, creo que la casuística indicada ofrece por sí misma suficientes sugerencias.

Me parece oportuno hacer algunas consideraciones sobre la problemática ciencia-creencia que considero de máxima actualidad al estar todavía reciente (10-III-87) el documento de la Congregación para la Doctrina de la Fe, «Instrucción sobre el respeto de la vida humana naciente y la dignidad de la procreación. Respuesta a algunas cuestiones de actualidad». Aunque luego haré algún comentario concreto al documento vaticano, antes me voy a permitir reproducir unas reflexiones que hice como científico creyente con ocasión del centenario de la muerte de Mendel al considerar su doble condición de religioso-científico (Lacadena, 1984).

#### Ciencia y creencia\*

#### REFLEXIONES GENERALES

Como señala Rubio (1982), un científico creyente no puede por menos que interrogarse sobre las implicaciones de las creencias religiosas con su quehacer personal, así como sobre el impacto de lo científico en sus propias creencias y en las de la comunidad creyente. Es evidente que la sociedad actual se ha beneficiado del progreso científico y técnico, pero —dice— al precio de no ver claro si ser cristiano es compatible con la cultura científica.

Comte fundamentaba su filosofía positiva en la ley de los tres estadios, según la cual los conocimientos -tanto en el individuo como en la especie (colectividad) humana- pasan por tres estadios teóricos distintos, el teológico (o tal vez religioso o mítico), el metafísico y el científico. En el primero, la mente busca las causas y principios de las cosas en poderes divinos, evolucionando desde el fetichismo o poder mágico de las cosas al monoteísmo, pasando por el politeísmo. En el estadio metafísico —transición entre el anterior y el científico- puede decirse que el concepto de Dios es sustituido por el de Naturaleza como entidad general que engloba o resume todos los poderes. Por último, en el estadio científico o positivo todo queda subordinado a la observación, a los hechos y sus leyes. Ciertamente, creo que el esquema evolutivo de Comte como teoría del conocimiento y filosofía de la historia se ajusta a lo que realmente ha sido el desarrollo histórico del conocimiento humano.

Estamos actualmente en pleno apogeo científico en que el hombre domina la tecnología (ciencia aplicada) y comienza a descifrar —y él cree que a dominar— la Biología. Por ello, muchos se pondrían de parte de aquel Premio Nobel inglés que cita Hans Küng en el prólogo de su obra ¿Existe Dios? que, al preguntarle si creía en Dios, contestó «naturalmente que no, soy un científico». Sin embargo, yo creo que la ciencia y la técnica —o mejor, la cultura científica— ha entrado en crisis en el sentido de que el hombre percibe que le falta algo, que la ciencia y la técnica no lo son todo. Por ello, pienso que a los tres estadios de Comte habría que añadir un cuarto -el estadio científico-religioso - que se pone de manifiesto cuando la madurez personal lleva al hombre, sea cual fuere su actitud religiosa, a un planteamiento trascendente de sí mismo: de dónde viene, a dónde va, el sentido de su vida en el universo, etc. Con todos los datos de las ciencias positivas en su mano, el hombre no encuentra contestación a muchos interrogantes y trata entonces de buscar un equilibrio armonioso entre ciencia y creencia. La etapa final de este cuarto estadio vendría plasmada con el cumplimiento de la esperanza del propio Hans Küng cuando, al referirse a la anécdota antes mencionada, dice que está apuntando un nuevo tiempo en que la res-

\* Basado en J. R. LACADENA, «Conmemorando a Mendel, religiosocientífico (1822-1884): Reflexiones en torno a la problemática ciencia-creencia». Verdad y Vida (Madrid), núms. 166-167: 129-154 (1984).

puesta que daría un hipotético Premio Nobel a la pregunta de si cree en Dios sería: «naturalmente, soy un científico».

Ya he dicho en repetidas ocasiones que un científico no tiene por qué ser una especie de esquizofrénico intelectual, sino que debe saber delimitar y armonizar en el total de sus conocimientos los dos campos, el de la ciencia y el de la creencia; es decir, aplicar el criterio de demarcación de Popper (1934) (la falsabilidad o posibilidad de que una hipótesis sea contrastable) a nuestros conocimientos de manera que sepamos separar claramente lo que es ciencia empírica de cualquier otra forma del conocimiento. Precisamente, hace muy poco tiempo se me hacía una crítica desde el lado de la ciencia positiva —a mi entender subjetiva y cargada de prejuicios— porque en diversos escritos he tratado de aunar, confrontar y complementar mis conocimientos genéticos con mis creencias religiosas.

Quizá aquí podríamos hacer referencia a Laurent Schwartz, prestigioso matemático ateo, cuando en su conferencia inaugural de la «Semana de intelectuales católicos» celebrada en París en 1965, decía: «En la vida del creyente hay una dicotomía: en su trabajo es un hombre increyente y se vuelve creyente en la vida privada; mientras que el no creyente no tiene más que una sola vida, su actitud ante la ciencia es la misma que en el resto de su vida». Como dice Rubio (1.c.), se puede discutir y hasta rechazar la imagen que da Schwartz del científico creyente aunque —admite— que quizá no le hayan faltado datos para formarse tal imagen dicotómica con fundamento; al menos en aquellos —quizá muchos— casos en los que es evidente una desigual madurez y personalidad del científico en el modo de vivir su ciencia y sus creencias.

De cualquier manera, sigue siendo válida la afirmación del teólogo Karl Rahner (1967) cuando decía: «El hombre, en tanto científico de la naturaleza, puede y debe hacer honor a un ateísmo metodológico, ya que por principio retrotraerá cada fenómeno particular, con el cual se encuentre en el ámbito de su objeto, a otro fenómeno dentro de ese mismo ámbito, cuya totalidad en sí y en el fundamento que le es trascendente no es objeto de las ciencias naturales. Se puede, pues, decir que el científico de la naturaleza no tiene por qué ser, en cuanto tal, religioso; más aún, que ni siquiera puede serlo, puesto que por medio del *a priori* de su ciencia está obligado metodológicamente, esto es, legítimamente, a buscar la razón de su fenómeno en otro fenómeno y no en Dios inmediatamente en cuanto tal».

Aquí podrían recordarse también las palabras que Xavier Zubiri escribía en su «Introducción al problema de Dios»: «...En las ciencias, de puertas adentro, todo pasa y debe pasar como si efectivamente no hubiera Dios, en el sentido de que la apelación al Ser divino sería salirse de la ciencia misma...»

Puede decirse que, por razones históricas, ciencia y fe han marchado unidas desde siempre, de manera que hasta el Renacimiento la evolución del conocimiento científico estuvo íntimamente relacionada con la religión. Copérnico, Kepler, Galileo y Newton condujeron, en etapas sucesivas, a la concepción del universo como un sistema de materia en movimiento gobernado por leyes naturales.

Hasta que enunció Newton en 1687 su ley de la gravitación universal, la Astronomía había sido una ciencia puramente matemática o cinemática. Como indica Pérez de Laborda (1980), la física newtoniana era de hecho la mejor manera de llegar a una prueba definitiva de la existencia de Dios: puesto que la Tierra gira en órbita elíptica en torno al Sol como resultante de dos fuerzas, la de la gravedad con que le atrae el Sol y la tangencial, el papel de Dios —y de ahí la prueba de su existencia— sería la de ajustar en cada momento ambas gigantescas fuerzas para que ni la Tierra cayera hacia el Sol ni se saliera por la tangente. Sin embargo, para Leibniz las leyes de la naturaleza debían ser exactamente eso: leyes, no milagros continuos; sus hipótesis trataban de lograr una explicación de esas leyes de la naturaleza en el propio mecanismo que las origina. Si así fuera —pensaban los

newtonianos— se derrumbaría la mejor y más moderna prueba de la existencia de Dios. El punto final de esta historia llegó con la concepción de Laplace de la mecánica celeste que no necesita ya de la hipótesis-Dios.

Por otro lado, la Biología ha sido siempre un campo abonado para las relaciones entre ciencia y fe porque, como señala Pérez de Laborda, es en la vida, y sobre todo en la vida humana, donde desde siempre se ha visto un terreno propicio para contemplar la acción de Dios en su obra. Por ello la apreciación de la teoría darwiniana de la evolución va a convertir la Biología en el campo de batalla preferente para el enfrentamiento entre los que ven el mundo como creación de Dios y los que consideran innecesaria, como Laplace en la mecánica celeste, la hipótesis-Dios. Darwin completó la revolución copernicana al extender a los seres vivos dicha concepción del universo, explicando como un proceso natural de adaptación la diversidad de los seres vivos, hasta entonces directamente atribuida a la Sabiduría omnisciente del Creador.

Ante la polémica teológico-científica que surgió como consecuencia de las ideas evolutivas, puede ser interesante recoger aquí, las declaraciones teístas de Lamarck (primer evolucionista creador del transformismo), Darwin y Wallace (codescubridor con el anterior de la idea de la lucha por la existencia). Así, Lamarck, escribió: «¿Admiraré menos la grandeza del poder de esta primera causa de todo por haber querido que las cosas sucedieran así más que si, por otros tantos actos de voluntad, se hubiera ocupado y se ocupara continuamente todavía de todos los detalles?». Por su parte, Darwin termina su famosa obra «El origen de las especies» con las siguientes líneas: «...Hay grandeza en esta concepción de que la vida, con sus diferentes fuerzas, ha sido alentada por el Creador en un corto número de formas o en una sola, y que, mientras este planeta ha ido girando según la constante ley de la gravitación, se han desarrollado y están desarrollando, a partir de un principio tan sencillo, infinidad de las más bellas y portentosas formas». Por último, A. R. Wallace en su obra «Límites de la selección natural del hombre» (1870), dice: «...de esta clase de fenómenos yo inferiría que una inteligencia superior ha guiado el desarrollo del hombre en una dirección definitiva y para un propósito especial».

Es obvio que la evolución es el problema fundamental de la Biología, por ello la controversia ciencia-creencia en el terreno biológico se centra, en definitiva, en el aspecto evolutivo. Como ya he tenido ocasión de decir en escritos anteriores (Lacadena, 1981), «antes de Darwin todo en la naturaleza era atribuido al Creador como causa inmediata. Darwin acepta que los organismos están diseñados para realizar ciertas funciones, pero explica el diseño por procesos naturales. Al decir que la evolución es un proceso natural no se pretende negar la existencia de Dios; lo que sí se puede decir es que no es prueba o exigencia de su existencia, que es una cosa distinta, en el sentido de una acción continua de Dios sobre la creación. Dios creó la materia y la energía con la información necesaria para seguir unas leyes que condujeran, tras la evolución atómica, química y biológica, a la aparición del ser humano. Es una manera de no volver a caer en el error de convertir a Dios en el equivalente biológico del muelle-espiral de la mecánica celeste que tanto daño hizo a la religión como a la ciencia». Si convertimos a Dios en Dios-tapa-agujeros - en expresión de Bonhoeffer- es evidente que va perdiendo sitio a medida que la ciencia avance, dando pie al dicho de Montaigne (1850): «¡Cuántas cosas que ayer fueron artículos de fe, son fábulas hoy día!»

Me parece importante recoger aquí las precisiones que hacía Sánchez del Río (1983) respecto al ámbito del conocimiento científico. Dice este autor que la ciencia antigua se preguntaba el *cómo* de los fenómenos que observaba, mientras que a partir del siglo XVII la ciencia moderna se preguntaba el *porqué*. En lo que respecta a la problemática genética de la condición humana podría plantearse la misma doble alternativa: tratando de buscar el porqué del origen del ser humano lo único que sabemos es *cómo* suceden ciertas cosas desde el punto de vista de los fenómenos

genéticos que subyacen en el proceso evolutivo. Parafraseando a Sánchez del Río, podríamos decir que, sin embargo, ello no supone un retroceso en el planteamiento científico porque nuestro cómo es mucho más profundo; tan profundo que los que no conocen el problema a fondo lo confunden con el porqué. En otras palabras, que la especie humana sea consecuencia de un proceso evolutivo general —el cómo— no nos explica, ni por supuesto invalida, el porqué de nuestra existencia trascendente. El considerar al hombre como un mero accidente evolutivo (Dobzhansky) o el aceptar las palabras del Premio Nobel, Jacques Monod (1970)—«...La antigua alianza está rota; el hombre sabe al fin que está solo en la inmensidad indiferente del universo de donde ha emergido por azar. Igual que su destino, su deber no está escrito en ninguna parte»— es cuestión de creencias o, mejor dicho, de increencias.

#### TEOLOGÍA, MAGISTERIO Y CIENCIA

a

n

a

0

a

Dentro del contexto ciencia-creencia que estamos tratando, puede ser conveniente hacer algunas consideraciones sobre la Teología y el Magisterio —como componentes de la creencia— y sus relaciones con la Ciencia.

La fe es creer; la teología trata de hacer comprensible la fe porque -en palabras de san Anselmo- sería una gran negligencia el no tratar de comprender lo que creemos. Por otro lado, la ciencia progresa gracias al planteamiento de preguntas importantes hechas por científicos excepcionales. Como indica Rubio (1982), la ciencia no crece - al menos en sus momentos decisivos, por otro lado cada vez más próximos entre sí por la aceleración históricapor acumulación de contenidos sino por sustitución de paradigmas; es decir, concepciones de un determinado campo radicalmente nuevas. Ello puede implicar cambios en la teología, y pone como ejemplo lo que la teología ha hecho con el concepto teológico de creación como consecuencia del paradigma de la teoría evolucionista en biología. Evidentemente, como él mismo señala, esos momentos de aceptación de un nuevo paradigma por parte de la comunidad científica son los críticos en la relación cienciacreencia. Muchas veces la teología ha necesitado abrirse a los nuevos paradigmas por la presión creciente de los creyentes que se sentían desconectados de la realidad del mundo que les rodeaba (los signos de los tiempos, Concilio Vaticano II, Constitución Gaudium et spes, n. 5). El problema, como señala Rubio, es que la reacción teológica no siempre se produce en el momento histórico crítico, sino con retraso, a veces excesivo, debido a la falta de intercomunicación (¿recelo?) entre la teología y la ciencia. Frecuentemente, los primeros pasos hacia adelante de individuos o grupos pioneros (¿progresistas?) son frenados por la reacción que Rubio llama de adaptación epidérmica de la comunidad creyente y que considera peor que la de rechazo inicial que luego podría superarse. Por adaptación epidérmica se refiere al hecho muchas veces constatado de que ante las nuevas situaciones la comunidad creyente proclama la autonomía del saber humano (Concilio Vaticano II) cuyos nuevos frutos acoge como dones de Dios; se crean comisiones de expertos por ambos lados, se promueve la enseñanza de tales conocimientos científicos en centros e instituciones confesionales..., pero la efectividad es poca, la actitud es, quizá, excesivamente a la defensiva, cautelosa y reticente. En definitiva, dice Rubio, uno percibe con desasosiego el forcejeo y la manipulación que conducen a un resultado final de ajuste a todas luces insuficiente. Sin ignorar el riesgo de aceptar el conocimiento humano como si ya fuera definitivo, sería de desear que los teólogos aceptaran la sugerencia de los científicos que echan de menos una mayor permeabilidad de la teología a la influencia positiva de otras ciencias.

Muchas veces la dificultad surge porque aunque el teólogo tiene una legítima libertad científica, ésta no puede traspasar las fronteras que le pone la naturaleza misma de la ciencia teológica (con estas expresiones se manifestó el obispado de Rottenburg sobre el teólogo Hans Küng). Por ello, reflexionaba Rubio sobre las consecuencias graves producidas por exageraciones en la amplitud o valor del magisterio ordinario. Tales consecuencias no se remedian con reconocimientos tardíos si no van acompañadas de una sincera revisión de las actitudes básicas. Aunque el ejemplo puede resultar extremo me viene a la memoria la reciente rehabilitación de Galileo por parte de la Iglesia Católica.

Llegados a este punto, es conveniente hacer referencia a la postura del Magisterio de la Iglesia Católica, manifestada en documentos oficiales y declaraciones de los papas. Aunque en ocasiones pudiera parecer prolijo, puede ser interesante transcribir los fragmentos de tales documentos y declaraciones que sean relevantes con el tema que nos ocupa, haciendo por mi parte algún comentario o aclaración pertinente a pie de página para no interrumpir los escritos originales.

El Magisterio de la Iglesia quedó patentizado en la Constitución pastoral sobre la Iglesia en el mundo actual, *Gaudium et spes*, del Concilio Vaticano II, de la que entresacamos los siguientes puntos:

- 4. «Para cumplir esta misión es deber permanente de la Iglesia escrutar a fondo los signos de la época»¹.
- 5. «La turbación actual de los espíritus y la transformación de las condiciones de vida están vinculadas a una revolución global más amplia, que da creciente importancia, en la formación del pensamiento, a las ciencias matemáticas y naturales y a las que tratan del propio hombre; y en el orden práctico, a la técnica y a las ciencias de ella derivadas. El espíritu científico modifica profundamente el ambiente cultural y las maneras de pensar... Los progresos de las ciencias biológicas, psicológicas y sociales permiten al hombre no sólo conocerse mejor, sino aun influir directamente sobre la vida de las sociedades... La propia historia está sometida a un proceso tal de aceleración, que... el género humano corre una misma suerte y no se diversifica ya en varias historias dispersas. La humanidad pasa así de una concepción más bien estática de la realidad a otra más dinámica y evolutiva, de donde surge un nuevo conjunto de problemas que exige nuevos análisis y nuevas síntesis»<sup>2</sup>.
- 36. «Muchos de nuestros contemporáneos parecen temer que, por una excesivamente estrecha vinculación entre la actividad humana y la religión, sufra trabas la autonomía del hombre, de la sociedad o de la ciencia... La investigación metódica en todos los campos del saber, si está realizada de una forma auténticamente científica y conforme a las normas morales, nunca será en realidad contraria a la fe... Son, a este respecto, de deplorar ciertas actitudes que, por no comprender bien el sentido de la legítima autonomía de la ciencia, se han dado algunas veces entre los propios cristianos; actitudes que, seguidas de agrias polémicas, indujeron a muchos a establecer una oposición entre la ciencia y la fe.»
- 57. «Es cierto que el progreso actual de las ciencias y de la técnica, las cuales, debido a su método, no pueden penetrar hasta las íntimas esencias de las cosas, puede favorecer cierto fenomenismo y agnosticismo cuando el método de investigación usado por estas disciplinas se considera sin razón como la regla suprema para hallar toda la verdad<sup>3</sup>. Es más, hay el peligro de que el hombre, confiado con exceso en los inventos actuales, crea que se basta a sí mismo y deje de buscar ya cosas más altas.

Sin embargo, estas lamentables consecuencias no son efectos necesarios de la cultura contemporánea ni deben hacernos caer en la tentación de no reconocer los valores positivos de ésta. Entre tales valores se cuentan: el estudio de las ciencias y la exacta fidelidad a la verdad en las investigaciones científicas.»

59. «El sagrado Sínodo, recordando lo que enseñó el Concilio Vaticano I (Const. dogm. de fe católica, *Dei Filius*, c. 4; cf. Pío XI, enc. *Quadragesimo anno*), declara que "existen dos órdenes de conocimientos" distintos, el de la fe y el de la razón y que la Iglesia no prohíbe que "las artes y las disciplinas humanas gocen de sus propios principios y de su propio método..., cada una en su propio campo"; por lo cual, "reconociendo esta justa libertad", la Iglesia afirma la autonomía legítima de la cultura humana, y especialmente la de las ciencias.

Todo esto pide también que el hombre, salvado el orden moral y la común utilidad, pueda investigar libremente la verdad y manifestar y propagar su opinión, lo mismo que practicar cualquier ocupación, y, por último, que se le informe verazmente acerca de los sucesos públicos (cf. Juan XXIII, enc. *Pacem in terris*)»<sup>4</sup>.

62. «Aunque la Iglesia ha contribuido mucho al progreso de la cultura, consta, sin embargo, por experiencia que por causas contingentes no siempre se ve libre de dificultades el compaginar la cultura con la educación cristiana.

Estas dificultades no dañan necesariamente a la vida de la fe; por el contrario, pueden estimular la mente a una más cuidadosa y profunda inteligencia de aquélla. Puesto que los más recientes estudios y los nuevos hallazgos de las ciencias, de la historia y de la filosofía suscitan problemas nuevos que traen consigo consecuencias prácticas e incluso reclaman nuevas investigaciones teológicas. Por otra parte, los teólogos, guardando los métodos y las exigencias propias de la ciencia sagrada, están invitados a buscar siempre un modo más apropiado de comunicar la doctrina a los hombres de su época; porque una cosa es el depósito mismo de la fe, o sea sus verdades, y otra cosa es el modo de formularlas, conservando el mismo sentido y el mismo significado (Cf. Juan XXIII, Homilía en la apertura del Concilio, 11 octubre 1962)<sup>5</sup>...

...Compaginen [los fieles] los conocimientos de las nuevas ciencias y doctrinas y de los más recientes descubrimientos con la moral cristiana y con la enseñanza de la doctrina cristiana, para que la cultura religiosa y la rectitud de espíritu vayan en ellos al mismo paso que el conocimiento de las ciencias y de los diarios progresos de la técnica; así se capacitarán para examinar e interpretar todas las cosas con íntegro sentido cristiano.

Los que se dedican a las ciencias teológicas en los seminarios y universidades empéñense en colaborar con los hombres versados en las otras materias, poniendo en común sus energías y puntos de vista. La investigación teológica siga profundizando en la verdad revelada sin perder contacto con su tiempo, a fin de facilitar a los hombres cultos en las diversas ramas del saber un más pleno conocimiento de la fe. Esta colaboración será muy provechosa para la formación de los ministros sagrados, quienes podrán presentar a nuestros contemporáneos la doctrina de la Iglesia acerca de Dios, del hombre y del mundo, de forma más adaptada al hombre contemporáneo y a la vez más gustosamente aceptada por parte de ellos. Más aún, es de desear que numerosos laicos reciban una buena formación en las ciencias sagradas, y que no pocos de ellos se dediquen ex professo a estos estudios y profundicen en ellos. Pero para que puedan llevar a buen término su tarea debe reconocerse a los fieles, clérigos o laicos, la justa libertad de investigación, de pensamiento y de hacer conocer humilde y valerosamente su manera de ver en los campos que son de su competencia» 6.

También el Magisterio ha hecho oír su voz a través de declaraciones unipersonales de rango diverso de los papas.

El problema de la evolución en general y del origen del hombre en particular ha sido, y todavía lo es, una cuestión teológica celosamente defendida frente a las posibles explicaciones científicas. De hecho, como decía en un lugar anterior, hasta 1950 la Iglesia había puesto en cuarentena la teoría de la evolución. Así, en la encíclica Humani generis, Pío XII aceptaba la evolución, pero añadía «no es lícito a los católicos aceptar el poligenismo». Más tarde, el magisterio ordinario (por tanto no infalible) de la Iglesia quedaba reflejado por Pablo VI en 1966, en alocución a los teólogos, y en 1968 en El Credo del pueblo de Dios diciendo que «la humanidad actual deriva de un solo Adán que pecó». Todo ello en razón de la interpretación literal del libro del Génesis («Creó, pues, Dios al hombre..., macho y hembra los creó», Gén 1, 27) y de los escritos de san Pablo referentes al pecado original («...por un hombre entró el pecado en el mundo», Rom 5, 12s). Hoy día, no obstante, muchos teólogos consideran y estudian la posibilidad del poligenismo7.

El papa actual Juan Pablo II, sintiéndose inmerso en los signos de los tiempos, ha hecho un considerable número de alusiones a las relaciones de la cultura y, más en concreto, la ciencia con la fe en otros tantos discursos, partiendo del supuesto de que «la expresión someter la tierra (Gén. 1,28)... puede aplicarse también al campo de la investigación, pura o aplicada» (Encíclica Laborem exercens, II, 4). Puesto que su pontificado coincide con los grandes progresos científicos de la ingeniería genética molecular y la manipulación de embriones humanos, es lógico que gran parte de sus manifestaciones hagan alusión a estos temas. No obstante, por la utilidad que pueda tener el reunir tales declaraciones en un contexto común, voy a transcribir a continuación por orden cronológico algunas de ellas.

El 30 de marzo de 1979, en su discurso a la Sociedad Europea de Física, decía:

«Unidad entre ciencia y fe... Si la investigación procede de acuerdo con métodos de rigor absoluto y permanece fiel a su objeto propio, y si la Escritura se lee según las sabias directrices de la Iglesia, dadas en la Constitución conciliar *Dei Verbum...* no puede haber oposición entre la fe y la ciencia... El Concilio ha rechazado abiertamente, deplorando, "algunas actitudes que han existido incluso entre cristianos, insuficientemente advertidos de la legítima autonomía de la ciencia. Fuente de tensiones y de conflictos, esas actitudes han llevado a muchos espíritus incluso a pensar que ciencia y fe se oponían" (Gaudium et Spes, n. 36, 2).

Pío XI, en el *Motu Proprio* con que instituía la Academia Pontificia de Ciencias, decía que los científicos llamados a integrarla "no dudaron en declarar, y con razón, que la ciencia —en la rama que sea— abre y consolida la vía que conduce a la fe cristiana".

La fe no ofrece soluciones para la investigación científica como tal, pero anima al científico a proseguir su investigación, sabiendo que en la naturaleza encuentra la presencia del Creador.

...las posibilidades ilimitadas que la investigación fundamental abre al hombre y las cuestiones temibles que le plantea a la vez...».

El *I de abril de 1980* decía a los universitarios que asistían al Congreso UNIV'80:

«...el problema de la fragmentación de la cultura universitaria y sus repercusiones en la formación humana... No olvide la necesidad de integrar el propio compromiso de estudio y de investigación en una sabiduría de dimensión más global; de otra manera, al hacer ciencia y cultura, correrá el riesgo de perder la noción del propio ser, el sentido pleno y completo de la propia existencia».

Poco después, el 4 de mayo de 1980, decía en Kinshasa en un discurso a los universitarios y a un grupo de intelectuales:

«La primera misión de una universidad es la enseñanza del saber y la investigación científica... quien dice ciencia dice verdad. La búsqueda de la verdad da la grandeza al saber científico.

...La ciencia fundamental es un bien universal que todo pueblo debe tener posibilidad de cultivar con libertad respecto de toda forma de servidumbre internacional o de colonialismo intelectual (alocución 10 nov. 1979 a la Academia Pontificia de Ciencias, L'Osservatore Romano 2 dic. 1979, pág. 9).

...Nada hay más bello... que poder entregarse a la búsqueda de la verdad de la naturaleza y del hombre».

El 2 de junio de 1980, ante la representación plena de la cultura universal actual, decía en la sede de la UNESCO en París:

«Unión orgánica entre la religión en general y el cristianismo en particular, de una parte, y la cultura, de otra... No será ciertamente exagerado afirmar que... toda Europa —desde el Atlántico a los Urales— da testimonio, en la historia de cada nación, de la unión entre la cultura y el cristianismo.

Las universidades y los institutos especializados... son los bancos de trabajo en los que la vocación del hombre al conocimiento... se convierte en una verdad cotidiana. Nos encontramos aquí como en los grados más elevados de la escala que el hombre, desde el comienzo, sube hacia el conocimiento de los misterios de su humanidad.

...el futuro del hombre y del mundo está amenazado, a pesar de las nobles intenciones de los hombres de ciencia, porque los maravillosos resultados de sus investigaciones y descubrimientos, sobre todo en el campo de las ciencias naturales, han sido y continúan siendo explotados con fines que nada tienen que ver con las exigencias de la ciencia, y hasta con fines de destrucción y muerte.

...ello se realiza tanto en el campo de las manipulaciones genéticas y de las experimentaciones biológicas como en el campo de los

armamentos químicos, bacteriológicos o nucleares.

...la causa del hombre se servirá si la ciencia se une a la conciencia. El hombre de ciencia ayudará verdaderamente a la humanidad si conserva "el sentido de trascendencia del hombre sobre el mundo, y de Dios sobre el hombre" (discurso a la Academia Pontificia de Ciencias, 10 nov. 1979, n. 4).

El futuro del hombre depende de la cultura. No ceséis. Continuad. Continuad siempre».

El 15 de noviembre de 1980, en la conmemoración del séptimo centenario de la muerte de san Alberto Magno, se dirigía en la catedral de Colonia a profesores y estudiantes de la República Federal de Alemania en los siguientes términos:

«El encuentro de hoy ha de ser entendido como un signo de la disposición al diálogo existente entre ciencia e Iglesia.

Al considerar la relación entre la Iglesia y la moderna ciencia de la naturaleza, muchos se sienten todavía un tanto molestos por los conocidos conflictos que surgieron al inmiscuirse la autoridad eclesiástica en el proceso de los adelantos del saber científico. La Iglesia los recuerda y lo lamenta; hoy conocemos el error y los defectos de aquel proceder8.

...Desde el Concilio Vaticano I el Magisterio de la Iglesia ha recordado de manera constante y de modo diverso -finalmente y de un modo explícito en el Concilio Vaticano II (Gaudium et Spes, 36)aquellos principios que se podían ya percibir en la obra de Alberto Magno. Allá se señalaba expresamente la distinción entre los dos órdenes de conocimiento, el de la fe y el de la razón; se reconocía la autonomía y la libertad de las ciencias y se optaba por la libertad de investigación. Nosotros no tememos, es más, damos por excluido el que una ciencia que se apoye en principios racionales y proceda con un método seguro pueda obtener resultados que entren en conflicto con la verdad de la fe. Estas observaciones, que los científicos deben tener en cuenta, podrían contribuir a superar este defecto histórico en la relación entre la Iglesia y la ciencia natural... Se trata no sólo de superar el pasado, sino de dar solución a los nuevos problemas que las ciencias plantean a toda la cultura de nuestro tiempo.

...Este interrogante cobra un peso especial ante la aplicación del

pensamiento científico al hombre.

Se habla de una crisis de legitimación de la ciencia, de una crisis de orientación en toda nuestra cultura científica... Esa crisis común afecta igualmente al científico creyente. Tendrá que preguntarse por el espíritu y la orientación en que él mismo desarrolla su ciencia. Tendrá que proponerse, inmediata o mediatamente, la tarea de revisar continuamente el método y la finalidad de la ciencia bajo el aspecto del problema relativo al sentido de las cosas.

En esta situación la Iglesia no aconseja prudencia y precaución, sino valor y decisión. Ninguna razón hay para no ponerse de parte de la verdad o para adoptar ante ella una actitud de temor9.

La dignidad personal del hombre es la instancia por la que ha de juzgarse, fuera de toda aplicación cultural, el conocimiento técnicocientífico. Esto tiene una importancia singular cuando el mismo hombre se convierte cada vez más en objeto de investigación, en objeto de técnicas humanas. No es que ello sea en sí algo prohibido; el hombre es también naturaleza... El espíritu de la conciencia moderna, que promueve el desarrollo de las ciencias naturales, se ha propuesto también como objetivo la investigación científica del hombre y de su entorno vital, tanto social como cultural.

...Se multiplican también las voces que no están dispuestas a conformarse con la limitación inmanente de las ciencias y que se preguntan por una verdad total, en la que la vida humana quede colmada. Es como si el saber y la investigación científica se abrieran a lo ilimitado, pero una y otra vez volvieran incesantemente a su situación originaria. La antigua pregunta por la relación entre ciencia y fe no ha quedado superada con el desarrollo de las ciencias modernas; al contrario, precisamente en un mundo cada vez más científico descubre toda la importancia y la fuerza vital que encierra.

No habrá que excluir que surjan tensiones y conflictos entre Iglesia y ciencia. El fundamento está en la limitación de nuestra razón, que en su campo tiene los propios límites y que, por ello, está expuesta al error. Sin embargo, siempre podemos tener la esperanza de una solución conciliadora...

En tiempos pasados los defensores de la ciencia moderna lucharon contra la Iglesia con el siguiente lema: razón, libertad y progreso. Hoy es la Iglesia la que entra en batalla:

- por la razón y la ciencia, a quien ésta ha de considerar con capacidad para la verdad, capacidad que la legitima como acto humano;
- por la libertad de la ciencia, mediante la cual la ciencia misma adquiere su dignidad como bien humano y personal;
- por el progreso al servicio de la humanidad, la cual tiene necesidad de la ciencia para asegurar su vida y su dignidad».

El 23 de octubre de 1982 se dirigía a los participantes de la Semana de Estudio sobre La experimentación biológica organizada por la Academia Pontificia de Ciencias, diciendo:

«La ciencia y la sabiduría constituyen una de las más preciadas herencias de la humanidad.

El cuerpo humano no es independiente del espíritu lo mismo que el espíritu no es independiente del cuerpo. La unidad sustancial entre cuerpo y espíritu, e indirectamente con el cosmos, es tan esencial que toda la actividad humana, incluso la más espiritual, está de alguna manera permitida y coloreada por la condición del cuerpo; a su vez el cuerpo debe estar dirigido hacia su destino final por el espíritu 10 ...De aquí la gran importancia para la vida del espíritu de las ciencias que promueven el conocimiento de la realidad y actividad corporal.

...Condeno del modo más explícito y formal las manipulaciones experimentales del embrión humano porque el ser humano -desde su concepción hasta la muerte— nunca puede ser instrumentalizado

para ningún fin.

...He apreciado con satisfacción que entre los temas tratados durante vuestra semana de estudio habéis tomado en consideración las experiencias in vitro que han dado resultados para la curación de las enfermedades producidas por defectos cromosómicos. Y cabe esperar... que las nuevas técnicas de modificación del genoma, en casos particulares de enfermedades genéticas o cromosómicas, serán motivo de esperanza para gran cantidad de personas afectadas por aquellas enfermedades... Se puede pensar que mediante la transferencia de genes se puedan curar enfermedades específicas, como por ejemplo, la anemia falciforme... La investigación de la biología moderna hace esperar que la transferencia y mutación de los genes puede mejorar la condición de cuantos son afectados por enfermedades cromosómicas y puedan así sanar a los más pequeños y débiles entre los seres humanos durante su vida intrauterina y en el período inmediato a su nacimiento... 11. Expreso la esperanza de que los científicos de los países que han desarrollado las técnicas más modernas tendrán en cuenta los problemas de las naciones en vías de desarrollo, dejando fuera todo oportunismo político y económico como una nueva versión científica y técnica de un viejo colonialismo, sean propicios al intercambio científico.»

El 1 de noviembre de 1982 se dirigía en Salamanca a los profesores y estudiantes españoles de Teología:

«La Teología se mantiene siempre dentro del proceso mental que va del "creer" al "comprender"; es reflexión científica en cuanto conducida críticamente, metódicamente y sistemáticamente 12.

La Teología de nuestro tiempo necesita de la ayuda, no sólo de la filosofía, sino también de las ciencias y sobre todo de las ciencias humanas, como base imprescindible para responder a la pregunta de "qué es el hombre".»

El 3 de noviembre de 1982, en el discurso que dirigió en Madrid a los representantes de la Universidad, Reales Academias e Investigadores, dijo:

«Al crear recientemente el Pontificio Consejo para la Cultura insistí en que "la síntesis entre cultura y fe no es sólo una exigencia de la cultura, sino también de la fe... Una fe que no se hace cultura es una fe no plenamente acogida, no totalmente pensada, no fielmente vivida". (L'Osservatore Romano, 6 de junio 1982).

En España, como otros países de Europa, generaciones enteras de investigadores, profesores y autores han tenido gran fecundidad gracias a la *libertad de investigación* que les aseguraban comunida-

des universitarias de régimen autónomo.

...La primera condición es que se asegure la libertad de espíritu. En la investigación, en efecto, es necesario tener libertad para buscar y anunciar resultados. La Iglesia apoya la libertad de investigación, que es uno de los atributos más nobles del hombre. A través de la búsqueda, el hombre llega a la Verdad... Porque la Iglesia está convencida de que no puede haber contradicción real entre ciencia y fe... Es cierto que ciencia y fe representan dos órdenes de conocimientos distintos, autónomos en sus procedimientos, pero convergentes finalmente en el descubrimiento de la realidad integral, que tiene su origen en Dios (cfr. discurso en la Catedral de Colonia, 15 de noviembre de 1980).

Las relaciones entre el mundo de las ciencias y la Santa Sede se han hecho cada vez más frecuentes, marcadas por una comprensión recíproca. Sobre todo desde los tiempos de Pío XII y luego Pablo VI, los papas han entrado en un diálogo cada vez más frecuente con numerosos grupos de sabios, especialistas e investigadores... Si en el pasado se produjeron serios desacuerdos o malentendidos entre los representantes de la ciencia y de la Iglesia, esas dificultades han sido hoy prácticamente superadas gracias a una mejor comprensión de los respectivos campos del saber.

...Nuestra época tiene necesidad de una ciencia del hombre...
Al lado de las ciencias físicas o biológicas, es necesario que los espe-

cialistas de las ciencias humanas den su contribución.

...Y ojalá que en vuestro deber bien cumplido, en vuestro servicio a la humanidad, encontréis esa Verdad total, que da sentido pleno al hombre y a la creación. Esa Verdad que es el horizonte último de nuestra búsqueda.

El 4 de diciembre de 1982, hablando a un grupo de congresistas en relación con los problemas de diagnóstico prenatal y tratamiento quirúrgico de malformaciones congénitas, destacó que,

«...muchas malformaciones congénitas, siendo de naturaleza hereditaria, pueden ser oportunamente prevenidas en los consultorios matrimoniales, teniendo presentes las siempre válidas orientaciones indicadas en esta materia por el papa Pío XII (AAS, 50: 732-740, 1958). Los descubrimientos del padre Gregor Mendel y de la genética que de ello toma origen permiten medir el riesgo de las posibles malformaciones, aquellas que resulten probables sobre la base de un atento estudio del árbol genealógico de las personas interesadas en llamar a la vida a un nuevo ser 13.

...Igualmente inaceptable es toda forma de experimentación sobre el feto que pueda dañar su integridad o empeorar sus condiciones...».

El 29 de octubre de 1983, en el discurso dirigido a la Asociación Médica Mundial, planteaba cómo conciliar la manipulación genética con la concepción que reconoce al hombre una dignidad innata y una autonomía intangible:

«Una intervención estrictamente terapéutica que se fije como objetivo la curación de diversas enfermedades, como las debidas a deficiencias cromosómicas, será, en principio, considerada como deseable siempre que tienda a la verdadera promoción del bienestar personal del hombre, sin dañar su integridad o deteriorar sus condiciones de vida.

...Es de gran interés saber si una intervención sobre el patrimonio genético que sobrepase los límites de la terapéutica en sentido estricto debe ser considerada también moralmente aceptable.

...La manipulación genética se vuelve arbitraria e injusta cuando reduce la vida a un objeto, cuando olvida que se ocupa de un sujeto humano, con inteligencia y libertad, respetable cualesquiera que sean sus límites, o cuando la trata en función de criterios no basados

en la realidad integral de la persona humana, con riesgo de dañar su dignidad... La expresión *manipulación genética* resulta ambigua y debe ser objeto de un verdadero discernimiento moral, pues encubre, por una parte, unas tentativas aventuradas tendentes a promover no sé qué superhombre y, por otra, otras saludables dirigidas a la corrección de anomalías, tales como ciertas enfermedades hereditarias, sin hablar de las aplicaciones beneficiosas en los campos de la biología animal y vegetal, útiles para la producción de alimentos...».

En su alocución a los profesores y alumnos de la Universidad de Ancona, Roma, el 5 de abril de 1984, decía:

«...Se estudia al hombre, se estudia al mundo, pero ¿a dónde se llega?, ¿se llega a un punto verdaderamente conclusivo y definitivo? No... siempre permanece una zona de sombra: es el misterio, es la esfera de lo trascendente... ¡es el misterio de Dios! ...aquella investigación, unida a la probidad, se abre y proyecta hacia la fe religiosa» 14.

En la Universidad Católica de Friburgo, Suiza, decía el 13 de junio de 1984:

«La misión del intelectual es el amor a la verdad por encima de todo» 15.

«Entre los hallazgos de la ciencia, la obra de la razón, y los artículos de la fe, no puede darse oposición... La teología, que elabora y busca la compensación de la fe de un modo científico...»

El 3 de noviembre de 1984, en la Universidad de Pavía, vuelve a repetir la idea del cuarto estadio científico-religioso del conocimiento:

«No puede haber un futuro que se apoye en una ciencia ajena a la fe, ya que la ciencia se encuentra con la fe en el ámbito de los vastos problemas que atañen al hombre».

Para mí, como científico creyente, todo este conjunto de declaraciones y manifestaciones que expresan el sentir del Magisterio conciliar y pontificio, podrían resumirse en las propias palabras de Juan Pablo II que antes transcribía y en las que no aconsejaba prudencia y precaución, sino valor y decisión, manifestando que no hay razón alguna para no ponerse de parte de la verdad o para adoptar ante ella una actitud de temor. Aunque surjan tensiones y situaciones conflictivas, él mismo decía: el futuro del hombre depende de la cultura —y, por tanto, de la ciencia—... No ceséis, continuad siempre.

#### VALORACIÓN ÉTICA DE LA MANIPULACIÓN GENÉTICA HUMANA Y MORAL CRISTIANA

Los éticos y los moralistas no se ponen de acuerdo muchas veces respecto a lo que es Ética y lo que es Moral. Huyendo, pues, de tal controversia, podemos utilizar una definición simplificada de ambas: la Ética es la parte de la Filosofía que trata de la Moral y de las obligaciones de los hombres, entendiendo por Moral la ciencia que trata del bien en general y de las acciones humanas en orden a su bondad o malicia (Diccionario Enciclopédico Labor, 1965). No obstante, es obvio que muy frecuentemente se utiliza como diferenciación de la Ética y la Moral el que la valoración de la bondad o malicia de tales acciones humanas se haga, respectivamente, desde un discurso de la razón o desde unos principios de fe religiosa.

#### Valoraciones éticas

Dentro del amplio espectro de técnicas y situaciones que contempla la manipulación genética, es evidente que las valoraciones éticas habrán de ser muy variadas. Así, podríamos citar, a modo de ejemplo, las siguientes situaciones:

#### Manipulación del ADN humano

• Introducción de genes humanos en organismos no humanos, distinguiendo dos situaciones: cuando se trata de obtener proteínas humanas (por ejemplo, la aplicación de la ingeniería genética molecular para introducir genes humanos en bacterias y utilizar las células bacterianas como factorías naturales de proteínas humanas) o cuando se utilizan genes humanos para modificar los genotipos y fenotipos de especies animales (por ejemplo, se han obtenido ratones gigantes introduciéndoles el gen humano de la hormona del crecimiento, repitiéndose la técnica —transferencia genética— en conejos, ovejas y cerdos, ahora con fines prácticos de aumentar su tamaño).

#### Manipulación de células humanas

- Desde el punto de vista ético, no parece que haya problema alguno en la obtención de cultivos celulares somáticos. Sin embargo, ¿podría decirse lo mismo de la manipulación de células germinales (espermatozoides y óvulos u ovocitos) habida cuenta de su potencialidad para originar nuevos seres tras la fecundación? Además, referido a los ovocitos femeninos, hay que tener en cuenta la posibilidad de inducción de la partenogénesis.
- También es evidente la diferente valoración ética en relación con la hibridación celular interespecífica según se trate de la fusión de células somáticas (la obtención de células híbridas ratónhumano, hámster-humano, etc., es una técnica que se utiliza con mucha frecuencia para localizar genes sobre los cromosomas: construcción de mapas cromosómicos humanos) o de la fecundación interespecífica in vitro. Por ejemplo, actualmente se utiliza la fecundación de ovocitos de hámster con espermatozoides humanos como único medio de analizar la constitución cromosómica de éstos. Aunque es obvio que lo que se obtiene es un cigoto híbrido hámster-humano inviable (su desarrollo no pasaría de los primeros estadios), muchos científicos aceptan éticamente la técnica (denominada «test del hámster») puesto que —dicen— la aplican sólo con el fin de conocer datos útiles para los estudios de citogenética clínica. En mi opinión, en este caso, el fin no justifica los medios. ¿Qué valoración ética harían los partidarios del «test del hámster» si se llegara a probar que se pueden obtener los mismos o mejores resultados utilizando ovocitos de un póngido (chimpancé, gorila, orangután)? De hecho, el Consejo de Europa en su Recomendación 1.046 (24 septiembre 1986) sobre «Fecundación Asistida» prohíbe «la fusión de gametos humanos con los de otros animales», aunque añade: «el test del hámster para el estudio de la fertilidad masculina podría considerarse como una excepción, bajo estricta regulación».

#### Manipulación de embriones humanos

- En mi opinión, la valoración ética de la manipulación de embriones humanos es diferente si se trata de aplicar la fecundación in vitro (FIV) para obtener embriones que van a ser transferidos posteriormente al útero (FIVTE) como medida terapéutica para solucionar un problema de esterilidad dentro del matrimonio, que considero positiva (ver Gafo y otros, 1986), a la obtención de embriones mediante la FIV para su posterior congelación (aunque su fin último fuera la transferencia a un útero humano) y/o manipulación con fines de investigación, en cuyo caso mi valoración ética es negativa. En relación con la manipulación de embriones humanos no debemos olvidar que, aunque las técnicas puestas a punto en mamíferos de laboratorio (transferencia de núcleos, formación de quimeras, gemelado, etc.) pueden ser aplicadas también a humanos, no todo lo que es técnicamente posible es éticamente deseable.
- Como criterio general de valoración ética aplicable tanto a la FIVTE como a otras técnicas de manipulación, hemos de ser

conscientes que cuando una técnica está «puesta a punto» supone que ha habido un período previo de experimentación de «prueba y error»; casi, casi, me atrevería a compararla con la punta de un iceberg. No reconocerlo así, es, en mi opinión, esconder la cabeza debajo del ala (ver la nota 11).

#### Manipulación de individuos

• La valoración ética de la transferencia de genes humanos (terapia génica) es distinta si se trata de «terapia de embrión» o de «terapia de paciente». En este último caso puede aceptarse que sus implicaciones éticas no serían tan distintas a las que presenta una terapia clínica más o menos convencional. Por el contrario, la terapia de embrión tendría una valoración ética negativa por dos motivos: la manipulación de embriones y la no justificación científica real de su necesidad.

También habría que considerar la valoración ética de la transferencia de genes no humanos, todavía no realizada *in vivo* pero sí en cultivos celulares *in vitro*. Sería la situación recíproca a la referida antes en relación con la introducción en animales del gen humano de la hormona del crecimiento. En principio, aunque todavía sea ciencia-ficción, me inclinaría por una valoración ética negativa por cuanto supone la posibilidad de romper el equilibrio genético del genoma humano que es producto de la evolución y, por tanto, se podría producir un desequilibrio genotipo-fenotipo de consecuencias deletéreas.

• En cuanto a la construcción de mosaicos genéticos artificiales mediante el trasplante de órganos, es diferente la valoración ética cuando el órgano trasplantado es de naturaleza somática (riñón, corazón, etc.) o cuando se tratara de una gónada (testículo u ovario), porque en este caso los gametos producidos no procederían genéticamente del individuo sino del donante, dando lugar a una dicotomía entre la paternidad o maternidad biológica y la genética. Aunque los medios de comunicación informaron de haberse realizado con éxito un trasplante de ovario en Argentina no me consta la ratificación científica de la noticia. Sin embargo, sí parece más sencillo el trasplante de testículos, incluso parece ser que se han llevado a cabo con éxito en España.

Respecto al trasplante de órganos no humanos —como por ejemplo, el trasplante de un corazón de mandril que se hizo hace pocos años sin éxito— mi valoración ética es negativa.

• En relación con las técnicas o medios incluidos dentro de lo que podríamos llamar *eugenesia negativa*, la valoración ética es muy distinta según se trate de *evitar* o de *eliminar* la descendencia genéticamente defectuosa.

Dada la problemática genética que presenta la *individualización* del nuevo ser humano (cuando adquiere las propiedades de *unicidad* y *unidad*) durante los primeros estadios de desarrollo embrionario preimplantatorio, habría que hacer valoraciones éticas diferentes de los medios de anticoncepción e intercepción frente a la valoración ética negativa del aborto (para un estudio más profundo ver Lacadena, 1983, 1985 b) y el infanticidio.

#### Manipulación de poblaciones humanas

• Dentro de las consideraciones éticas de la manipulación genética humana no se debe olvidar hacer una valoración de sus consecuencias a nivel de población e incluso de especie, habida cuenta que hay una bioética a nivel de humanidad que nos obliga a considerar el legado que podemos dejar a las generaciones venideras puesto que el hombre está mediatizando la evolución, no sólo de las plantas y los animales que le rodean sino también la suya propia, al modificar las estructuras genéticas de las poblaciones, los sistemas ecológicos y las condiciones ambientales de la biosfera.

#### Moral cristiana y manipulación genética

La reciente publicación (10-III-1987) por la Congregación para la Doctrina de la Fe de la «Instrucción sobre el respeto de la vida humana naciente y la dignidad de la procreación» ha provocado un sinfín de reacciones, unas a favor y otras en contra. Parece lógico que en el contexto de este ciclo de conferencias sobre «Manipulación genética y moral cristiana» pueda hacer algún comentario como científico creyente y con el mismo espíritu que establece el Concilio Vaticano II en la Constitución Gaudium et spes (núm. 62): «...debe reconocerse la justa libertad de investigación, de pensamiento y de hacer conocer humilde y valerosamente [el subrayado es mío] su manera de ver en los campos que son de su competencia». Esa humildad y ese valor es el que muestran, por ejemplo, muchos teólogos capaces de romper fronteras, haciéndonos comprender mejor lo que creemos de acuerdo con los avances de la cultura y la ciencia de la época en que vivimos (los «signos de los tiempos», GS núm. 4). Algunos la llaman «Teología de los hechos consumados» de la que hay muchos ejemplos en la historia de la Iglesia.

Por otro lado, ya he mencionado en un lugar anterior que los cambios de paradigmas biológicos (en este caso se trataría de la fecundación in vitro; es decir, la posibilidad de originar nuevos seres humanos tras una fecundación extracorpórea) pueden influir sobre conceptos y formulaciones teológicas. Así, la Gaudium et spes (núm. 62) afirma que «...los nuevos hallazgos de las ciencias, de la historia y de la filosofía suscitan nuevos problemas que traen consigo consecuencias prácticas e incluso reclaman nuevas investigaciones teológicas [el subrayado es mío]... porque una cosa es el depósito mismo de la fe, o sea sus verdades, y otra cosa es el modo de formularlas...» (es la «evolución del dogma», en expresión de Rahner).

Entre las reacciones contrarias a la Instrucción de la Congregación para la Doctrina de la Fe, se han alzado muchas voces afirmando que se ha producido un nuevo «caso Galileo». Vuelvo a recoger aquí las palabras del propio Papa Juan Pablo II (Colonia, 15-XI-80, conmemorando la festividad de san Alberto Magno): «El encuentro de hoy ha de ser entendido como un signo de la disposición al diálogo existente entre ciencia e Iglesia... Al considerar la relación entre la Iglesia y la moderna ciencia de la naturaleza, muchos se sienten todavía un tanto molestos por los conocidos conflictos que surgieron al inmiscuirse la autoridad eclesiástica en el proceso de los adelantos del saber científico. La Iglesia lo recuerda y lo lamenta; hoy conocemos el error y los defectos de aquel proceder... Los científicos podrían contribuir a superar ese defecto histórico en la relación entre la Iglesia y la ciencia natural...»

Para comprender y enjuiciar el documento vaticano desde el punto de vista científico hay que partir de dos premisas: una, que se trata de una instrucción de moral católica; es decir, se está juzgando la bondad o malicia de la inseminación artificial (IA) y la FIVTE desde unos principios de fe, no se trata de una valoración ética desde la razón. Ello significa que en muchas ocasiones no se puede dialogar «en la misma onda» porque las argumentaciones a utilizar pertenecen a campos distintos. La segunda premisa a tener en cuenta es la pluralidad de las antropologías -los distintos conceptos de hombre- existentes, incluso dentro de la propia comunidad eclesial, que se ponen de manifiesto, entre otras cosas, en el concepto y expresión de la sexualidad. La idea de que los hijos deben ser «engendrados, no fabricados». que subyace en el documento, o que «nadie puede subordinar la llegada al mundo de un niño a las condiciones de eficiencia técnica»..., o que «la FIVTE... instaura un dominio de la técnica sobre el origen y sobre el destino de la persona humana», parece, en mi opinión, una descalificación a priori del progreso científico que se contradice con el espíritu de muchas de las afirmaciones realizadas por el Magisterio que hemos recogido anteriormente.

Desde una valoración ética científica, en mi opinión, la inse-

minación artificial conyugal y la FIVTE simple (entre marido y mujer y por razones terapéuticas) reúnen todos los criterios que establece la propia Congregación para la Doctrina de la Fe para la valoración moral de las aplicaciones de la investigación científica a la vida humana: respeto, defensa y promoción del hombre, derecho a la vida y su dignidad de persona dotada de alma espiritual. Con esto no niego ni oculto la existencia de peligros de abuso por parte de algunos científicos.

Reconociendo, posiblemente, la presión de la opinión pública que esperaba el pronunciamiento del Magisterio en estos temas de bioética, pienso que podía haberse dejado un resquicio abierto -el documento es un cerrojazo— a la IA conyugal y a la FIVTE simple terapéutica exigiendo, eso sí, toda clase de garantías, como podía ser el no utilizar la estimulación de la super-ovulación con lo cual no habría fecundaciones múltiples ni, por tanto, embriones «sobrantes» que fueran objeto de congelación y/o manipula-

ción posterior (ver Gafo y otros, 1986).

Desde el punto de vista genético considero poco elaborado y convincente el apartado I de la Instrucción dedicada a «El respeto de los embriones humanos». Dice así: «...se habla hoy del estatuto (status) del embrión humano... Esta Cogregación conoce las discusiones actuales sobre el inicio de la vida del hombre sobre la individualidad [el subrayado es mío] del ser humano y sobre la identidad de la persona», continuando más adelante: «desde el primer instante se encuentra fijado el programa... de este hombre individual» [el subrayado es mío]. Mi comentario científico al texto es que, «conociendo» la Congregación la discusión científica sobre cuándo la nueva vida humana aparecida en el mismo momento de la fecundación adquiere su individualización caracterizada por las propiedades de unicidad (ser único) y de unidad (ser uno solo), da como demostrado que ocurre «desde el primer instante», cuando los datos científicos indican que tanto la propiedad de unicidad como la de unidad no quedan establecidas en el embrión hasta aproximadamente el día 14 después de la fecundación, coincidiendo con el inicio del desarrollo del sistema nervioso (cresta neural) y el final de la implantación del blastocisto en las paredes del útero (ver Lacadena, 1983).

Obviamente, las valoraciones ética y moral de la FIVTE están en íntima relación a cómo se valore el significado del embrión durante los primeros estadios de desarrollo. De hecho, todas las recomendaciones civiles que aprueban la manipulación de embriones lo hacen hasta el día decimocuarto a partir de la fecundación.

Por último querría hacer referencia a una expresión contenida en la Conclusión del documento vaticano que me parece, como científico creyente, de una excesiva dureza: «La Iglesia desea que todos comprendan la incompatibilidad... entre la fe en el Dios vivo y la pretensión de querer decidir arbitrariamente el origen y el destino del ser humano». Creo sinceramente que esta afirmación —y condena, podríamos decir— no es ciertamente un «signo de la disposición de diálogo existente entre ciencia e Iglesia» a que aludía Juan Pablo II en su alocución a los profesores y estudiantes de la República Federal de Alemania reunidos en la catedral de Colonia en la conmemoración de san Alberto Magno, maestro de santo Tomás de Aquino, impulsores ambos de una verdadera revolución en el pensamiento, máxime en el religioso, al racionalizar las reservas existentes del saber tanto sagrado como profano.

#### NOTAS

1. Tanto el párrafo 4 como el 5 de la Gaudium et spes ponen de manifiesto la importancia que se debe dar a «los signos de los tiempos» a que antes hacía referencia.

2. Las reflexiones que hacía Rubio (1982) sobre la influencia de los cambios de paradigmas biológicos sobre conceptos y formulaciones teológicas son concordantes con estas ideas del Concilio Vaticano II.

Se puede mencionar aquí lo que decía X. Zubiri en su «Introducción al problema de Dios»: «...Sería quimérico pensar que la marcha de

una ciencia positiva vaya a llevar a la inteligencia humana, manteniéndose en una línea de su ciencia positiva, a un punto en que toque positivamente a la realidad de Dios. Sus métodos mismos se lo vedan a limine. Cuantos ensayos se han hecho por esta vía son otros tantos recuerdos tristes de una actitud ya preterida y completamente indefendible; recuérdense las llamadas pruebas científicas de la existencia de Dios. En las ciencias, de puertas adentro, todo pasa y debe pasar como si efectivamente no hubiera Dios, en el sentido de que la apelación al Ser divino sería salirse de la ciencia misma. Y es que, por parte de Dios mismo, la realidad de Dios es, en cierto sentido, riguroso y auténtico, la más lejana de todas las realidades».

4. Libertad de investigación, libertad de cátedra y libertad de expresión.

5. Aunque una verdad religiosa sea inmutable en su significado sustancial (lo que realmente es el dogma), su formulación viene condicionada por los conocimientos culturales y científicos de la época. Esto equivale a decir -en palabras de Karl Rahner- que «el dogma evoluciona». La aplicación de tal criterio, defendido por el propio Concilio, es de gran interés y urgencia en problemas tales como la evolución y el origen del hombre (el significado de Adán y el pecado original, en relación con el poligenismo o el monogenismo), el concepto de alma humana (concepción dualista o monista del ser humano), etc. (Ver Lacadena, 1981).

La declaración de principios contenida en este último párrafo era realmente esperanzadora hecha, como lo fue, hace más de veinte años. Su aprobación final, con 2.309 votos favorables, 75 en contra y 10 nulos, tuvo lugar el 7 de diciembre de 1965. De lo que ya no estoy tan seguro es de si, ciertamente, la apertura ha sido clara o si, como apuntaba Rubio (1982), no ha sido más que una «adaptación epidérmica».

7. Un comentario más extenso sobre el tema puede encontrarse en Lacadena (1981).

Ciertamente, esta alusión al proceso y condena de Galileo --yo diría que el símbolo universal de la controversia ciencia-creencia- no puede ser más tajante, sincera y humilde. Lo importante, sin duda, es el propósito de la enmienda.

9. Importante declaración en favor de la verdad científica.

10. De esta declaración parece inferirse que toma partido por una concepción monista del ser humano.

- 11. En mi opinión, algunas de estas afirmaciones pueden resultar contradictorias. Por un lado, no hay duda de que condena las manipulaciones experimentales con embriones humanos, mientras que por otro lado aprueba la «transferencia de genes» y la posibilidad de sanar seres humanos «durante su vida intrauterina». Mi comentario hace referencia a que la transferencia de genes puede implicar una técnica de inyección de ADN a las células de un embrión en los primeros estadios de desarrollo, lo cual implicaría una manipulación experimental previa que plantea problemas éticos.
- 12. La teología, por tanto, trata de racionalizar nuestra fe, haciéndola comprensible (san Anselmo).
- 13. El consejo genético, ya bien establecido institucionalmente en algunos países, es deseable dentro de una correcta aplicación de la pater-

nidad responsable. El problema humano y ético surge cuando del estudio realizado se detecta la existencia de un riesgo genético. Por ejemplo, ¿qué solución práctica se podría dar a una pareja a la que se diagnosticara que la mitad de sus hijos padecían una grave enfermedad?

14. Sería el cuarto estadio científico-religioso del conocimiento.

Un intelectual, un científico, debería tener siempre presente que se puede mentir de dos maneras diferentes: pervirtiendo la verdad que conocemos o impidiendo alcanzar la verdad.

#### BIBLIOGRAFÍA

LACADENA, J. R., 1981: Problemas genéticos con dimensión éticoreligiosa. En «Ética y Biología». Anal. Moral Social y Económica (Centro de Estudios Sociales del Valle de los Caídos), 53: 75-120.

LACADENA, J. R., 1983: La naturaleza genética del hombre: Consideraciones en torno al aborto. «Cuenta y Razón» (Madrid), 10: 39-59.

LACADENA, J. R., 1984: Conmemorando a Mendel, religioso-científico (1822-1884): Reflexiones en torno a la problemática ciencia-creencia. «Verdad y Vida» (Madrid), núms. 166-167: 129-154.

LACADENA, J. R., 1985: La historia de la Genética a través de la Bioquímica. En «Historias de la Bioquímica» (coord. A. M. Municio), Real Academia Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Madrid, págs. 157-172.

LACADENA, J. R., 1985 b. Una lectura genética de la sentencia del Tribunal Constitucional sobre el aborto. Jano, Medicina y Humanidades (Barcelona), vol. XXIX, n.º 665-H: 1.557-1.567.

LACADENA, J. R., 1986: La Genética: Una narrativa histórico-conceptual. Editorial Alhambra, S. A., Madrid, 171 págs.

LACADENA, J. R., 1987: Manipulación genética. II Seminario de Bioética: «Fundamentación de la bioética y manipulación genética». Univ. Pontificia Comillas, Madrid.

LACADENA, J. R., BARRI, P. N., VIDAL, M., GRACIA, D., GAFO, J. 1985: La fecundación artificial: ciencia y ética. PS Editorial, Madrid, 144 págs.

MONOD, J., 1970: Le hassard et la nècessité. Editions du Seuil, Paris (traducido al castellano, «El azar y la necesidad», Barral Editores, Bar-

MONTAIGNE, M. E. de, 1850: Ensayos, lib. I. Cap. XXVI.

PÉREZ DE LABORDA, A., 1980: Ciencia y fe; Ediciones Morova, Madrid,

POPPER, K. R., 1934: Logik der Forschung (traducida al castellano, La lógica de la investigación científica, Editorial Tecnos, Madrid, 1982, 451 págs.).

RAHNER, K., 1967: La teología y las Ciencias Naturales. Ediciones Taurus, Madrid.

Rubio, J., 1982: Implicaciones entre ciencia y creencia desde las ciencias positivas. En «Ciencia-creencias» (editado por J. Rubio, J. Estruch, P. F. Villamarzo), Universidad Pontificia Salamanca, págs. 15-47.

SÁNCHEZ DEL RÍO, C., 1983: El ámbito del conocimiento científico. «Cuenta y Razón» (Madrid), 9: 43-59.



# LA TERAPIA DE GENES HUMANOS: ¿POR QUÉ SEÑALAR UNOS LÍMITES?

#### W. French Anderson

Director del Laboratorio de Hematología Molecular del «National Heart, Lung and Blood Institute» National Institutes of Health. Bethesda, Maryland

A pesar del amplio acuerdo de que sería ético usar una terapia de genes de células somáticas para corregir enfermedades graves, aún existe una inquietud por parte del público referente a este procedimiento. La base de esta preocupación se debe menos a los riesgos clínicos del procedimiento que al miedo de que la ingeniería genética pueda provocar cambios en la naturaleza humana. Las preocupaciones legítimas sobre el potencial del mal uso de la tecnología de la transferencia de genes justifica el marcar un límite moral que incluye la terapia correctiva de las células germinales pero que excluye las intervenciones tanto en las células somáticas como en las germinales.

El 19 de enero de 1989, el Director del «National Institute of Health» (NIH), Dr. James A. Wyngaarden, aprobó nuestro protocolo clínico para insertar un gen extraño dentro de células inmunitarias de pacientes con cáncer (Roberts, 1989). Aunque nuestro protocolo no representa la terapia de genes, per se las técnicas usadas son idénticas a las necesarias para la terapia de genes (Anderson, 1988). La tecnología para la inserción de genes dentro de seres humanos ha llegado.

La terapia génica de células somáticas (a saber, la inserción de un gen normal dentro de las células somáticas o del cuerpo de un paciente) tiene el potencial para reducir o eliminar el sufrimiento y la muerte causados por enfermedades genéticas o por otros tipos de enfermedades. Un gran número de individuos y grupos han presentado argumentos persuasivos en favor de tal terapia como un bien y hasta una responsabilidad moral1. Y, sin embargo, hasta aquellos entre nosotros que somos los defensores más entusiastas de la terapia de genes tenemos la preocupación profundamente arraigada sobre la posibilidad del mal uso y, por lo tanto, vacilamos en dar el primer paso. En este artículo intento aclarar el fundamento de estas preocupaciones.

#### INQUIETUDES CON LA TERAPIA DE GENES

Un elemento de nuestra vacilación es la preocupación que podemos llamar de la pendiente resbaladiza. Una vez que comencemos si tenemos éxito con la terapia génica de las células somáticas, abrimos la puerta para el próximo paso lógico: la terapia génica de las células germinales, o sea, la corrección de un desorden en las células de los gametos de un paciente para que los hijos del paciente reciban el gen normal. He argumentado en otra parte (Anderson, 1985) que la terapia de células germinales sería apropiada éticamente hablando una vez que varios criterios específicos hayan sido satisfechos2.

Una terapia génica de células somáticas que resulte satisfactoria abre las puertas para la ingeniería genética perfectiva, es decir:

la posibilidad de crear una característica específica que unos podrían desear para ellos mismos (ingeniería de células somáticas) o para sus hijos (ingeniería de células germinales) que no implicaría un tratamiento como tal de una enfermedad. Por el momento el ejemplo más obvio sería la inserción del gen de la hormona del crecimiento en un niño normal con la esperanza de que esto hiciera que el niño fuera más alto. Yo mismo he fijado mi propio límite a la ingeniería genética perfectiva (Anderson, 1985). ¿Pero por qué deberíamos señalar un límite aquí? Quizá se debería autorizar a los padres a elegir (si la ciencia consigue hacerlo posible) aquellas características útiles que desean para sus hijos. Nuestra inquietud acerca de esta posibilidad ¿no será simplemente el miedo a lo desconocido? ¿Existe de verdad algún motivo por el que deberíamos ser cautelosos antes de comenzar las posibles aplicaciones humanas de la ingeniería genética? Yo creo que lo hay.

#### UNA BASE PARA NUESTRA INQUIETUD

En el centro de la preocupación de la sociedad sobre los conocimientos de la ingeniería genética puede estar nuestra impresión de que estamos desarrollando una capacidad para cambiar quien y lo que somos. ¿Es posible que el procedimiento sea capaz de producir modificaciones en la estructura fundamental de nuestra existencia - nuestro ser humano? Realmente no comprendemos lo que constituye nuestro ser humano<sup>3</sup>, ni sabemos exactamente qué papel pueden jugar los genes. Pero sea lo que sea nuestra humanidad, tenemos la posibilidad de que alguien la maneje.

Concedido que ahora influimos sobre los genes presentes en nuestra populación por nuestra selección del cónyuge, por nuestra utilización del asesoramiento genético, investigación prenatal y aborto selectivo, por nuestra exposición a los agentes mutágenos del medio ambiente, irradiación, etc. Los efectos secundarios de algunas formas de terapias actuales pueden inducir a daños genéticos (por ejemplo, quimioterapia, radioterapia) o cambios evidentes en nuestros cuerpos (por ejemplo, cirugía, terapia de hormonas). Algunas terapias introducen células con su material genético de un individuo a otro (p. ej., médula de huesos y trasplantes de órganos, transfusión de sangre). Pero los beneficios o daños que pueden resultar en la reserva genética (pool) de estos hechos son involuntarios. Lo que ahora estamos contemplando es dar pasos deliberados para alterar el genoma humano. No podemos comprender cómo un organismo que piensa, que ama, y que obra recíprocamente puede ser derivado de sus moléculas, pero nos aproximamos al día en que podremos cambiar algunas de aquellas moléculas. ¿Entonces cómo podemos detener los beneficios hechos posibles por la tecnología de las transferencias de genes y protegernos de sus riesgos potenciales?

#### FIJANDO LÍMITES

Así como en cualquier otra tecnología potente, deberíamos examinar la ingeniería génica humana desde dos aspectos:

1. ¿Qué es técnicamente factible ahora o dentro de un futuro próximo (contra lo que solamente será posible en un futuro lejano o nunca)? ¿Cuáles son los beneficios y los riesgos actuales; cómo van a cambiar estos beneficios y riesgos en el tiempo? ¿Cuáles son las consecuencias éticas para la sociedad en la medida en que cada nuevo adelanto de la tecnología de la ingeniería genética se hace posible? ¿Cuáles son los principios fundamentales morales que deberían guiar nuestras consideraciones? ¿Pueden marcarse límites o más bien la aplicación de la ingeniería genética en seres humanos nos pondrá sobre la cuesta resbaladiza irrevocable que nos conducirá a consecuencias no deseadas? Si se pueden marcar límites, ¿dónde y cómo deberían ser trazados?

Intentaré proporcionar respuestas para cada una de estas preguntas.

#### ¿Qué es técnicamente factible?

Sigue un resumen actualizado de lo que fue examinado en detalle en otra parte (Anderson, 1985).

La terapia de genes de células somáticas. Esto ahora es técnicamente factible para un número de enfermedades. La eficacia aún necesita ser mejorada en todos los casos, pero el progreso actual sugiere firmemente que dentro de diez años muchas enfermedades serán tratables, a lo menos en parte, por medio de la transferencia de los genes. Además de defectos genéticos, otras enfermedades graves son candidatas para la terapia, incluyendo algunos tipos de cáncer, SIDA, algunas formas de enfermedades del corazón y el sistema vascular, etc. Las que aún quedan no tratables son las enfermedades dominantes donde el problema no es la ausencia de una actividad, sino la síntesis de un producto nocivo (p. ej., la Corea de Huntington). Hasta que sea posible corregir un defecto in situ algunas enfermedades quedarán como no tratables. Lo que es posible para el futuro previsible es la inserción de un gen normal dentro de un genoma. Por lo tanto, solamente la pérdida de una actividad puede ser corregida. Además, los defectos genéticos que causan daños durante la vida temprana embrionaria no son tratables por ahora. En lo que se refiere a los riesgos, la mutagénesis insercional (daño causado por la inserción no específica de un gen añadido) quedará como el origen de un riesgo potencial hasta que la inserción en sitio-específico sea posible. La inserción en sitio-específico de materia genética puede ser llevada a cabo hasta un cierto límite en los organismos inferiores, y se está haciendo progresos en conseguirlo en mamíferos, pero un procedimiento clínicamente útil aún queda unos años distante.

La terapia de genes de células germinales. No estamos más cerca hoy de efectuar este procedimiento de lo que estábamos cuando se hizo la revisión anterior (Anderson, 1985), y es poco probable que sea disponible en una forma clínicamente útil hasta que pasen varios años.

#### Ingeniería Genética Perfectiva

La ingeniería genética perfectiva somática ahora es técnicamente factible. La misma tecnología que nos proporciona la terapia de genes de células somáticas puede ser usada para la ingeniería genética perfectiva de células somáticas; sin embargo, los riesgos potenciales son más grandes (ver abajo).

La ingeniería genética perfectiva germinal. Ahora no es técnicamente factible. Las mismas consideraciones técnicas existen aquí como en la terapia de genes de células germinales aunque, como en la ingeniería genética perfectiva de células somáticas, los riesgos son mayores.

#### ¿Cuáles son las consecuencias éticas?

Voy a sostener que una línea puede y debe ser trazada entre la terapia de genes de células somáticas y la ingeniería genética perfectiva de células somáticas. Los límites pueden ser trazados. Nuestra sociedad ha demostrado reiteradamente que se puede trazar una línea en la investigación biomédica cuando es necesario. El Belmont Report (National Commission, 1978) ilustra admirablemente cómo fueron formuladas las pautas para separar la investigación clínica ética de la no ética, y de distinguir entre la investigación clínica y la práctica clínica. Nuestra responsabilidad es la de decidir cómo y dónde marcar los límites en lo que se refiere a la ingeniería genética.

No podemos anticipar lo que la sociedad aceptará o no aceptará dentro de unas décadas. Ni podemos predecir lo que una sociedad dentro de un milenio querrá que nosotros hubiéramos hecho; las gentes de una época futura quizá querrán cuerpos rehechos por la ingeniería genética (Glover, 1984). En efecto, puede defenderse que, considerando lo fluida que es una reserva de genes, la inserción fortuita de uno o dos genes específicos es sumamente improbable que cause algún daño, y por lo tanto, que cualquier aplicación de la ingeniería genética que parezca útil debería ser permitida y podría, de hecho, ser rutinaria dentro de unas décadas. A pesar de todo lo que nuestra cultura puede decidir por sí misma en el futuro, nuestra preocupación inmediata debería ser cómo enfocar el inicio de una terapia de genes con un cierto grado de confianza de que nosotros como sociedad procedemos de manera reflexiva.

Afortunadamente, este enfoque cuidadoso es lo que ahora está ocurriendo. El «Human Gene Therapy Subcommittee» (el Subcomité de la Terapia del Gen Humano) del «Recombinant DNA Advisory Committee del NIH» ya ha establecido una línea de facto (Department of Health and Human Services, 1986): las propuestas para una deliberada alteración de las células germinales no serán consideradas; los protocolos para la terapia de genes de células somáticas deben justificar el porqué la enfermedad ha sido seleccionada como buena candidata, incluyendo la gravedad de la enfermedad y la falta de una terapia alternativa eficaz. El Subcomité ha rechazado peticiones de parte de grupos de interés público pidiendo que se les proporcione pautas específicas para la definición de la línea. Esto es prudente, puesto que unos criterios escritos por un comité del gobierno podrían resultar inoportunamente restrictivos. Sin embargo, es posible marcar unos límites.

Los límites deben ser fijados. La terapia de genes de células somáticas para el tratamiento de enfermedades graves se considera como ética porque puede ser sostenida por el principio fundamental moral de la beneficencia: Sería para aliviar el sufrimiento humano. Por lo tanto, la terapia de genes sería un bien moral. ¿Bajo qué circunstancias no sería un bien moral la ingeniería genética humana? En el sentido más amplio, cuando quita valor a, en vez de contribuir a, la dignidad del hombre. Tanto desde una perspectiva teológica como desde un humanismo secular, la justificación para fijar un límite está basada en el argumento que, más allá de la línea, los valores humanos que nuestra sociedad considera importantes para la dignidad del hombre quedarían significativamente amenazados.

Sugiero que la ingeniería genética perfectiva de las células somáticas amenazaría valores importantes humanos de dos maneras: primero, podría ser médicamente arriesgada, esto es, el riesgo podría exceder los beneficios potenciales y podría por lo tanto causar daño, y en segundo lugar, sería moralmente inseguro, esto es, exigiría decisiones morales que nuestra sociedad no está preparada para tomar y que podrían conducir a la creación de mayores desigualdades y a un aumento de las prácticas discriminatorias.

La ingeniería genética perfectiva es médicamente arriesgada. La medicina es una ciencia muy inexacta. Cada año nuevos factores de crecimiento, nuevos mecanismos reguladores, y nuevos circuitos metabólicos son descubiertos. Aún quedan muchos más por descubrir. Lo que más impresiona es la compleja manera en

la que todos los cientos de circuitos están coordinados en cada célula. De la misma manera, el cuerpo, como una totalidad controla y equilibra cuidadosamente la multitud de sistemas fisiológicos. Se requiere mucha investigación adicional para dilucidar los efectos de la alteración de uno o más de los circuitos mayores en una célula. Añadir un gen normal para superar los efectos perjudiciales de uno defectuoso probablemente no va a causar problemas mayores, pero la inserción de un gen para efectuar una mejora de un producto existente podría afectar de un modo negativo a otros muchos circuitos bioquímicos. En otras palabras, el reponer una parte defectuosa es distinto que intentar añadir algo nuevo a un sistema técnicamente complejo que está funcionando normalmente. Corregir un defecto en el genoma de un ser humano es una cosa. Pero la inserción de un gen con la esperanza de mejorar o de alterar selectivamente una característica podría poner en peligro todo el equilibrio metabólico de las células individuales así como del cuerpo entero5.

Para ilustrar la diferencia entre un objetivo correctivo y uno perfectivo, vamos a considerar como ejemplo un televisor. La mayoría de nosotros sabemos muy poco del interior de un televisor. Si nuestro televisor deja de funcionar y miramos dentro y vemos un alambre roto, sería razonable pensar que reponiendo el alambre roto el televisor funcionará. Pero ¿qué pasa si nuestro televisor simplemente no tiene una imagen tan nítida como la de nuestro vecino? Si notamos que su televisor tiene dentro una pieza extra y sin saber nada acerca de la fabricación y requisitos de ingeniería de los dos televisores ¿quedaría nuestro televisor mejorado si simplemente insertamos su pieza extra dentro de nuestro televisor? Hay muchas probabilidades de que hiciéramos más daño que bien. Por lo menos podríamos sacar de nuevo la pieza si no fuese de ayuda. Pero una vez que se ha insertado un gen dentro de las células de una persona, es imposible sacarlo. Aunque en la mayoría de los casos la inserción de un gen probablemente no causaría una alteración significativa, actualmente no poseemos un conocimiento suficiente del cuerpo humano para entender los resultados del intento de alterar, más bien que simplemente corregir, la maquinaria genética del ser humano.

En resumen, la inserción de un gen en los seres humanos podría ser perjudicial. En la terapia de genes de células somáticas para una enfermedad que ya existe, los beneficios potenciales podrían compensar los riesgos. En la ingeniería genética perfectiva de células somáticas, sin embargo, los riesgos serían mayores mientras que los beneficios no quedarían muy claros.

La ingeniería genética perfectiva sería moralmente insegura. Incluso dejando aparte los riesgos médicos, no debería practicarse la ingeniería genética perfectiva de células somáticas porque sería moralmente insegura. Asumiendo que no existe ningún riesgo médico en la ingeniería genética perfectiva de células somáticas, es decir, que se ha conseguido la tecnología por la cual cualquier gen podría ser insertado sin peligro dentro de las células somáticas apropiadas de un individuo y que tenemos la seguridad de que no ocurrirá ninguna interrupción del metabolismo de la célula. Aun así, habría razones para objetar a este procedimiento. Para ilustrarlo vamos a considerar algunos ejemplos: si un gen humano fuese clonado para poder producir una substancia química del cerebro, con actividad para aumentar notablemente la capacidad de memoria en los monos después de la transferencia del gen, ¿debería permitirse a una persona recibir tal gen a petición propia? ¿Se debería proporcionar a un adolescente púber cuyos padres miden ambos cinco pies un gen de hormona de crecimiento, si lo pide? Y el obrero que está expuesto continuamente a una toxina industrial, ¿debería recibir un gen para darle resistencia si lo pide? ¿Y si estuviéramos en período de crisis nacional y el obrero trabajara en una industria que fuese crítica para la seguridad nacional? ¿Y si fuese la industria la que quisiera que el obrero recibiera el gen y no el obrero mismo?

Los problemas sugeridos en estos ejemplos son tres:

- 1) Cómo determinar qué genes deberían proporcionarse; 2) Cómo determinar quién debería recibir un gen; 3) Cómo impedir la discriminación contra los individuos que reciben o no reciben un gen.
- 1. Cómo determinar qué gen debería proporcionarse. Aceptamos que sería éticamente lícito usar la terapia de genes de células somáticas para el tratamiento de una enfermedad grave. ¿Pero qué es lo que distingue una enfermedad grave, de una enfermedad leve o de una simple incomodidad cultural? ¿Oué es el sufrimiento? ¿Qué sufrimiento podemos considerar importante? Si de la ausencia de una hormona de crecimiento resulta una limitación del crecimiento de dos pies de estatura, ¿representa esto una enfermedad genética? ¿Y qué decir de una limitación de altura de cuatro pies, de cinco pies? ¿Dónde fijar el límite? Cada observador podría marcar las líneas límites entre una enfermedad grave, una enfermedad leve, y una variación genética de manera distinta. Pero todos pueden reconocer que existen casos extremos que producen un sufrimiento significativo y una muerte prematura. Aquí es donde se debería trazar la línea e iniciar la aplicación de la ingeniería genética humana: el tratamiento de una enfermedad grave. Naturalmente habrá desacuerdo sobre ciertos casos, pero por lo menos habremos reducido el ámbito de la incertidumbre. Algunos argumentarán que fijar el límite al sufrimiento significativo y a la muerte prematura es demasiado restrictivo. A medida que tenemos más experiencia en la terapia de los genes (asumiendo que tenga éxito), los límites deberían ser más amplios, y sin duda lo serán, para poder incluir otros tipos de enfermedades.
- 2. Cómo determinar quién debería recibir un gen. Si se establece que solamente los pacientes que sufren enfermedades graves son candidatos, entonces las cuestiones no son diferentes de cualquier otra decisión médica: ¿Quién recibe el trasplante de hígado?, ¿quién recibe la diálisis de riñón, etc.? La decisión se basa en la necesidad médica dentro del sistema de oferta y demanda. Pero si el uso de la transferencia de genes se extiende hasta permitir que un individuo normal adquiera, por ejemplo, un gen que mejora la memoria, entonces podrían producirse algunos problemas graves. ¿Sobre qué base se tomaría la decisión para permitir a un individuo recibir el gen y a otro no: A los más capaces para beneficio de la sociedad (esto es, los que son ya los más listos)? ¿A los que tienen mayor necesidad (esto es, aquellos con un nivel bajo de inteligencia)? Pero, ¿qué nivel? Mejorar la memoria ¿podrá ayudar a un niño que es retrasado mental? ¿A algunos elegidos por sorteo? ¿A quienes lo pueden pagar? Mientras nuestra sociedad no tenga un consenso significativo acerca de la respuesta, la mejor manera de tomar decisiones equitativas para estos casos debería estar basada en la grave necesidad objetiva médica, antes que en los deseos personales o los recursos de un individuo6
- 3. Como evitar la discriminación. La discriminación puede presentarse de muchas formas. Si unos individuos son portadores de una enfermedad (por ejemplo, anemia drepanocítica) ¿serán presionados para ser tratados? ¿Tendrán dificultades para obtener el seguro de enfermedad a menos que consientan en ser tratados, o tendrán que pagar unas primas mucho más elevadas? Estas son cuestiones éticas que derivan también de la investigación genética y del proyecto del genoma humano. Pero las complicaciones se harían aún más complicadas si hubiera la posibilidad de corrección por el uso de la ingeniería genética humana. En tiempos de crisis nacional ¿podría animarse a los trabajadores de una industria peligrosa a protegerse a sí mismos por medio de la ingeniería genética como un acto patriótico? ¿Y si una persona lo rechazara? La creencia de autonomía estaría amenazada en estas diversas circunstancias. Si solamente hubiera recursos limitados, los individuos afortunados que recibieran un gen favorable ¿serían discriminados por los que quedaran fuera? Un

informe del Office of Technology Assessment (Oficina de Evaluación Técnica) indica que la postura de la sociedad sería positiva hacia la persona que, sufriendo de una enfermedad grave, recibiera un gen para recuperar una salud normal (U.S. Congress, 1987). Es una cuestión muy distinta conocer cuál sería la postura de nuestra sociedad hacia las personas que utilizaran la ingeniería genética para intentar que ellos mismos o sus hijos fueran mejores que lo normal. Finalmente, debemos afrontar la cuestión de la eugenesia, el intento de inducir mejoramientos hereditarios. El abuso del poder que las sociedades han demostrado históricamente en busca de metas eugénicas está bien documentado (Ludmerer, 1972; Kevles, 1985). ¿Es posible que empezando con pequeños mejoramientos caigamos en una nueva época de pensamiento eugenésico? Una vez comenzado, ¿no nos encontraríamos en la pendiente resbaladiza que nos conduciría a intentar remodelar al ser humano? Jeremy Rifkin (1983, pp. 14, 228, 231-234) y Nicholas Wade (1982a, 1982b) resultan alarmistas con sus estridentes advertencias. ¿Pero están tan lejos de la realidad? Sería difícil, si no imposible, determinar unos límites una vez comenzada la ingeniería genética perfectiva. Por tanto, la transferencia de genes solamente debería ser usada para el tratamiento de enfermedades graves y no para supuestos mejoramientos.

En resumen, nuestra sociedad acepta fácilmente el uso de la ingeniería genética para tratar individuos con una enfermedad grave. Una vez que hayamos traspasado el límite que separa la terapéutica y lo perfectivo se abriría una caja de Pandora. En bases médicas y éticas debería señalarse el límite que excluya cualquier forma de ingeniería genética perfectiva.

#### CONCLUSIÓN

Puesto que nuestro conocimiento del cuerpo y la mente humana es tan limitado, y porque no sabemos el daño que podríamos causar inadvertidamente con la tecnología de transferencia de genes, el uso de la ingeniería genética para insertar un gen en un ser humano inicialmente debería ser usado sólo para el tratamiento de enfermedades graves. Para proceder de una manera prudente se debería determinar con antelación las enfermedades que serían las primeras a considerar para la terapia de genes. La línea de demarcación inicial debería ser aquellas enfermedades que producen un sufrimiento significativo y la muerte prematura. A medida que vayamos ganando en experiencia, la línea debería correrse para incluir una gama más amplia de enfermedades y, posiblemente, una terapia génica de células germinales para enfermedades específicas (dependiendo de los datos de eficiencia y seguridad de los que podamos disponer). La transferencia de genes no debería ser usada para la ingeniería genética perfectiva.

#### NOTAS

- 1. Para informes de diversos de grupos véase: Comisión del Presidente, 1982; Congreso de los Estados Unidos, 1982: Manipulando con la vida, 1982; Asamblea del Parlamento del Consejo de Europa, 1982 (hasta el presente ha habido 16 declaraciones —todas favorables— de una variedad de organizaciones internacionales [L. Walters. Comunicación personal]). Congreso de los Estados Unidos, 1984. Sobre ponencias de científicos véase: Anderson, 1971; Friedmann y Roblin, 1972; Anderson y Fletcher, 1980; Mercola y Cline, 1980; Williamson, 1982; Davis, 1983; Motulsky, 1983; Miller, 1983; Grobstein y Flower, 1984; Williams y Orkin, 1986; Ledley, 1987; Weatherall, 1988; para escritos de teólogos, etiólogos, filósofos y otros véanse: Shinn, 1978; El papa Juan Pablo II, 1982; El papa Juan Pablo II, 1983; Fletcher, 1983; Capron, 1983; Nelson, 1984; Gorovitz, 1984; Fletcher, 1985; Walters, 1986; Nichols, 1988; Fowler y otros, 1989. Además ha habido encuestas nacionales patrocinadas por la Oficina de Evaluación Tecnológica del Congreso de los Estados Unidos (OTA), la mayoría de los americanos están a favor de la terapia del gen de la célula somática.
- Hay tres criterios. Primero: debería haber una considerable cantidad de experiencia hecha con anterioridad en la terapia del gen de la célu-

la somática que haya establecido con claridad la eficacia y seguridad del tratamiento de células somáticas. Segundo: Debería haber estudios adecuados sobre animales que hayan establecido la reproducibilidad, confianza, y seguridad de la terapia del germinal, empleando los mismos vectores y procedimientos que se emplearían en caso de tratarse de seres humanos. Y tercero: Debería haber conocimiento y aprobación del modo de proceder por parte del público (Anderson, 1985; cfr. Editorial, 1988 y Fowler y otros, 1989).

3. He usado la palabra humanness (humanidad) de la forma que discutió en detalle Joseph Fletcher (1979). El término se refiere a la verdadera naturaleza del hombre opuesta a la naturaleza humana: es decir, a un mal-definido inventario de humanidad o perfil del hombre. Joseph Fletcher es uno de los pocos autores que ha intentado elaborar este inventario/perfil. Compone una lista de quince atributos positivos y cinco negativos. Sus elementos positivos incluyen, por ejemplo, inteligencia mínima, conciencia de uno mismo, sentido del futuro, etc. B. M. Ashley ha disertado también sobre Qué dice la ciencia que somos, en Ashley (1985).

 No creo que la difundida inquietud pública sobre la ingeniería genética, que he encontrado hablando con diferentes grupos a través del país, durante los últimos 20 años, está fundada solamente en el cáncer, en los efectos secundarios tóxicos; o en mutaciones fortuitas. La gente fuma, bebe, come por encima de sus necesidades, usa drogas, conduce imprudentemente, poluciona el ambiente con mutágenos, etc., con sólo moderadas expresiones de inquietud. La ansiedad sobre ingeniería genética llega más hondo que todo esto. Y aunque los individuos no pueden generalmente expresar con palabras por qué se sienten nerviosos, saben que lo están. Hay un elemento aquí, como estudios sobre la percepción del riesgo han enseñado (Fischhoff y otros 1981), y es que el público tiene la tendencia a desestimar los riesgos con los que ya está familiarizado y a sobreestimar los riesgos con los que no está familiarizado, difíciles de entender, invisibles, involuntarios, y/o potencialmente catastróficos. El ADN recombinante y la terapia del gen se hallan en esta última categoría. Sin embargo, como se ha dicho antes, incluso algunos de nosotros que somos expertos y entusiastas sobre la ingeniería genética nos hallamos inquietos ante

5. Cualquier día podríamos ser capaces de insertar un gen en un lugar preciso del cromosoma de una célula (integración en un lugar específico), tener al gen maniobrado de tal manera que funcione exactamente como estaba previsto e incluso cambiar la secuencia del nucleótido de un gen *in vivo* (cirugía del gen). Aunque al presente estos procedimientos sólo se pueden llevar a cabo de manera limitada en los organismos inferiores, no son posibles en los mamíferos. Cuando hayamos adquirido aquel grado de sofisticación, entonces las inquietudes científicas expresadas en este ensayo serán considerablemente menos relevantes. Sin embargo, puesto que pasarán muchos años antes que lleguemos a tal estado, podemos dejar la cuestión de la rectitud de la ingeniería genética humana, ante la *presencia* de un conocimiento adecuado, de aquella sociedad futura.

6. Nuestra cultura occidental es muy pluralista y permisiva. Nosotros podemos no querer fumar, ni usar crebiozeno para tratar el cáncer, o montar un cohete sobre el cañón del Snake River, pero dejamos que los demás hagan lo que quieran con sus vidas y cuerpos, dentro de límites amplios, excepto cometer suicidio o dañar al prójimo. Así, nuestra sociedad puede que algún día permita la ingeniería genética de la célula somática a un adulto competente para sí mismo/misma. Pero, mientras no tengamos una experiencia considerable sobre la seguridad de la terapia del gen de la célula somática para una enfermeda severa, y la sociedad no haya resuelto al menos algunos de los dilemas éticos que este modo de obrar produciría, el uso no terapéutico de la ingeniería genética no debería tener lugar.

#### BIBLIOGRAFÍA

- ANDERSON, W. F., 1971: Genetic Therapy. In M. P. Hamilton (ed.). The New Genetics and the Future in Man. William B. Eerdmans, Grand Rapids, Michigan, pp. 109-124.
- ANDERSON, W. F., 1984: Prospects for human therapy. Science, 226, 401-409.
- Anderson, W. F., 1985: Human Gene Therapy: Scientific and ethical considerations. Journal of Medicine and Philosophy 10, 275-291.
- Anderson, W. F., Blease, R. M., and Rosenberg, S.A., 1988: N2 transduced tumor infiltrating lymphocytes. Recombinant DNA Technical Bulletin, 11, 153-182.
- ANDERSON, W. F. and FLETCHER, J. C., 1980: Gene Therapy in human

- beings: When is it ethical to begin? New England Journal of Medicine 303, 1293-1297.
- ASHLEY, B. M., 1985: What does science say we are? In B. M. ASHLEY, Theologies of the Body: Humanist and Christian., The Pope XXIII Center, Braintree, Massachusetts, pp. 19-50.
- CAPRON, A. M., 1983 (June 16): Don't ban genetic engineering. Washington Post, p. A26.
- DAVIS, B. D., 1983: The two faces of genetic engineering in Man. Science 219, 1381.
- DEPARTMENT OF HEALT and HUMAN SERVICES, 1986: National Institutes of Health: points to consider in the design and submission of human somatic-cell gene therapy protocols. Recombinant DNA Technical Bulletin 9, 221-242.
- Editorial 1988: Are germ-lines special? Nature 331, 100.
- FISCHOFF, B., LICHTENSTEIN, S. SLOVIC, P., DERBY, S. L., 1981: Acceptable Risk. Cambridge University Press, Cambridge.
- FLETCHER, J. C., 1983: Moral problems and ethical issues in prospective human gene therapy. Virginia Law Review 69, 515-546.
- FLETCHER, J. C., 1985: Ethical issues in and beyond prospective clinical trials of human gene therapy. Journal of Medicine and Philosophy 10, 293-309.
- FLETCHER, JOSEPH, 1979: Humanness in Humanhood: Essays in Bioethics, Prometheus Press, New York, pp. 7-19.
- FOWLER, G., JUENGST, E. T., and ZIMMERMAN, B. K., 1989: Germline gene therapy and the clinical ethos of medical genetics. Theoretical Medicine 10, 151-165.
- FRIEDMANN, T., and ROBLIN, R., 1972: Gene therapy for human genetic disease? Science 175, 949-955.
- GLOVER, J., 1984: What Sort of People Should There Be? Penguin Books, Middlesex, England.
- GOROVITZ, S., 1984 (December 9): Will we still be 'human' if we have engineered genes and animal organs? Washington Post, pp. C1, C4.
- GROBESTEIN, C. and FLOWER, M., 1984: Gene therapy: proceed with caution. Hastings Center Report 14<sup>2</sup>, 13-17.
- KEVLES, D. J.: In the names of Eugenics. Alfred A. Knopf, New York. LEDLEY, F. D., 1987: Somatic gene therapy for human disease: Background and prospects. Journal of Pediatrics 110, 1-8, 167-174.
- LUDMERER, K. M., 1972: Genetics and American Society. The John Hopkins University Press, Baltimore.
- WORLD COUNCIL OF CHURCHES, 1982: Manipulating life: Ethical issues in genetic engineering. Church and Society, World Council of Churches, Geneva.
- MERCOLA, K. E. and CLINE, M. J., 1980: The potentials of inserting new genetic information. New England Journal of Medicine 303, 1297-1300.
- MILLER, H. I., 1983 (June): Gene therapy: Not to feared or overregulated. Bio/Technology, p. 382.

- MOTULSKY, A. C., 1983: Impact of genetic manipulation on society and medicine. Science 219, 135-140.
- National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research: 1978, *The Belmont Report*, U.S. Government Printing Office Washington, D.C.
- NELSON, J. R.: From genesis to genetics: A theoretical-ethical exercise. In Human Life - A Biblical Perspective for Bioethics, Fortress Press, Philadelphia, 155-173.
- NICHOLS, E., 1988: Human Gene Therapy. Harvard University Press, Cambridge.
- Parliamentary Assemblay of the Council of Europe: 1982 (33rd ordinary session). Recommendation 934.
- POPE JOHN PAUL II, 1982: Biological research and human dignity. Origins 12, 342-343.
- POPE JOHN PAUL II, 1983: The ethics of genetic manipulation. Origins 13, 385-389.
- President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research: 1982, *Splicing Life*, U.S. Government Printing Office, Washington D.C.
- RIFKIN, J., 1983: Algeny, Viking Press, New York.
- ROBERTS, L., 1989: Human gene transfer test approved. Science 243, 473.
  SHINN, R. L., 1978: Gene therapy: Ethical issues. In W. T. Reich (ed.), Encyclopedia of Bioethics, Free Press, Macmillan, New York, pp. 521-527.
- U.S. Congress Subcommittee on Investigations and Oversight of the Committee on Science and Technology: 1982, *Human Genetic Engineering*, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
- U.S. Congress Office of Technology Assessment, 1984: Human Gene Therapy A Background Paper. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
- U.S. Congress Office of Technology and Assessment, 1987: New Developments in Biotechnology. Volumen 2: Background Paper: Public Perceptions of Biotechnology, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
- WADE, N., 1982a (July 22): Whether to make perfect humans, New York Times, p. A22.
- WADE, N., 1982b (December 29): The rules for reshaping life. New York Times, p. A26.
- WALTERS, L., 1986: The ethics of human gene therapy. Nature 320, 225-227.
- WEATHERHALL, D. J., 1986: The slow road to gene therapy. Nature 331, 12-14.
- WILLIAMS, D. A., and ORKIN, S. H., 1986: Somatic gene therapy: current status and future prospects. Journal of Clinical Investigation 77, 1053-1056
- WILLIAMSON, R., 1982: Gene Therapy. Nature 298, 416-418.

### II-3 MPLICACIONES ENTRE CIENCIA Y CREENCIAS DESDE LAS CIENCIAS POSITIVAS

#### Julián Rubio Cardiel

Catedrático de Genética. Facultad de Ciencias. Universidad de Oviedo

El autor sugiere caminos para un encuentro entre ciencia y creencias que no sea ni concordancia ni de pura coexistencia indiferente sino dialéctico y enriquecedor.

Un científico creyente no puede menos de interrogarse sobre las implicaciones de las creencias religiosas con su quehacer personal y con el colectivo de creación y aplicación científica, así como sobre el impacto de lo científico en sus creencias y las de la comunidad creyente. Hay implicaciones y repercusiones en las dos direcciones y tanto a nivel personal como a nivel de las comunidades creyente y científica.

Además todo hombre culto de hoy, y la misma sociedad, tienen en su cultura y mentalidad un fuerte componente que es consecuencia sociocultural del desarrollo científico. La ciencia no cesa de aportar conocimientos que generan una visión nueva de la realidad mundana y del hombre, y a través de ellos introduce en la cultura colectiva su actitud de espíritu. También ahí, pues, repercuten las implicaciones ciencia-creencias, como repercutió la larga y lamentable oposición entre cristianismo y ciencia moderna, cuyas consecuencias aún padecemos. La sociedad actual se ha beneficiado de la ciencia, pero al precio de no ver claro (por decir lo mínimo) si ser cristiano es compatible con la cultura científica. Aquí, sin embargo, voy a limitarme a las implicaciones ciencia-creencias en los niveles de individuo y de comunidades científica y creyente.

La pregunta sobre mutuas implicaciones se desdobla inmediatamente en otras muchas, demasiadas para ser tratadas a la vez y en tiempo limitado. Preguntas sobre las actitudes derivadas de (o subyacentes a) la mentalidad científica y al talante creyente; o sobre las semejanzas y diferencias del proceso de adquisición y elaboración intelectual de los contenidos de la ciencia y las creencias. Preguntas sobre la evolución histórica y la progresiva toma de conciencia de su dinámica racional interna en la ciencia y en las creencias. Preguntas sobre las raíces de las peculiares relaciones históricas que a menudo han enfrentado a la comunidad científica y a la comunidad creyente.

Ya es un progreso el que tales preguntas se planteen. Todavía me parece más importante, sin embargo, el motivo por el que se planteen. Creo que ya van siendo algunos más los que ven llegada la hora de avanzar respecto al objetivo predominante en el pasado, que fue ir estableciendo con rigor y humildad las demarcaciones y límites epistemológicos de la ciencia y las creencias. Se ha logrado así una aportación sustancial al esfuerzo cognoscitivo de la humanidad y, desde luego, no debe darse por terminada esa tarea. Pero, atendiendo sólo a ese aspecto, puede correrse

el riesgo de contentarnos con una solución más separatista que autonomista a las penosas confrontaciones, viejas y recientes, que no necesito recordar aquí. El nuevo objetivo sería descubrir en las inevitables implicaciones algunos elementos enriquecedores tanto para la comunidad creyente como para la científica. Quizá sea un objetivo utópico; pero aunque lo fuera, podría cumplir las funciones positivas de toda utopía.

En nuestros días parecen coincidir toda una serie de hechos históricos y sociológicos, que se expresan en crisis de la ciencia y de las creencias de las sociedades avanzadas frente a problemas multidimensionales y mundiales planteados por su propia evolución y por el creciente peso político y cultural de otras sociedades. Estas crisis, si estimulan la reflexión autocrítica y el diálogo, ofrecen una posibilidad real de caminar hacia un nuevo tipo de intelectual (o comunidad pensante) que realice su tarea desde la realidad histórica compleja en que vivimos y bajo el dinamismo plural de esa realidad. Intelectual orgánico, a quien su especialización no le prive de perspectiva humana ni le restrinja su comunicabilidad a élites específicas, por haber superado ya unos planteamientos supuestamente asépticos y un lenguaje creado (y por tanto válido) sólo para resolver problemas descarnados (de puro específicos).

Las reflexiones que siguen pueden contribuir a un análisis formal del problema en la línea de ese objetivo. No se intenta un análisis histórico ni valorativo de situaciones concretas, entre otras razones porque no me considero competente para ello. Pienso que con el enfoque adoptado se pueden sugerir caminos para un encuentro entre ciencia y creencias que no sea ni concordista ni de pura coexistencia indiferente, sino dialéctico y enriquecedor.

Por claridad, las reflexiones se agrupan en dos apartados, cada uno de los cuales se centra en uno de los términos de la relación propuesta: las creencias y la ciencia.

#### LAS CREENCIAS

Podríamos entender creencias sólo como la pura experiencia, íntima y profunda que es en definitiva un encuentro personal con la Presencia Activa que llamamos Dios. Tal experiencia consiste en el descubrimiento y aceptación de Dios que se hace presente y activo en las realidades mundanas: la profundidad e intimidad de la naturaleza cósmica. Distintas personas lo percibirán preferentemente en distintas áreas de esa realidad, lo cual modula necesariamente su creencia, ya que la realidad finita es al mismo tiempo revelante y limitante de la manifestación de esa Pre-

Es claro, aunque no siempre patente para el no creyente, que lo esencial de la creencia adulta no es la aceptación de los testimonios que otros nos dan de su experiencia religiosa, aunque éstos son desde luego un camino para llegar a la propia experiencia personal. Ni tampoco es lo esencial la adecuación de la conducta a normas éticas, porque la actitud ética del creyente brota de una interioridad diferente, transformada por haber acogido esa Presencia Activa. Esta confusión entre la religiosidad del ser y

una seudo-religiosidad del *tener* (para usar la terminología de Fromm) asoma a menudo en las reacciones del científico frente a las creencias.

Prefiero hablar de Presencia Activa más que de Misterio, porque también este término ha sido malentendido o es ambiguo si no se explica; el científico piensa, con razón, que la ciencia ha hecho retroceder el campo de lo percibido como misterio. Aunque también es cierto que estamos ante otra confusión, similar a la anterior, entre la ocasión o lugar de la experiencia y la experiencia misma de encuentro con Dios. Desde luego, si la ciencia ha hecho retroceder el horizonte de lo inexplicable para el hombre, también es cierto que todavía hoy el hombre, aun conociendo mejor y acias a la ciencia muchas parcelas de la realidad, no puede extrapolar a la realidad global sus explicaciones fragmentarias. Ante la globalidad cósmica y humana histórica, el hombre siente que siempre se le escapa algo.

Ya en este primer momento, fundante y originario, de toda genuina creencia, podríamos haliar importantes implicaciones. Por ejemplo, en ese momento fundante, más que en ulteriores desviaciones sociológicas de grupos con apetencia de poder (lo que más en directo aparece al no creyente), es donde radica el que las creencias tiendan a implicar íntegramente a toda la persona. La experiencia religiosa es totalizante por su misma radicalidad: hay una autopercepción del yo, con unidad e identidad, en el acoger y responder a la Presencia Activa donde se involucra toda la persona. Es un acto existencial del hombre en cuanto hombre, es decir en su condición misma de hombres. Por eso tiende a empapar toda la personalidad y a reinterpretar toda la experiencia humana del creyente, como individuo y como ser social, respecto a sí mismo y a la humanidad, a la historia y a la naturaleza.

No voy a detenerme en este nivel de experiencia religiosa, ya que otras implicaciones (que no sean las estrictamente psicológicas, reservadas al especialista) las reencontraremos más tarde. La razón es que esta experiencia personal madura normalmente en comunidad. Por otra parte no veo mayor sentido en relacionar una experiencia aún sin elaborar e individual con la ciencia positiva, donde la elaboración intelectual colectiva es esencial.

Desde ahora entiendo el término *creencias* incluyendo necesariamente la ulterior formulación que condensa y articula en «verdades» la comprensión religiosa de una época dada. Pero manteniendo a salvo que cualquier elaboración sólo tiene valor mientras se alimente de la experiencia originaria, porque sin ésta no se es creyente. Esto sólo es posible cuando existe verdadera comunidad, donde la experiencia y reflexión individual se enriquece al acrecentar el caudal de experiencia y reflexión colectiva. Las formulaciones son los intermediarios entre los miembros, del presente y del pasado, de la comunidad. Entiendo, pues, teología como el trabajo de esclarecimiento de la fe en una comunidad histórica, donde la experiencia de lo divino está viva, urgiendo y capacitando a esa comunidad para interpretar esa fe nacida de la experiencia originaria (Pintos y Tornos, 1977).

Debo limitarme, deliberadamente, a algunos rasgos de la teología que considero más relevantes para su tarea en relación con el mundo de las ciencias positivas o empírico-formales. El punto de partida es que resulta imposible aislar las creencias-teología de la realidad mundana tal como la conocemos. El contenido de la creencia, ya desde que es experiencia y mucho más en su elaboración teológica, no es Dios mismo en su realidad infinita (que dejaría de serlo si fuera asequible directamente) sino la manifestación o revelación de Dios. Esta revelación, incluida la definitiva en Jesucristo, sólo ocurre en las realidades mundanas y además pasa por el filtro de nuestra capacidad de saber y comprender. De manera que la teología es la ciencia de lo que podemos saber y comprender de Dios a través de lo que sabemos de la realidad mundana y de cómo lo sabemos. Lo cual conlleva ambigüedad y comprensión no definitiva ni conclusa. Precisamente por esto la creencia en Dios es fe. La consecuencia es que las creencias no pueden sustraerse al carácter histórico de la realidad humana

ni a la historicidad del conocimiento o de las posibilidades de saber.

Esto supone, al menos, tres cosas: que la reflexión teológica reconoce la verdad y la radicalidad de las experiencias humanas; que acepta, sin escamoteos, en toda su significación profunda la autonomía interna de esas realidades humanas, aunque al mismo tiempo las necesita y le sirven como mediaciones entre el hombre y Dios; y tercero, que la propia reflexión teológica de hecho se ha desarrollado incorporando elementos «afines» o «congruentes» del medio sociocultural que luego consagra como «religiosos».

Desde esa relación con las realidades humanas, la reflexión teológica se pregunta cómo el sentido de la acción humana (autónoma y radical) tiene también una significación para el creyente que la está viviendo. Así el ciclo se completa cuando la comunidad, al interpretar esa su fe nacida de una experiencia permanente y viva de lo divino en la realidad, se interpreta a sí misma y a toda la realidad finita para vivirla en creyente. Por esto precisamente es una cuestión teológica qué sentido da el hombre a la realidad, a su propia existencia y a su acción en el mundo. Esta es su especificidad: descubrir la realidad como teofanía y como lugar donde el hombre se encuentra con Dios en donación y respuesta. Por eso las creencias aunque tienden a penetrar toda la experiencia humana, no reclaman en exclusiva un campo propio de objetos mundanos que otras ciencias no puedan considerar también suyos; tampoco compiten con ellas en el modo de conocer tales campos ni coartan su autonomía metodológica. Sólo reclama como específico suyo el mirar con otros ojos la misma y única realidad. Hay una importante tarea de explicitar, mejor de lo que yo soy capaz de hacerlo ahora, esos modos distintos de comprender la realidad: la ciencia mediante la búsqueda de evidencia, las creencias mediante la escucha de una revelación. Porque el error histórico ha sido mezclar el «dar sentido» con el «dar explicación». Igualmente importante me parece hacer ver que ambas tienen como objetivo posible al hombre comprenderse mejor a sí mismo y vivir en relación más humana con la realidad. La misma realidad del hombre y del mundo impone esa pluralidad de caminos, por su riqueza; pero al mismo tiempo, por su radical unidad, no tolera que la divergencia de esos caminos fragmente su unidad sin penalizar tal agravio, en proporción al grado de exclusivismo con que se siga un camino. Los individuos, las comunidades creyente y científica, la humanidad en definitiva, sufren esas penalizaciones de empobrecimiento y tensiones en el desarrollo histórico del hombre. Las creencias lo reflejan en su envejecimiento y la ciencia en su deshumanización.

Me parece muy importante para los científicos positivos destacar claramente esta interrelación, que se inicia como dependencia, de las creencias-teología respecto a la realidad. Porque es demasiado frecuente, por desgracia, imaginar las creencias como algo originado completamente fuera de la realidad y referido sólo a algo extramundano, que más tarde los creyentes intentamos introducir en la realidad para guiarla desde fuera. Pienso que todavía hay mucha especulación teológica que da pie a esta interpretación, a pesar de no pocos esfuerzos valiosos en la orientación correcta. Desde luego, al propugnar una mayor valoración de la experiencia creyente de la realidad creo dejar a salvo que en las creencias-teología no todo se queda en esa experiencia y que la misma experiencia no es pura ni está exenta de influencias desde la elaboración teológica existente en la comunidad creyente que vive la experiencia. Pero esto, lejos de representar inconveniente para la mentalidad científica moderna, es coherente con la opinión general que ya no pone en duda que «toda observación científica está lastrada de teoría», según la certera formulación de N. R. Hanson.

Concretando, la ciencia ha modificado sustancialmente la imagen de la naturaleza y ha transformado la misma realidad histórica humana, en primer lugar por sus conocimientos-contenido nuevos. ¿No es tarea de los creyentes abrirse a la manifestación de lo divino en esas novedades? Hemos asumido esta tarea al introducir en nuestro lenguaje el término «signos de los tiempos». No sé si nos hemos puesto en serio a ella. No me refiero sólo a vivir desde dentro como creyentes las nuevas realidades, de modo que al crecer nuestra personalidad humana ésta se integre en nuestra previa creencia y relación con Dios. Me refiero sobre todo a que la misma creencia adquiera novedad sustancial como tal creencia por encontrar revelación de lo divino en la novedad de la realidad histórica. La ciencia no crece (al menos en sus momentos decisivos, cada vez más próximos por la aceleración histórica) por acumulación de contenidos sino por sustitución de paradigmas, que son concepciones globales de un campo radicalmente nuevas. Lo que la teología ha hecho con el concepto teológico de creación, a partir del paradigma evolucionista en biología es un ejemplo de esta tarea. Esos momentos de aceptación de un nuevo paradigma en la comunidad científica son los críticos en las implicaciones ciencia-creencias, donde se ventila nada menos que la posibilidad de hallar una expresión de la fe válida para los periféricos, los que quedan fuera de los círculos satisfechos con su expresión en formas culturales tradicionales. Se ventila si las creencias dejarán de parecerle a la comunidad científica una «pauta tradicionalmente adquirida y transmitida» y serán un hecho vivo y significante.

De hecho la teología ha sentido la necesidad de abrirse al mundo moderno cuando creyentes más lúcidos han experimentado su desconexión con la realidad circundante. El sentido religioso que intentaban dar a esa realidad resultaba incomprensible, incompatible o irrelevante, porque se había elaborado desde otra realidad. Hay que reconocer que esta reacción no siempre brota en el momento histórico crítico, sino con retraso, debido a la falta de comunicación entre la teología y la ciencia; el desfase puede tener sus aparentes justificaciones, pero las consecuencias son serias. Y hay que reconocer algo más. A menudo esa primera experiencia de individuos o grupos pioneros queda frenada o incluso esterilizada por una reacción de la comunidad creyente, que yo llamaría de adaptación epidérmica, más grave si cabe que la misma actitud inicial de rechazo que al fin suele superarse. La comunidad creyente busca aproximarse a la realidad histórica; proclama una y otra vez su reconocimiento de la autonomía del saber humanos cuyos nuevos frutos dice acoger como don de Dios; se crean comisiones de especialistas y Academias científicas que asesoren, al mismo tiempo que se promueve la enseñanza de los nuevos saberes en instituciones confesionales, etcétera. Pero la actitud es siempre defensiva y cautelosa, a veces claramente reticente. Sobre todo, no se abandona ni modifica sustancialmente el convencimiento de que las creencias, con algunos retoques (a menudo sólo de formulación) pueden ser trasplantadas a la nueva cultura para responder a sus retos y satisfacer sus demandas y aspiraciones. Uno percibe, con desasosiego, el forcejeo y la manipulación que conducen a un resultado final de ajuste a todas luces insuficiente. De hecho no se ha asumido con decisión la nueva realidad, ni se ha afrontado con claridad y con esperanza de que sea mediadora en la manifestación de lo divino. Cierto que hoy nadie considera correcto hablar de evangelización o cristianización de la ciencia moderna. Pero me parece que resultaría aleccionador un estudio comparado de las confrontaciones y las tácticas de aproximación, verbal y real, del cristianismo ante culturas no occidentales y ante el desarrollo científico o ante la modernidad en general. Pienso que en el fondo coinciden ambas historias. Lo cual hace pensar que no dependen de cuáles son las novedades específicas que cada cultura representa, sino de alguna característica de la propia comunidad creyente; característica que le hace repetirse ante cualquier cambio o novedad en la realidad sociocultural.

No ignoro el riesgo de aceptar el conocimiento humano como si ya fuese definitivo. Tal ingenuidad sería una lectura no científica de la ciencia. Dice Weizsacker, gran científico y gran creyente, que quizás en una determinada situación histórica, un cierto grado de esa ingenuidad fue el paso exagerado pero útil para lograr romper el cerco de la autoafirmación injustificable pero condicionada por el miedo secular. Sin embargo, los creyentes o teólogos que cayeran en ese riesgo tampoco resolverían el problema que nos ocupa: esta «apertura en falso» hacia la ciencia no aportaría a las creencias ni credibilidad y relevancia en el mundo científico ni tampoco enriquecimiento interno.

En segundo lugar, las ciencias han aportado a la modernidad nuevas posibilidades de saber; es decir, aparte sus conocimientos-contenido, han enriquecido la perspectiva del conocimiento, el análisis de la racionalidad, la metodología, la epistemología. La elaboración y esclarecimiento de la fe, en lo que tienen de conocimiento racional, no pueden hacerse ya desde enfoques que resultan simples y muy por debajo de las posibilidades de saber actuales. No estoy propugnando que la teología haya de convertirse en una ciencia equiparable en todo a las demás; tanto menos cuanto más clara es cada día la conciencia de que la racionalidad es plural por necesidad. No entro en el status científico de la teología ni en su posición respecto a los demás saberes, que compete a los teólogos. Sólo subrayo su inevitable conexión y su necesidad de evolucionar con el resto de los saberes, porque ya no me parece lícito escudarse en que la teología «es diferente» sin más. Tampoco me considero capaz de hacer mayores precisiones (que presiento laboriosas) a la conclusión que me parece obvia: hay que re-pensar, desde el moderno saber sobre el conocimiento, las creencias y la teología, las experiencias y las formulaciones religiosas, antiguas y actuales. Me gustaría que los teólogos al realizar esta tarea aceptaran la sugerencia del científico que echa en falta una permeabilidad mayor de la teología a la influencia positiva de otras ciencias. Como prolongación de esta línea entiendo la sugerencia de J.-P. Acordagoicoechea: «La mejor y más adecuada comprensión de la actividad científica que ha aportado la incorporación de la historia a la teoría de la ciencia, sugiere a la teología que preste mayor atención a su historia y a su desarrollo», una historia que «se centre y trate de ver y sistematizar las implicaciones que para el concepto de teología puede aportar el análisis histórico del proceso de la teología»; es decir, sugiere la «incorporación de análisis históricos de corte kuhniano en teología».

Paso a indicar algunas vías para un encuentro ciencias-creencias que supere el mero concordismo y la coexistencia indiferente, y produzca un enriquecimiento mutuo aunque sea a través de la dialéctica.

Lo primero deseable es llegar a una auténtica y continuada intercomunicación entre saberes humanos y teología. Todavía no se puede ser demasiado optimista sobre esta posibilidad; pero sí que hay algunos motivos fundados para la esperanza. La actual teología ha recogido los frutos de largos años de intercomunicación con las ciencias históricas. Aunque el proceso fue lento y doloroso, la experiencia ha sido tan fecunda que puede estimular nuevas iniciativas respecto a las ciencias empírico-positivas, aun sabiendo los problemas de todo orden que esperan. Por otra parte se ha llegado a un grado suficiente de claridad epistemológica sobre las competencias de teología y ciencias positivas, con el resultado de mutuo respeto y conciencia más humilde en teólogos y en científicos. Finalmente se han iniciado y se multiplican cada día los diálogos entre especialistas de ambos campos, motivados por diversas situaciones personales o del entorno. Cierto que estos diálogos están sembrados de escollos en su dinámica grupal, y que sus logros no pueden todavía medirse; pero no hay duda que se está produciendo un notable cambio de actitudes y de clima en favor del diálogo. Dentro de esa intercomunicación en el respeto y la humildad, ha de producirse la influencia mutua de tipo crítico y depurador que nos enriquezca a todos. La historia pasada demuestra que el progreso de la humanidad en comprenderse a sí misma ocurre por encuentros entre diversos conocimientos y experiencias individuales y colectivas, y que tales encuentros empiezan siempre por ser dialécticos. Por desgracia

también han sido más a menudo violentos y agónicos que de colaboración. Aquí podría estar la novedad que transformaría a la humanidad. ¿Podría darse esta novedad en las relaciones futuras entre ciencia y creencias?

Voy a señalar sólo dos indicadores clave de si la intercomunicación ejerce esa influencia benéfica en la teología. Uno, si la teología considera la verdad religiosa como poseída o en adquisición; otro, el sentido crítico y de libertad que nace de esa actitud ante la verdad. Los indicadores pueden aplicarse a casos concretos, pero es más relevante considerar si las actitudes habituales se ajustan a ellos.

Pienso que, sin confundir nunca provisionalidad con arbitrariedad, necesitamos insistir en la creciente capacidad humana para innovar y repensar creativamente la limitada verdad que se nos alcanza en cada momento. Y esto es cierto también para la verdad revelada, ya que nada es revelado sino dentro y a la medida de las posibilidades de saber del destinatario de lo revelado. Toda la diferencia está en creer que la verdad está ya en lo que comprendemos y formulamos o bien creer que está todavía detrás, o en el fondo, de eso que comprendemos y formulamos. En este segundo caso, todo nuevo conocimiento comienza por la capacidad de cuestionarse lo hasta ahora válido, para llegar a la destrucción necesaria de ilusiones y luego esforzarse crítica y activamente por desentrañar un poco más la verdad que estaba ciertamente detrás del conocimiento ya adquirido. Ahora bien, esta diferente actitud tiene una raíz más profunda, señalada por Fromm; es la idea misma, dinámica o estática, que se tiene del conocer humano. En la que él llama «actitud de ser», el conocimiento sólo es la actividad penetrante del conocimiento que nunca se convierte en invitación a permanecer quieto para encontrar la certidumbre; esto último es lo propio de la «actitud de tener» que incita a no buscar para no tener que cambiar o perder lo poseído. El hombre moderno tiene una visión dinámica de toda vivencia humana, más importante que las formulaciones provisionales que ese dinamismo va generando.

Quiero decir unas palabras acerca del sentido crítico y la libertad intelectual, por ser cuestión particularmente sensible para la comunidad científica. Sólo será una sugerencia, para escuchar luego a los teólogos. Entiendo que el quehacer teológico colectivo eclesial debe ser fiel por igual a la experiencia religiosa nacida al vivir la actual realidad humana y a la experiencia religiosa transmitida y conservada en la Iglesia; aunque esta segunda fidelidad tiene un peso específico mayor y decisivo, porque en ella vive la experiencia única de la revelación definitiva de Dios en Jesús. También es claro que en esta segunda fidelidad juega un papel irrenunciable la fe colectiva eclesial, y que ésta culmina en el magisterio eclesiástico.

Pero resulta difícil para el hombre moderno, en particular el científico, aunque sea creyente, ver con claridad los roles respectivos y mutuas relaciones de teólogos, comunidad y magisterio. O si se prefiere, más en general, de quienes (comunidades o individuos) hacen teología desde la realidad histórica actual y de quienes por razones obvias, inevitables y no siempre criticables, no viven inmersos en las variadas y cambiantes realidades humanas. La cuestión me parece decisiva para las relaciones entre ciencia y creencias, y para todo el proceso general de inculturación de la fe. Ahora bien, a juzgar por las opiniones de no pocos teólogos, la función del magisterio ordinario presenta muchos aspectos necesitados todavía de esclarecimiento teológico. Por su parte el científico moderno, que valora el importante papel de la comunidad científica e incluso de la sociedad en la evolución de las ideas, puede entender el peso específico atribuido a la comunidad eclesial, como depositaria e intérprete de la experiencia religiosa acumulada en el pasado. Pero si ha de llegar a comprender, como peculiar de la dinámica colectiva de las creencias-teología, que ese peso específico se condensa en instancias personales, urge clarificar lo mejor posible la legitimidad y el ámbito de tal peculiaridad. Sólo así será inteligible cómo «todo teólogo católico posee una legítima libertad científica; pero ésta no puede traspasar las fronteras que le pone la naturaleza misma de la ciencia teológica» (Declaración del Obispado de Rottenburg sobre H. Küng).

Creo que en estos momentos hay suficiente conciencia colectiva, dentro y fuera de la comunidad creyente, de las consecuencias graves producidas por exageraciones en la amplitud o el valor del magisterio. También hay conciencia de que tales consecuencias no se remedian con un tardío reconocimiento que no vaya acompañado de sincera revisión de la actitud básica cara al presente y al futuro.

#### LA CIENCIA POSITIVA

Para iniciar nuestra reflexión desde la ciencia necesitamos asombrarnos de algo a lo que estamos demasiado acostumbrados: que lo científico, el fenómeno ciencia, siendo sólo una parcela muy limitada de las posibilidades y de la acción humana, ha llegado a ser el determinante singular más profundo de nuestra época.

Es indiscutible que la ciencia positiva ha tenido su época de pretensión totalizadora y, luego de totalitarismo, en la vida humana; aunque últimamente haya surgido la denuncia desde diversas instancias críticas. La vida social e individual está empapada de criterios y objetivos, y hasta de métodos, derivados de la ciencia y extrapolados a campos ajenos a sus posibilidades de validez. Se ha llegado a esperar el progreso social humano del progreso científico-técnico, o incluso a identificarlos. Aquí sólo voy a mencionar uno de los muchos ejemplos de esta invasión de campos por la ciencia. El «poder hacer» y la eficacia son criterios predominantes en la ciencia y han pasado a serlo en la vida toda. Más aún, la consecución y ejercicio del dominio sobre la naturaleza ha pasado a ser la meta suprema del hombre, como si el disfrute de ese dominio condujera a la felicidad (aparentemente más digna y humana que el disfrute del placer). La consecuencia es que la satisfacción y el ejercicio de ese dominio son un legítimo derecho, que a su vez lleva a la formulación final, de carácter ético y que no tiene fundamento serio en la propia ciencia, pero que se propugna en nombre de la ciencia: Es lícito hacer todo aquello que técnicamente podemos hacer.

Muchas causas han contribuido a esa pretensión totalizante. Quizá la más decisiva ha sido el innegable éxito de las ciencias positivas en satisfacer la legítima aspiración a conocer y dominar la naturaleza, a mejorar las condiciones de vida, a adquirir seguridad frente a las fuerzas ignotas y a salvarse por sí mismo. El éxito provocó la aceptación social y más tarde, como siempre a impulsos de la tendencia idolátrica simplificante del hombre, la sublimación de la ciencia como fuente de esperanza definitiva, ilimitada, y como árbitro de toda decisión sobre el futuro de la humanidad. Para muchos no científicos la ciencia es *el* conocimiento y es *el* futuro que dan al hombre su plena dimensión, liberándole del miedo y de la inseguridad radical tan propia del hombre.

Como segunda causa principal puede señalarse el propio método científico. Tiene tales características y ha progresado hasta tal nivel de perfeccionamiento, racionalidad y eficacia, que empuja fácilmente a imaginar que es el único camino de búsqueda seria y fiable de conocimientos y que además es perfectible hasta donde sea necesario para ir resolviendo las nuevas preguntas nacidas de cada avance científico. Mencionemos también su objetividad que, sin ser absoluta como pudo pretenderse, sí es al menos afectada por el sujeto; su universalidad, sus rigurosas exigencias metodológicas, su verificabilidad por referencia constante a la experiencia de la realidad, su sentido crítico ante los argumentos de autoridad, etc.

Cierto que tanto el éxito como el método científico han empezado a sufrir una seria crítica, desde dentro y fuera de la comunidad científica, que necesariamente rebajará las pretensiones de la ciencia. Pero tal crítica ha surgido como reacción, precisamente, a la actitud de autoconfianza desorbitada, que ya no es científica sino valoral, como una fe en la ciencia, producto de las mencionadas causas. Actitud que es todavía frecuente entre científicos y más entre sus admiradores y beneficiarios. Hay que reconocer que tal actitud había llegado a ser tan general que sólo la aparición de secuelas desastrosas consiguió que se iniciase (no hemos pasado de ahí) el giro de retorno. No hay que olvidar esto al reflexionar sobre una aproximación dialéctica de ciencia y creencias; el mundo científico todavía necesita de la denuncia crítica que las creencias pueden hacerle de modo constructivo si logran credibilidad mediante posturas antes señaladas.

Además de las dos causas ya mencionadas, hay otros elementos subjetivos que refuerzan esa actitud autosuficiente de la comunidad científica. En primer lugar, la satisfacción emocional y lúdica que embarga al investigador cuando el éxito corona su búsqueda. Incluso se habla de éxtasis o experiencia no-religiosa de lo sagrado (sin referencia ninguna supramundana) en la creatividad y en el descubrimiento. A ello se añade la satisfacción del anhelo inconsciente y la necesidad de afirmación personal, como individuo y como hombre. Porque en la ciencia, conocimiento y poder son originados en el hombre mismo. Y esto responde también a la tendencia de apropiación o aspiración «propietaria» tan arraigada en el hombre.

Una vez instalado en esa confianza y en esa realización personal, el científico se resiste a abandonarlas. Se resiste a abandonar el método que ha merecido su confianza y sigue mostrándose válido (no siempre, pero sí suficientemente) y en el que además se encuentra a gusto en terreno conocido y familiar. De ahí a no reconocer otra vía o fuente de conocimiento no hay más que un paso. Nótese que ante la evidencia de las limitaciones del método científico, cabe una aceptación de límites puramente cuantitativos, que rebaja las pretensiones, pero no implica necesariamente aceptar otras fuentes de conocimiento (aceptación de límites cualitativos); el método, aun limitado, sigue siendo el único realmente fiable. La resistencia a aceptar o ensayar otras vías de conocimiento aumenta cuando éstas comportan dos aspectos especialmente sensibles. Primero, un conocimiento en que predomina lo transmitido y recibido y cuyo desarrollo e interpretación está sometido a una autoridad personal que se presenta como árbitro de la verdad. El segundo deriva de que la misma objetividad del método científico acostumbra a un cierto despegue de la persona respecto a la realidad conocida; lo cual, al mismo tiempo que avala el conocimiento, parece permitir el no comprometer otros niveles de la personalidad del investigador. También esto puede acrecentar la resistencia del científico a pensar y vivir con la misma profundidad que su ciencia otros planteamientos, como las creencias, en que la persona total se ve involucrada en el proceso mismo de conocer por experiencia personal.

También el tipo de realización personal que encuentra en la ciencia puede condicionar la actitud del científico ante las creencias. El desarrollo descompensado que alimenta el «yo ampliado» (en este caso, yo y mi conocimiento, mi dominio y poder sobre la naturaleza, etc.) es lo más opuesto al carácter de recepción que preside la actitud creyente. No hay duda que las creencias pueden degenerar en una actitud apropiativa, por la misma tendencia humana a la seguridad. Pero en ellas hay siempre un elemento contrario al «poder y tener»: es un conocimiento en principio recibido y no producido, es una revelación gratuita que sólo se puede aceptar o rechazar, nunca planificar o apropiarse. Por eso la creencia genuina nunca satisfará la «estructura propietaria» y autoexultante que el científico valora tanto y que ha configurado su personalidad.

La situación creada por todos estos hechos en la comunidad científica se puede resumir como un horizonte cerrado en sí mismo y falsamente autosuficiente. Nos parece que un diálogo entre científicos y teólogos, como el que propuse antes, sería capaz de abrir ese horizonte, porque pondría al descubierto las limitaciones cualitativas de esa postura, que sin duda representa un empobrecimiento de la personalidad y a la larga la deshumanización de la ciencia y del hombre.

Pero escuchemos a Laurent Schwartz, prestigioso matemático ateo, en su Conferencia inaugural de una Semana de Intelectuales Católicos (París, 1965): «En la vida del creyente hay una dicotomía: en su trabajo es un hombre increyente, y se vuelve creyente en su vida privada; mientras que el no creyente no tiene más que una sola vida, su actitud ante la ciencia es la misma que en el resto de su vida». Es un testimonio sincero de una postura nada rara entre científicos.

Podemos discutir y hasta rechazar la imagen que da el científico creyente. Pero me temo que no le habrán faltado datos suficientes para formársela con fundamento. Al menos en tantos casos en que es evidente una desigual madurez y personalidad en el modo de vivir su ciencia y sus creencias.

Ahora prefiero preguntarme si esa unidad de actitud que atribuye al científico no creyente resiste un examen crítico y científico. Pienso que éste es el primer paso para salir del horizonte cerrado de identificación con lo científico. ¿Cómo pueden plantearse y resolverse con mentalidad y método científico muchos otros problemas vitales, relaciones interpersonales, valores humanos, sentido de la vida, etc.? ¿Es el científico en esas cuestiones un hombre vulgar, irreflexivo, nada personal ni intelectual, que las vive de modo espontáneo o por aceptación de pautas sociales? Puede que ello le sea suficiente; porque también la adhesión a esas pautas, sin exigirles prueba razonable, produce certidumbre y alivia la tarea de pensar por sí mismo en campos poco familiares donde uno no se siente seguro. Pero esto en modo alguno permite afirmar que ante ellos su actitud es la misma que en su vida científica.

Hay que decir más bien que todo científico, creyente o increyente, es acientífico en muchas cuestiones esenciales. Les diferencia el modo de abordarlas y resolverlas, pero ninguno lo hace como científico si se las plantea en profundidad; simplemente porque esas realidades escapan al método científico. No admiten demostración puramente racional ni son verificables por otros; a menudo sólo se fundan en mi experiencia subjetiva de unos hechos que yo solo puedo registrar. En otros casos se trata de poseer la fe como rasgo de la personalidad (Fromm). Más adelante me referiré al propio fenómeno científico como imposible de explicar totalmente cuando se pretende prescindir de elementos no científicos.

Quizás el tipo descrito por Schwartz cree vivir en unidad interior porque su vivencia de otras realidades humanas no interfiere con su vida de científico; lógico, si son vivencias dictadas por lo que recibe de su entorno habitual que es el científico de horizonte cerrado. Pero, ¿no hay aquí también una dicotomía? Es la dicotomía típica de tantos científicos que califican su quehacer científico como éticamente indiferente o neutro y por ello no se consideran responsables en absoluto de las consecuencias sociales del desarrollo científico y técnico. La vida real por un lado y la ciencia por otro, encerrada en su horizonte.

Es esperanzador que cada día son más los científicos creyentes y no creyentes que han superado esta dicotomía aunque haya sido al precio de perder la tranquilidad de su torre de marfil. El hecho merece considerarlo aquí por cuanto significa un reconocimiento de la realidad no reducible a lo científico.

Hay dos hechos cruciales en la historia moderna de la ciencia como fenómeno humano: primero, las consecuencias desastrosas, imposibles ya de ocultar, de un cientismo y tecnicismo sin referencias humanas estables. Segundo, la institucionalización y socialización de la ciencia como tarea colectiva de los científicos todos pero con los centros de decisión fuera del alcance de la mayoría de los científicos. Las respuestas a estos hechos (que he analizado en otro lugar) se han producido tanto en la comunidad científica como en la sociedad. Y tengo que decir que el papel jugado por las creencias en este movimiento revisionista y crítico de la

ciencia no ha sido el que les correspondía ni siquiera como instancia social de crítica y cambio.

En la comunidad científica han renacido la sensibilidad para el sentido humano de la ciencia y la responsabilidad respecto a sus consecuencias. Ha comenzado a cuestionarse el propio quehacer científico, sus motivaciones, su ética social, en definitiva su carácter humano. El ejemplo más reciente es lo que podríamos llamar «proceso a la investigación con ADN (ácido desoxirribonucleico) recombinante», iniciado por los propios investigadores pioneros conscientes de las repercusiones extracientíficas de la formidable técnica que acababan de descubrir.

En la sociedad ha comenzado a debilitarse la fe en la ciencia, e incluso ha nacido la desconfianza y la duda sobre su bondad antes indiscutible. Empiezan a pedirse responsabilidades a la ciencia y a los científicos y se les exigen garantías de que sus investigaciones no implicarán riesgos para la humanidad. En una palabra, está apareciendo la noción de control social de la ciencia. En otro lugar he comentado las posibilidades de que ese conveniente control social sea ejercido por diversas instituciones que realmente representen al cuerpo social en sus varios niveles (desde los Movimientos Ciudadanos hasta Comisiones internacionales e interdisciplinares). De hecho los primeros intentos ya han tomado cuerpo.

Estos cambios sociológicos son básicamente producto del estupor ante unas imprevistas consecuencias de la ciencia y del consiguiente miedo ante futuras consecuencias imprevisibles. Aun así, sean bienvenidos. Ahora es preciso que sirvan de estímulo para un análisis más a fondo de posibles vías de salida del horizonte científico cerrado. Es ya un dato adquirido que el discurso científico en sí mismo, sobre todo por su metodología, es un proceso cerrado e internamente coherente, que no admite ni necesita ningún tipo de trascendencia extracientífica y menos extramundana. Lo urgente hoy es poner de relieve que tal discurso científico es sólo parte del fenómeno humano que llamamos ciencia. Al considerar ahora la ciencia como fenómeno humano no estoy incluyendo (aunque podría hacerse) las consecuencias que los productos de la ciencia acarreen a la humanidad. Me refiero sólo al proceso mismo de hacer ciencia, en forma individual o colectiva. Se incluiría también en ese fenómeno la historia del proceso creador de ciencia en cuanto que nos es imprescindible para comprender bien en qué consiste ese proceso. Las interpretaciones de la ciencia («teoría de la ciencia»), en otro tiempo restringidas a ese núcleo cerrado y autodefinido por su carácter operativo, han cambiado sustancialmente cuando la visión histórica ha demostrado que la génesis y la evolución de los saberes científicos no depende sólo de ese discurso científico (que además tampoco es idéntico a sí mismo en cualquier época).

Pues bien, la ciencia como fenómeno humano no es autónoma, aunque es autónomo el discurso científico. Cuando al hacer ciencia se emplea el discurso científico éste está siempre referido a algo no contenido en el propio discurso; está referido al lugar desde dónde habla, y del cual no habla, el propio discurso. Ese lugar es la situación socio-cultural de la comunidad científica o del científico particular; situación que impulsa y posibilita el quehacer científico, pero al mismo tiempo lo condiciona con toda una serie de presupuestos, la mayor parte de las veces no explícitos para el científico.

Un análisis directo, el más profundo que conozco, de esta cuestión ha sido elaborado por G. Thill basándose en las experiencias de un equipo de investigadores en física nuclear, durante la realización de un proyecto concreto de investigación. Su material de reflexión es un diario minucioso donde fue reflejándose todo el proceso de gestación y ejecución del proyecto, es decir la praxis real y completa de la investigación. En este documento predomina lo estrictamente científico, que responde a lo que Thill llama «razón racional», y es lo ajustado a normas, criterios y métodos, coherente y riguroso, con unos objetivos operacionales cuyo logro pone a prueba la eficacia y la verdad del discurso cientí-

fico. Pero en él aparecen también abundantes elementos no reducibles a esa racionalidad empírico-formal de la ciencia. El equipo investigador toma decisiones que no se justifican ni motivan como derivadas de esa razón racional, sino de la que Thill llama «razón razonable». Se trata de elecciones determinadas o influidas por la personalidad de los científicos y el contexto cultural. social, económico o ideológico en que se mueven. Tales decisiones están cargadas de responsabilidad extracientífica y son precisamente las que justifican ante el equipo investigador la puesta en marcha del proceso específicamente científico aplicándolo a un tema u otro, con unos objetivos finales u otros: «La justificación de las normas de la praxis no es extraña a la racionalidad, aunque no se asemeja a la racionalidad científica: junto a esta racionalidad empírico-formal, hay sitio para una racionalidad de tipo reflexivo, encargada de controlar lúcidamente las orientaciones normativas de la acción».

u

n

h

r

d

te

1

iı

C

d

10

c

b

la

A partir de esta distinción Thill encuentra en la praxis científica nuevas coherencias (aparte las estrictamente científicas) y nuevas perspectivas de la actividad científica, que le llevan a hablar de «buscar y hacer la verdad» en la ciencia con un significado más profundo, pues ha de incluir también todas las relaciones de los nuevos conocimientos con el entorno humano, presente y futuro. Este hacer la verdad plena da a la praxis científica su sentido real y todas sus dimensiones. Sigue siendo el poder que en definitiva es la ciencia, incluso hoy «el ejercicio constante y organizado de un poder», pero es al mismo tiempo un acontecimiento cargado de valores humanos donde se expresa si es el poder de un grupo, una ideología o un país, al servicio de algunos o de todos los hombres.

Así es como los investigadores pueden llegar a descubrir que, entreverado y oculto en lo rutinario y metódico de su tarea científica, hay siempre un sentido, puerta abierta a la realidad extracientífica, en el cual quizá nunca habían reparado antes. Más aún, sólo los propios científicos pueden desvelar y valorar adecuadamente ese sentido, pues son los únicos que ven la ciencia desde la ciencia, con tal que este mismo hecho no les haga perder su más radical enraizamiento en lo humano. El hecho es que el sentido de la ciencia no está inscrito ni sólo en el proceso científico ni sólo más allá o fuera de este proceso. Por esto, si antes he hablado de un control social de la ciencia, si he considerado positiva y necesaria la instancia crítica y de denuncia desde fuera de la comunidad científica, hay que añadir ahora que los científicos tienen también su papel singular e irrenunciable en la re-orientación de la ciencia moderna: es necesario que sean ellos los que se sitúen allí donde toda opción científica está llena de presupuestos y consecuencias, y por tanto de responsabilidades, hoy a menudo silenciadas u ocultadas.

Thill introduce la expresión, al principio chocante, de «fiesta científica» como categoría nueva para describir la praxis científica. La fiesta científica es una ruptura instauradora y liberadora que, rebasando la pura racionalidad científica, muestra que la ciencia es también y sobre todo operación y actividad profundamente humana. «Para nosotros existe verdaderamente la alegría de la comunidad científica, pero no es sólo la alegría de conocer; es más bien la alegría del trabajo, la alegría de la aventura científica caracterizada por el enraizamiento y la promesa. Sin lo cual, es decir por la sola racionalidad, esa comunidad se vería siempre reenviada indefinidamente hacia adelante, hacia un *en-otra-parte* cada vez más lejano que indicaría la vanidad de la investigación científica y la insuficiencia de su objeto».

G. Thill nos dice que su reflexión, no específicamente cristiana aunque originada en su condición de científico creyente, ha sido acogida como válida por otros colegas, creyentes y no creyentes. Él, como creyente, da un paso más: para él esa razón razonable, ese hacer la verdad plena en la praxis científica, esa fiesta científica a la que se abre su experiencia cotidiana, es el lugar estratégico donde se articula su creencia. Pero está claro que no es la experiencia religiosa la única fuente de sentido posible

para la realidad humana de la ciencia. Cuando el creyente científico se encuentra en ese lugar estratégico, debe cuestionarse si las opciones que presiden su praxis y la de su comunidad científica son compatibles con el mensaje cristiano. Es decir, se le impone una reflexión sobre la calidad del sentido que orienta el fenómeno humano de la ciencia. Y por consiguiente ése es también el lugar estratégico donde cabe una función crítica de las creencias respecto a la ciencia. La crítica y la denuncia es necesaria, pero no tiene por qué ser condenatoria; debe aportar más bien estímulos para que la ciencia encuentre su sentido dignificador y liberador del hombre.

#### CONCLUSIÓN

Puede haber llamado la atención de alguno el que no haya hecho ninguna mención de los problemas del lenguaje, a pesar de que cualquier participante en una reunión interdisciplinar de teólogos y científicos, constata la disparidad de lenguajes, esquemas mentales y categorías, de racionalidad en definitiva (si damos al lenguaje su verdadero sentido). No he aludido, porque opino que no son sino consecuencia inevitable de que la ciencia y las creencias son radicalmente distintas en actitud personal, en estratos de la personalidad donde se enraizan, en tipos de conocimiento o percepción de la realidad. Los lenguajes seguirán siendo insalvablemente diferentes, pero no por ello es imposible el encuentro si se busca en la convergencia y no en la mezcla de realidades diferentes. Creo haber dejado claro que tal encuentro sólo lo veo posible potenciando la apertura de ambas al exterior, nunca por introducción de elementos de una de ellas en la otra. La ciencia se abre a lo valoral en sus presupuestos y en sus consecuencias; las creencias, en su origen y en sus aspiraciones se abren a toda realidad humana.

Estoy de acuerdo con C. F. von Weizsaecker (1979): «En todo caso no es ni una deshonra ni una amenaza el hecho de que los problemas intelectuales entre la verdad religiosa y el conocimiento moderno no se hayan solucionado». ¿No será siempre inevitable cierta dialéctica por estar inscrita en la naturaleza misma de las cosas, en la naturaleza del hombre multidimensional en definitiva? ¿No tiene además esa dialéctica beneficiosas lecciones? La lección fundamental, y todavía mal aprendida por el hombre, me parece ser que la realidad (a cualquier nivel que se la examine) parece subsistir por equilibrios múltiples entre fuerzas de hecho complementarias, pero que parecen antagónicas en nuestras fragmentarias interpretaciones, fuera del equilibrio, porque las exageramos o las elevamos a exclusivas. La realidad parece ser dotada de un radical antisimplismo con el que chocamos de con-

tinuo, que refleja en la nunca definitiva resolución humana de los problemas (intelectuales o de otro tipo).

Dentro de esta dialéctica podemos señalar algunas funciones que pueden realizar la ciencia y las creencias como prestaciones mutuas en determinados momentos de interacción en el tiempo o en el proceso social. Funciones que quizá sólo pueden ir cumpliéndose cada vez mejor después de haberlas aprendido a través de oscilaciones históricas de rechazo, antagonismo, concordismo y coexistencia recelosa o irénica.

Ante todo una función negativa de refrenar las tendencias invasoras de autonomías ajenas y las aspiraciones a tutelar o, en el caso peor, suplantar o desechar como innecesaria a la otra. También una función crítica desde el exterior de los supuestos, de las adherencias y secuelas históricas, de lo seudo-religioso (en la ciencia) y de los seudocientífico (en las creencias), de los mesianismos y de los dogmatismos. Finalmente, una función coadyuvadora en que cada una ofrezca a la otra una visión más rica de la realidad y por otro lado le sirva como acicate y educación para la creatividad y la búsqueda específica de cada una. De este modo ninguna puede considerarse suficiente, sino más bien necesitadas la una de la otra para mejor realizar su específica contribución a la común tarea de promover la verdadera dignidad del hombre.

Si estas reflexiones dejan a alguno la impresión de que las creencias-teología deben ir tras la ciencia, y no viceversa, puede que esté en lo cierto. Desde luego no significa desdoro ni desigualdad en dignidad; entenderlo así quizás reflejase restos de una epistemología centrada en «el árbol de todas las ciencias». La perspectiva es bien diferente: la teología aspira a iluminar e interpretar toda realidad conocida por el hombre y toda actividad humana, lo cual le obliga a caminar al lado de la ciencia y a estar pendiente de su evolución. Mientras que la ciencia positiva no puede ni debe tratar de interpretar las creencias-teología, sólo acoger su iluminación.

#### BIBLIOGRAFÍA

DESROCHE, H., 1972: L'homme et ses religions. (Ed. du Cerf, Paris). GARCÍA DONCEL, M., 1978: Perspectivas religiosas del científico cristiano, en A. DOU (edit.), Ciencia y Anticiencia (Ed. Mensajero, Bilbao).

PINTOS, J. L. y TORNOS, A., 1977: Tiempo de buscar. Ensayos y proyectos para una teología crítica. (Ed. Sígueme, Salamanca).

Rubio, J., 1978: El quehacer científico y su contexto, en A. DOU (edit.), Ciencia y Anticiencia (Ed. Mensajero, Bilbao).

THILL, G., 1973: La fête scientifique. (Ed. Aubier-Montaigne, Paris).
WEIZSAECKER, C. F. von, 1979: Kirchenlehre und Weltverständnis. Resumido en Selecciones de Teología (1980) 19: 63-7.

### Aspectos ético-morales



### MGENIERÍA GENÉTICA: POSIBILIDADES TÉCNICAS Y PROBLEMAS ÉTICOS

#### Eduardo López Azpitarte

Profesor de Teología Moral. Facultad de Teología de Granada

El progreso técnico abre hoy un horizonte de esperanzas gigantescas, en el campo de la ingeniería genética, que repercutirá sin duda sobre el bien de la humanidad. Pero, al mismo tiempo, estas posibilidades dejan en manos del hombre poderes insospechados, que despiertan una serie de temores. El artículo ofrece un breve panorama sobre la importancia de estos trabajos y algunos criterios éticos fundamentales para su valoración moral.

#### DELIMITACIÓN DEL CONCEPTO

La técnica ha hecho posible los avances espectaculares que se han ido dando a lo largo de la historia. Desde los tiempos más primitivos, el hombre se ha valido de su inteligencia para poner a su servicio las fuerzas ocultas de la naturaleza, violentando de alguna manera los procesos naturales para conseguir otros nuevos objetivos1. Las grandes revoluciones técnicas han marcado los momentos fundamentales del progreso y no cabe duda de que estos últimos años se caracterizan significativamente por los nuevos descubrimientos en el mundo de la biología molecular y de la bioquímica. Hemos comenzado la era de la ingeniería genética.

Aunque el término se utilizaba, en ocasiones, con un sentido amplio, incluyendo los nuevos métodos de fecundación, el diagnóstico prenatal, el análisis genético, etc., aquí lo entendemos de forma más exacta como el conjunto de técnicas capaces de intervenir directamente sobre el material genético y sobre las estructuras y mecanismos moleculares responsables de transmitir los caracteres hereditarios. Tampoco parece oportuno designarlo como manipulación genética por el carácter peyorativo e ilícito que de ordinario reviste cualquier tipo de manipulación. Quisiera exponer con brevedad el gigantesco horizonte que se abre de cara al futuro y los criterios básicos para una valoración ética. Para ello, recordaré simplemente algunas nociones generales de Biología<sup>2</sup>.

#### ESTRUCTURA DE LAS CÉLULAS

Todos sabemos que la célula es la unidad estructural mínima con capacidad para vivir de forma autónoma, aunque tenga en cuenta las exigencias del organismo en el que se encuentra para controlar su desarrollo, especialización o reproducción de forma integrada. El cáncer no es sino una célula que, por mecanismos todavía desconocidos, rompe la armonía del conjunto.

En los organismos pluricelulares —en contraposición a los que constan de una sola célula, como bacterias, protozoos, algaslas diversas funciones son prestadas por diferentes grupos de células que forman los correspondientes tejidos3.

Todas tienen una estructura gelatinosa, delimitada por una membrana periférica, que separa a unas de otras y regula los intercambios externos e internos de la misma, y otra interna, en las células más evolucionadas, que rodean su núcleo. El citoplasma es la substancia celular que realiza las funciones necesarias para la vida. Así, los mitocondrios transfieren la energía química, contenida en los alimentos, a otra molécula de reserva que permite diversas actividades celulares 4. Los ribosomas, donde se realiza la síntesis de moléculas proteínicas. Y los lisosomas, que destruyen a los huéspedes indeseados.

#### LA FUNCIÓN DE LAS PROTEÍNAS: EL METABOLISMO DEL SER VIVIENTE

Las proteínas son uno de los elementos más importantes de la célula por los múltiples servicios que presta para su buen funcionamiento. Son macromoléculas constituidas por un número grande de aminoácidos unidos químicamente. Como en los organismos vivientes sólo se utilizan 20, cada proteína está compuesta por un número diverso de aminoácidos y con una estructura determinada en la sucesión de los mismos, que la capacita para el cumplimiento de una tarea específica y concreta5.

Todo organismo vivo está en un estado constante de renovación, pues gasta y utiliza sus componentes y los vuelve a reemplazar por otros. El conjunto de estas reacciones de síntesis (anabolismo) y de degradación (catabolismo) constituye el metabolismo del ser viviente. Para que la célula funcione, por tanto, no sólo necesita de estas proteínas especializadas, sino también la capacidad de reproducirlas para ir reemplazando a las que sean destruidas. Esto requiere, como es lógico, la existencia de un mecanismo capaz de unir los 20 aminoácidos posibles según un orden y encadenamiento rigurosamente determinados.

Aunque se conocía desde la antigüedad el fenómeno de la herencia6, como se prueba por los cultivos artificiales empleados en las plantas y animales<sup>7</sup>, fue Mendel, en el siglo pasado, quien

demostró cómo la transmisión de los caracteres hereditarios era regulada por un factor residente en la célula 8. A este factor mendeliano se le designó con el nombre de gen. La genética clásica se centró, desde entonces, en estudiar todos estos mecanismos relacionados con la herencia para ver dónde se localizaba y cuál era su propiedad, estructura y función. Pero es a partir de 1953, en que Watson y Crick proponen el célebre modelo estructural y funcional del ADN, cuando comienza el desarrollo de la genética molecular 9.

#### LOS GENES: PRIMEROS INTENTOS DE LA INGENIERÍA GENÉTICA

Toda célula contiene en su núcleo los cromosomas característicos de su especie 10, que son los responsables de la herencia. A pesar de su complejidad, hoy se conoce bastante bien su estructura. Esquemáticamente habría que decir que cada cromosoma contiene millones de moléculas —nucleótidos—, agrupadas en unidades funcionales que constituyen el gen. Y cada uno de estos genes, por mecanismos de una enorme complejidad 11, está encargado de realizar la síntesis de una proteína. A todo este conjunto se le designa con el nombre de ADN, sigla del ácido desoxirribonucleico, y genoma será el término utilizado para indicar todo el ADN de una célula. Se calcula que en el hombre podrían existir alrededor de los 100.000 genes, de los que en torno al millar han podido ser localizados en los respectivos cromosomas, aunque se espera que para finales de siglo se llegue a obtener un mapa completo del genoma humano.

El desarrollo de la biología molecular y el conocimiento cada vez más exacto de la estructura y función de los genes han permitido precisamente los primeros intentos en el campo de la ingeniería genética, como el aislamiento de genes específicos, su inserción en el ADN de células pertenecientes a otras especies y la fusión de enteros patrimonios genéticos <sup>12</sup>.

Entre las técnicas más utilizadas, está la posibilidad, mediante unos enzimas de restricción, de cortar un fragmento del ADN, correspondiente a un determinado gen, para introducirlo, con diferentes procedimientos, en el ADN de una bacteria, y formar un ADN recombinante, capaz de producir con una rapidez mucho mayor que en el organismo humano, una proteína concreta <sup>13</sup>.

#### UN HORIZONTE DE ESPERANZAS: LA FARMACOLOGÍA

De la misma manera que el arquitecto diseña a su gusto los elementos de un edificio, el biólogo podrá proyectar para el futuro nuevos organismos vivos genéticamente diferentes, programar el tipo de información que un organismo necesita para desempeñar determinadas funciones biológicas, sintetizar las moléculas portadoras de tal información, y hasta soñar un día con la posibilidad de arreglar o substituir aquellos genes o cromosomas, causantes de graves patologías. El término de ingeniería genética expresa con precisión este trabajo de verdadera artesanía, que abre un horizonte impresionante de esperanzas 14.

Basta recordar las enormes inversiones económicas y la investigación que se está llevando a cabo, en tantos laboratorios, para la producción de proteínas naturales. Ya se han conseguido una serie de ellas, de interés extraordinario en el campo de la farmacología. La somatostina, como inhibidora del crecimiento corporal, no era posible obtenerla de las fuentes biológicas (esencialmente del hipotálamo), sino sólo de manera artificial, colocando en orden a sus 14 aminoácidos, pero con un coste excesivo. La somatotropina, proteína compuesta de 191 aminoácidos, sirve, por el contrario, para el crecimiento del cuerpo, para las fracturas de huesos o la reforma de la piel en las quemaduras, y se extraía de las glándulas pituitarias de cadáveres humanos, pero en pro-

porciones exigüas. La insulina para los diabéticos procedía del páncreas de los cerdos y terneras, y no era idéntica a la humana. Ahora, con el ADN recombinante, será posible un mercado inmensamente mejor y más económico de muchos productos en la lucha contra diferentes enfermedades 15.

Las perspectivas son grandes también en el campo de las vacunas para crear anticuerpos —proteínas—, que se adaptan perfectamente a los organismos extraños que invaden nuestro cuerpo, y bloquean su actividad para impedir la infección. Se trataría de instruir a una bacteria para que sintetice aquellas proteínas que deberán responder a esos elementos patógenos. De la misma manera que se resolvería el problema inmunológico, cuando se consiga, inactivándolos o modificándolos, que estos genes, productores de anticuerpos para la defensa contra los virus provenientes de fuera, no den la voz de alerta contra las células extrañas.

#### OTRAS APLICACIONES POSIBLES

Las técnicas de ingeniería genética despiertan ya una fuerte esperanza para la mejora de cereales y leguminosas. La investigación se orienta para intentar conseguir que el nitrógeno atmosférico se convierta en orgánico y nutritivo, sin el empleo de fertilizantes químicos, que encarecen y dificultan, por ello, la producción. Como las plantas no pueden fijar por sí mismas el nitrógeno del aire, se quiere transferir a las plantas huéspedes la necesaria información genética, procedente de otras bacterias, para que cumpla esas funciones. De igual modo, con estos mecanismos de inserción, podrían introducirse en las plantas genes que las dotaran de mayor resistencia y adaptabilidad a la dureza del clima, sequedad de la tierra y a otras infecciones, aumentando al mismo tiempo su capacidad de producción y la riqueza de sus elementos nutritivos <sup>16</sup>.

Su aplicación resultará beneficiosa, incluso para la purificación de los metales, utilizando microorganismos capaces de degradar materias contaminantes, como lo sería también para eliminar los peligros de las mareas negras, mediante bacterias que se alimentarían precisamente de esos residuos oleosos <sup>17</sup>. No todo se ha conseguido por el momento, pero son muchos los trabajos y esfuerzos que se realizan para tener la certeza de que, aun lo que todavía se resiste, terminará convirtiéndose en una realidad.

En los casos de ingeniería celular no se trata de introducir un gen en otra célula, sino de substituir el patrimonio genético de una con el de la otra. Este tipo de clonaje ya se ha efectuado en algunos animales y ha servido para conocer mejor el mecanismo de la diferenciación 18. En ratones ya se ha conseguido obtener crías de um solo padre o de una sola madre, y unir dos embriones (blastocitos) para que el animal nazca con cuatro padres.

Otro procedimiento utilizado en la ingeniería ha sido la fusión de células de animales, que han servido para el estudio sobre los mecanismos de control de la acción genética. De esta forma se ha conseguido que genes sin ninguna actividad se hayan despertado, al unirse con otra especie celular.

#### LA TERAPIA GENÉTICA EN EL HOMBRE

En el campo de la medicina es donde la ingeniería genética ha despertado mayores expectativas —y temores—, con la esperanza de encontrar una terapia a muchas enfermedades, que tienen su origen en una patología de los cromosomas o de los genes. En teoría son posibles tres formas de intervención:

- a) Introducción de un gen en la célula para que corrija su anomalía.
- Modificación de un gen en el interior mismo de la célula para normalizarlo en sus funciones.
- Substitución del gen o cromosoma anómalo por otro en buenas condiciones. Semejante terapia genética podría realizarse

sobre las células somáticas, cuya modificación no afectaría en nada a la descendencia; o sobre las propias células germinales, lo que evitaría la transmisión de la enfermedad a los hijos.

En las circunstancias actuales, sólo la primera de las tres intervenciones sería aplicable al hombre, pues ni la modificación ni la substitución del material genético resultan técnicamente viables, aunque no se excluye su posibilidad para un futuro más o menos lejano.

La técnica del ADN recombinante ha servido, sin embargo, para detectar la presencia de genes anómalos en individuos que no han manifestado aún la presencia de la enfermedad. El diagnóstico pre y pos-natal encontraría en ella una ayuda inestimable para diagnosticar sin ambigüedades, o con una elevada posibilidad, la existencia de ciertas alteraciones 19.

#### LA DIMENSIÓN ÉTICA DEL PROBLEMA

Sin caer en ningún sensacionalismo —ni optimista ni negativo— hay que reconocer que el hombre ha comenzado una nueva aventura en la que las ilusiones, por los beneficios incalculables que se vislumbran, y los temores, por los peligros que comporta la manipulación y sus posibles consecuencias, se entremezclan y condicionan. ¿Cómo valorar esta situación desde una perspectiva ética?

La preocupación moral no ha estado ausente de estas investigaciones. Desde la famosa conferencia de Asilomar (1975) hasta nuestros días, no han faltado reuniones y congresos en los que se ha debatido el tema 20. Es verdad que la motivación básica para exigir una cierta regulación era el miedo a los riesgos y amenazas de unas experiencias sin control, que podrían afectar al hombre y al medio ambiente. El tiempo y la práctica han demostrado que la mayoría de estos trabajos no resultan tan peligrosos como se temían, cuando se efectúan con las correspondientes medidas de seguridad. A pesar de ello, son muchos los Comités de ética que se han fundado para regular, dentro de unos límites mínimos, todo este tipo de experimentos. Son criterios éticos indispensables que valdría la pena recordar con brevedad 21.

El valor ético de toda investigación, como ya expusimos en otro momento <sup>22</sup>, está condicionado no sólo por la finalidad que se pretende, sino por los medios empleados para alcanzarla. Cuando la experimentación no queda justificada por un motivo razonable, o se realiza a costa de otros valores tan importantes como la dignidad de la persona, pierde por completo su carácter humano y termina convirtiéndose en una amenaza para el mismo hombre.

#### AMENAZAS POSIBLES

Esto supondría, en primer lugar, excluir aquellos objetivos que no estén orientados hacia el bien de la humanidad. Se ha hablado —y parece que no sin fundamento— sobre las aplicaciones de estas técnicas para la estrategia militar. La tecnología desencadenaría aquí una nueva carrera de armamentos, en la que éstos serían los microorganismos mortales, contra los que no existen ninguna defensa. Tales bacterias genéticamente reprogramadas resistirían a cualquier tipo de antibióticos o vacunas actualmente conocidas, como está sucediendo ahora con el virus del Sida.

La guerra bacteriológica no es un fantasma para asustar a los tímidos. Como la física atómica, la microbiología encierra también una doble alternativa: ser una ayuda benéfica o convertirse en un elemento destructor. Y el hombre, que ha sido capaz de rodear el mundo con cabezas nucleares, no tendría tampoco reparos en jugar esta carta, que probablemente se guarda escondida en el más estricto de los secretos <sup>23</sup>, aunque otros juzguen este riesgo demasiado ilusorio.

Entre las consecuencias trágicas que pudieran provocarse, sin ninguna intencionalidad perversa, estaría la fuga de aquellos elementos patógenos, que podría provocar una contaminación de carácter epidémico, o algunas patologías, como el cáncer, a través de transferencias de genes potencialmente productores. Tampoco habrá que olvidar el peligro existente, si se llegara a romper el equilibrio ecológico, necesario para el bienestar del hombre, con la presencia de nuevas plantas y especies. En concreto, éstas fueron las voces de alerta que se levantaron por parte de conocidos científicos, cuando publicaron, en 1974, un llamamiento a todo el mundo para que se parasen todas las experiencias de ingeniería genética hasta la celebración de una Conferencia internacional, en la que se analizasen los riesgos y se tomaran las medidas convenientes.

Las decisiones tomadas por algunos organismos para exigir determinadas condiciones de seguridad, según el tipo de experiencias que se realizan, han resultado eficaces y alejado estos miedos, que no parecen mayores que los que se dan en los laboratorios bacteriológicos; ni su influjo sobre el ambiente resulta más negativo que la polución industrial, los pesticidas químicos y tantos otros degradantes, que arrojamos hoy sobre la naturaleza <sup>24</sup>.

#### EL RESPETO A LA DIGNIDAD DEL HOMBRE

Parece elemental y de sentido común, como segunda condición, aunque algunos se ofusquen frente a estos criterios, que el hombre no puede ser utilizado como un simple objeto de laboratorio, con la esperanza de nuevos progresos y descubrimientos. Si el mundo infrahumano, aun dentro del respeto elemental que también merece, queda subordinado al bien de la persona, ésta no constituye ningún medio que se deba sacrificar para otros objetivos. La dignidad e integridad de su ser impiden rebajarlo a un nivel que lo degrada como fin y lo convierte en vulgar instrumento.

Algún científico eminente ya ha manifestado su opinión de que los beneficios, que pueden derivarse, superan con mucho a las dificultades que se presentan contra la experimentación en embriones, y que la urgencia por saber está por encima del respeto que merece un feto precoz 25. Es verdad que algunos dejan un margen para este tipo de experiencias, durante los primeros 14 días, por considerar que, sólo a partir del momento de la anidación, la vida se individualiza y adquiere un respeto absoluto 26. Es el plazo que aceptan también determinadas legislaciones civiles, pero no es ningún secreto afirmar que son muchos los experimentos que se hacen sobre embriones en estadios avanzados, con la finalidad de obtener datos interesantes para el progreso de las ciencias. Difícilmente se podrán justificar estas prácticas, si no queremos que el ser humano se convierta en un campo de experimentación para ponerlo al servicio de otros intereses.

Por eso, y sin entrar ahora en sus posibilidades técnicas, no parecen lícitos los intentos de unir gametos de hombres y animales en busca de producir una fecundación híbrida; la gestación de embriones humanos en úteros de animales; ni el empleo de incubadoras exclusivamente artificiales para el desarrollo de un embarazo, sin ninguna razón terapéutica o exigida para la supervivencia del ser existente.

No hay justificación tampoco, aunque por el momento no sea posible en la especie humana la fecundación clónica en la que el individuo es hijo nada más que de una sola célula, que transmite todo su patrimonio genético a su descendiente, como si se tratara de un gemelo monocigótico. Además del empobrecimiento hereditario, que se daría de continuarse este proceso en las especies, habría que analizar los componentes psicológicos, más o menos inconscientes, que se ocultan en aquellos que buscaran en el otro un reflejo lo más exacto posible de su propia imagen narcisista.

#### LOS PELIGROS DE UNA TÉCNICA MANIPULADORA

Estos y otros procedimientos, como la fusión gemelar o la partenogénesis, supondrían una manipulación excesiva del hombre, como la que se emplea, para el bien del mismo hombre, en el mundo de las plantas y de los animales. Los caprichos y las injusticias de una eugenesia mal entendida encontrarían en la manipulación genética un medio para mejorar la raza, como en veterinaria. Y si hoy se comienza a defender ciertos derechos de los seres irracionales con el deseo de superar ciertas prácticas puramente utilitarias o sin sentido, e incluso puestas al servicio de otros intereses superiores, sería lamentable que ahora le negáramos al ser humano —cuya condición superior nadie se atrevería a poner en duda— ese respeto y autonomía que merece con una fuerza infinitamente mayor.

Tal vez hoy muchas de estas cosas parezcan tan imposibles que no vale la pena detenerse en una mayor reflexión. Pero la amenaza permanece, mientras que el hombre no esté convencido que, aunque las barreras técnicas se superen, hay otras morales que deberían hacer éticamente imposible, incluso lo que ya está al alcance de nuestras manos. Lo terrible de una cultura tan tecnificada, como la nuestra, es que sólo se deja de hacer aquello que, por el momento, no es factible por falta de medios adecuados. La eficacia de estos límites resulta muy poco firme, pues algún día terminarán por eliminarse, y si no existen otras fronteras, todo lo que sea posible terminará realizándose. La factibilidad de un hecho se convierte en el único criterio a tener en cuenta. En estas condiciones, cualquier cosa puede temerse, pues «la ciencia sin la conciencia no conduce sino a la ruina del hombre» <sup>27</sup>.

Con ello no negamos el valor positivo de la investigación, que traerá enormes beneficios para la humanidad, tal y como ya hemos apuntado antes, sino que señalamos ciertas fronteras, cuyos límites hay que respetar, para considerarla como digna y humanizante. Avanzar por este camino, como ha sucedido en otros campos, entra dentro de la misión que, como hombres y como creyentes, recae sobre nosotros, con el intento de llevar adelante la creación en una mejora constante. Aquí tampoco basta una mirada demasiado corta que busca el éxito inmediato, y elimina una perspectiva más amplia que considera lo que, en un plazo más largo, podría acontecer. De ahí la insistencia en conocer hacia dónde vamos, cómo lo conseguimos y qué consecuencias se derivan.

#### LAS POSIBILIDADES ACTUALES EN EL HOMBRE

Ya dijimos que las aplicaciones de la ingeniería genética al hombre resultan todavía demasiado lejanas. La posibilidad más inmediata que se vislumbra para el futuro consistirá en curar ciertas enfermedades monogénicas, mediante la inclusión de la correspondiente información genética en determinadas células somáticas, incapaces, por alguna patología, de producir la proteína necesaria para su buen funcionamiento. La anemia falciforme por defecto de la hemoglobina, que no produce los suficientes glóbulos rojos, o la diabetes por ausencia de la insulina, encontrarían, entre otra serie de enfermedades, una terapia adecuada con esta técnica.

Las experiencias se multiplican in vitro y en algunos animales antes de su experimentación en el hombre, para ver cómo el gen se comporta en la nueva célula y las reacciones que en ella provoca. Quedan todavía muchos misterios por explorar, que impiden las experiencias en el cuerpo humano, al no existir un mínimo de eficacia y seguridad. Los intentos de terapia génica más avanzados se centran en introducir genes en las células de la médula ósea, que codifiquen los enzimas ausentes por deficiencias de tipo inmunológico <sup>28</sup>.

La dificultad sería aún mayor cuando se tratara de intervenir en anomalías genéticas que afectaran al cerebro, pues la ignorancia aumenta extraordinariamente sobre los mecanismos que podrían corregir el déficit bioquímico de semejantes células.

El día no muy lejano en que la técnica haga posible esta forma de terapia, después de las garantías elementales previamente exigidas, no habrá ningún motivo para su condena ética. No sería nada más que un nuevo avance médico, que permitirá la curación de bastantes enfermedades contra las cuales, como sucedía en épocas anteriores con otras, no poseemos aún un eficaz tratamiento terapéutico. El progreso de la ciencia supondrá, aquí también, una conquista formidable.

#### OTRAS POSIBLES INTERVENCIONES

En teoría, no existen tampoco dificultades éticas contra las otras formas de intervención, bien sea modificando los genes para activar sus funciones, o incluso substituyendo los genes o cromosomas anómalos: «Una intervención estrictamente terapéutica, que se fija como objetivo la curación de algunas enfermedades, como las que afectan a deficientes cromosómicos, será, en principio, considerada como deseable, teniendo en cuenta que tiende a la verdadera promoción del bienestar personal del hombre, sin atentar contra su integridad o deteriorar sus condiciones de vida» <sup>29</sup>

Nadie se atreverá, sin embargo, a introducirse hoy en ese mundo tan complejo y misterioso del genoma humano, pues tendrá que pasar aún bastante tiempo hasta obtener la suficiente seguridad de que la manipulación de tales elementos no provocará peores consecuencias que el hipotético beneficio de una curación. Todos los Códigos deontológicos condenan cualquier tipo de experiencia que no haya garantizado con anterioridad la inocuidad del tratamiento. Y por ahora estamos muy lejos de cumplir con tales exigencias. El tiempo dirá si el hombre será capaz algún día de convertir en realidad lo que, por el momento, aparece como un sueño.

#### NOTAS

- Cfr. E. LÓPEZ AZPITARTE: Decisiones de conciencia en un mundo técnico. Moralia 10 (1988) 65-89.
- 2. Puede verse, por ejemplo, G. S. STENT-R. CALENDAR, Genética molecular. Omega, Barcelona 1981; J. R. LACADENA: Genética. Agesa, Madrid 1981; F. AYALA-J. E. KIGER: Genética molecular. Omega, Barcelona 1984. Para el conocimiento de términos técnicos, J. R. LACADENA: Glosario de términos científicos referentes a la producción humana en sus aspectos biológicos, naturales y artificiales, en AA. VV., Nuevas técnicas de reproducción humana. Universidad Comillas, Madrid 1986, pp. 169-229, y O. FRANÇA: Reproducción humana y manipulación genética: vocabulario y datos históricos. Sal Terrae 74 (1986) 507-518.
- Así el tejido muscular servirá para el movimiento; el nervioso para recibir y transmitir los impulsos; el epitelial recubre al organismo y lo pone en contacto con el exterior.
- La molécula es un complejo de dos o más átomos unidos por factores químicos.
- 5. Algunas proteínas tienen función enzimática, como catalizadores biológicos que regulan la velocidad de muchas reacciones metabólicas. Otras participan en la formación de las principales estructuras celulares. Y otras tienen una función hormonal para regular importantes procesos fisiológicos, como la somatotropina (191 aminoácidos) para el crecimiento, la insulina (51 aminoácidos) para el nivel de glucosa en la sangre, o la hemoglobina, compuesta por 574 aminoácidos, que recoge el oxígeno de los pulmones y lo lleva, por las arterias, a todos los tejidos periféricos. Otras son muy complejas por los millares de aminoácidos que requieren.
- Para el estudio de los fenómenos de la herencia, ver F. JACOB: La lógica de lo viviente. Una historia de la herencia. Laia, Barcelona 1977.
- Cfr. E. SANCHEZ-MONGE: La genética aplicada en la mejora de las plantas: ayer, hoy y mañana, y F. OROZCO: La genética aplicada a la mejora animal. En AA. VV., o.c. (n. 8) 423-443 y 445-501.

- Puede verse, entre otros, AA. VV.: En el centenario de Mendel. La genética ayer y hoy. Alhambra, Madrid 1984.
- J. R. LACADENA: Una perspectiva histórico-conceptual de la genética, y J. A. ABRISQUETA: La genética humana: ayer, hoy y mañana, en AA. VV. o.c. (n. 8) 103-153 y 503-534.
- 10. Los seres unicelulares sólo tienen uno, 38 la rata y el cerdo, 46 poseen el hombre y la ardilla, 48 el chimpancé y el gorila.
- 11. Como las proteínas están formadas por aminoácidos y el ADN por nucleótidos, uno de los descubrimientos más fascinantes ha sido descifrar el código escrito sobre el ADN, para ver cómo estos filamentos se transcriben en el ARN (ácido ribonucleico) y ordena la concatenación de los aminoácidos para la síntesis de cada proteína. Un breve resumen en J. M. MORETTI-O. DE DINECHIN: El desafío genético. Herder, Barcelona 1985, 21-37. También A. PÉREZ ESLAVA-J. L. REVUELTA, Del concepto mendeliano de gen al modelo actual de gen eucariótido, en AA. VV., o.c. (n. 8) 231-257. Ver también la bibliografía citada en la nota 3.
- 12. Entre la inmensa bibliografía, cito alguna más reciente: A. WISEMAN: Principles of Biotechnology, Surrey University Press, New York 1983; H. PLAUCHU: Modifier le vivant? Le progrès de la génétique. Projet 190 (1984) 1108-1116; M. ARRANZ: ¿Hasta qué punto es genéticamente manipulable la especie humana? Religión y Cultura 30 (1984) 313-337; R. WOLD-S. B. PRIMROSE: Principles of Gene Manipulation: an Introduction to Genetic Engineering. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1985; A. SERRA: Verso la manipulazione genetica dell'uomo? Premesse, prospettive e problemi I: Civil. Cattol. 136/1 (1986) 431-444; A. BROVEDANI: L'ingegneria genetica. Aspetti scientifico-tecnici. Aggior. Social. 37 (1986) 517-534; J. A. ABRISQUETA: Los desafíos de la nueva genética. Verdad y Vida 44 (1986) 29-41; J. GAFO: El fascinante reto de la ingeniería genética. Sal Terrae 74 (1986) 519-534; G. J. V. Nossal: La fabbrica della vita. Tecniche e prospettive dell'ingegneria genetica. Laterza, Bari 1987. Una excelente síntesis de todos estos problemas en J. D. WATSON-J. TOOZE: The DNA Story. A Documentary of Gene Clonning. Freeman, San Francisco 1981. Sobre la influencia de la biología en otros campos. L. J. ARCHER: La amenaza de la biología. Pirámide, Madrid 1983.
- 13. Ya se han conseguido ratones gigantes introduciendo el gen, que codifica la hormona del crecimiento, en pronúcleos de huevos fertilizados. Sobre experiencias en animales, cfr. W. French-E. G. Diacumakos: Ingeniería genética en células de mamíferos. Investigación y Ciencia, (sept. 1981) 46-57; F. IBARRONDO-M. MOSCATE: Injertos de genes. Mundo Cient. n. 40 (1984) 1004-1005; J. López Calderón-E. Cerda: La nueva genética. En AA. VV., o.c. (n. 8) 535-559.
- 14. Cfr. el interesante artículo de C. Alonso: La ingeniería genética en la biotecnología. En AA. VV., o.c. (n. 8) 259-294. Un buen resumen en La ingeniería genética y la nueva tecnología. Razón y Fe 204 (1981) 47-57. También AA.VV.: Biotechnology. Principles and Applications. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1985.
- 15. En el caso del interferón, por ejemplo, capaz de bloquear infecciones virales y algunos tipos de cáncer, se obtiene 1 microgramo por cada 2 litros de sangre, mientras que se conseguirán 1.200 microgramos con la misma cantidad de cultivos de bacterias, en las que se ha introducido el gen humano. Su coste bajaría de 15.000 ptas. a menos de 100. Cfr. S. Peszka: Purificación y fabricación de interferones humanos. Investigación y Ciencia, (oct. 1983) 18-26. El hecho de que ya se haya aprobado, en algunas naciones, la utilización de proteínas, produci-

- das por ingeniería genética, parece garantizar la inocuidad de su empleo.
- 16. Además de la bibliografía citada en la n. 13, cfr. AA. VV.: Nutrición vegetal. Algunos aspectos químicos y biológicos. Estación experimental Zaidín, Granada 1985, y más en concreto J. OLIVARES J. M. BAREA: Significado de los microorganismos del suelo en nutrición vegetal: Simbiosis Rhizobium-leguminosa-micorrizas Va. Págs. 151-196.
- 17. Cfr. C. ALONSO: art. cit. (n. 22) 53.
- M. BLANC: El clonaje de los mamíferos: un futuro mundo feliz. Mundo científico n. 4 (1981) 425-428.
- Una amplia bibliografía inglesa puede verse en A. Serra: art. cit. (n. 12) 442, nota 23. Y la excelente obra de M. Carrera (ed.): Diagnóstico prenatal. Salvat 1987.
- 20. Un resumen de las preocupaciones entre los científicos en J. VILLANUEVA-I. G. ACHA: Aspectos éticos de la ingeniería genética. Cuad. Real. Sociales n. 27-28 (1986) 11-22; O. GARCÍA PRADA: Biogenética y responsabilidad. Elementos para una discusión del desafío tecnológico. Est. Filos. 35 (1986) 64-102.
- 21. L. J. Shein: Implicaciones éticas de la intervención genética y médica. Folia Human. 22 (1984) 733-746; A. Serra: Interrogativi etici dell'ingegneria genetica. Medicina e Morale 34 (1984) 306-321; A. Llano: Problemas ético-morales de la bioética emergente. Theologia Xav. 35 (1985) 211-234; B. Gutierrez López: Bioética y tecnología aplicada. Cuad. Real. Sociales n. 27-28 (1986) 23-37; Th. Godfraind: Les défis posés au chrétien par la technique medicale: Rev. Théol. Louvain 17 (1986) 5-21; E. Bone: Le genie génétique au prisme de l'éthique. Rev. Théol. Louvain 17 (1986) 156-191; J. Lejeune: Genética, ética y manipulaciones. Sillar 6 (1986) 29-38; L. Lorenzetti: L'ingegneria genetica e reproduttiva. Problemi etici. Crédere oggi n. 42 (1987) 50-63; F. Böckle: Biotécnica y dignidad humana. Cuad. Orient. Familiar n. 107 (1987) 7-21.
- Cfr. E. LÓPEZ AZPITARTE: Los problemas éticos en el campo de la experimentación humana. Proyección 34 (1987) 291-308.
- Cfr. O. GARCÍA PRADA: a.c. (n. 20) págs. 96-102, con la bibliografía ahí citada; R. PARES-J. LALUCAT: Genes asesinos en bacterias de vida libre. Investigación y Ciencia (mayo 1980) 38-45.
- AA. VV.: Genetic Manipulation: Impact on Man and Society. ICSU Press, Cambridge 1984.

la

d

jc

d

cl

te

vi

la

d

d

d

cl

di di pi ra m

d

- 25. Cfr. A. SERRA: a.c. (n. 21), p. 317.
- 26. Puede verse J. F. MALHERBE: L'embryon est-il une personne humaine. Lumière et Vie n. 172 (1985) 19-31; J. R. LACADENA: «Status» del embrión preimplantatorio, en J. GAFO (ed.), Dilemas éticos de la medicina actual. Universidad Comillas, Madrid 1986, 399-403; M. VIDAL: El estatuto antropológico del embrión. Moralia 9 (1987) 297-312. Una crítica de estas teorías en G. B. GUZZETTI: Quando l'embrione é persona? A proposito del pensiero de J. F. Malherbe. Rivista Teol. Mor. n. 73 (1987) 63-79; A. SERRA: Embrione umano, scienza e medicina. In margine al recente documento vaticano. Civil. Catt. 138/2 (1987) 247-261; J. A. ABRISQUETA: La vida humana en el centro de la polémica. Verdad y Vida 45 (1987) 121-133.
- El respeto de la vida humana naciente y la dignidad de la procreación. n. 2. PPC, Madrid 1987, p. 18.
- Cfr. M. Blanc: La irresistible ascensión de la terapia genética. Mundo Científico n. 56 (1986) 310-312.
- JUAN PABLO II: Discurso a la Asociación médica mundial el 29-X-1983, en Ecclesia n. 2150 (1983) 9.



## EL NUEVO «HOMO HABILIS»

#### Javier Gafo

Profesor de Teología Moral. Director de la Cátedra de Bioética. Universidad Pontificia de Comillas

La nueva Genética ha abierto un espectacular campo de posibilidades al homo faber. Aquel rudimentario homo habilis, que comenzó a manejar toscamente sus rudimentarias hachas de sílex, ha alcanzado en un largo proceso de avance, que ha durado varios millones de años, una cota cualitativamente distinta en todo su progreso creciente en «habilidad». Está comenzando a tocar los misterios más recónditos de la vida y a modificar esas mismas estructuras más íntimas.

#### UNA NUEVA VISIÓN DE LA VIDA Y DEL HOMBRE

Es verdad que, desde que el hombre comenzó a hacerse agricultor o ganadero, interviene de forma indirecta en las bases genéticas de las especies vegetales o animales. Al ir realizando la mejora vegetal o animal, estaba potenciando la difusión de determinados caracteres o factores genéticos considerados ventajosos, mientras que intentaba eliminar los que le parecían perjudiciales. Aun sin saberlo, el hombre del campo, desde hace muchos años, ha actuado sobre el pool genético, ya que al seleccionar sus plantas o animales, estaba seleccionado los mismos genes.

Sin embargo, la situación es distinta al abrirse en la historia humana la página de la nueva Genética. Ya no se actúa desde fuera, dirigiendo el proceso de reproducción para potenciar determinadas características en las especies vegetales o animales con vistas a su consumo humano. Desde hace menos de veinte años, la «hábil» ciencia del biólogo molecular comienza a actuar desde dentro, desde el mismo interior de las estructuras genéticas. Lo hace con un instrumental sofisticado —por ejemplo, las endonucleasas de restricción— pero que, a la vista de la complejidad del material genético, puede ser tan tosco como aquellas hachas de sílex de aquel hombre que comenzó a ser hábil.

La posibilidad de trocear y de intercambiar fragmentos de ADN abre además una posibilidad absolutamente nueva: la de intercambiar factores genéticos de una especie a otra, incluso desde el mundo vegetal al animal; estamos igualmente ante un proceso en que el mismo ser humano está implicado. Las barreras, que separaban a las distintas especies, han comenzado a desmoronarse y empieza a ser posible transferir genes de unas especies a otras, aunque se hayan separado en el proceso evolutivo hace centenares de millones de años.

Las especies animales o vegetales empiezan a dejar de ser compartimientos estancos, perfectamente delimitados, como venían presentadas en las clasificaciones taxonómicas linneanas. En el cuadro linneano de las especies, las rígidas fronteras entre los seres vivos se empezaron a difuminar en profundidad, verticalmente, con el advenimiento del darwinismo y su tesis del origen común de las especies. Ahora se da un nuevo paso: no sólo tenemos en común los albores del proceso evolutivo, sino también son comunes e intercambiables nuestros factores genéticos. Podemos decir que ahora las fronteras se difuminan a lo horizontal, ya que nuestros genes dejan de ser patrimonio de nuestra especie y pueden ser transferidos a otras especies o viceversa.

Si el darwinismo ha influido indiscutiblemente en la concepción antropológica del ser humano y de los seres vivos, es probable que haya que decir que la nueva Genética pueda ocasionar una forma distinta de entender al hombre y a la vida. Tanto el darwinismo como la nueva Genética nos hacen sentirnos menos aparte del hecho de la vida, mas formando parte de ese entramado que llamamos vida. Las consecuencias antropológicas de este hecho podrían ser sumamente relevantes en el futuro.

#### LAS GRANDES PROMESAS DE LA NUEVA GENÉTICA

La nueva Genética nace en un momento especialmente difícil de la historia humana. Como afirma S. Bleicher 1, «la imagen social, económica y ecológica, que ofrece el planeta tierra actualmente es muy poco satisfactoria». Según valoraciones del Banco Mundial viven más de 800 millones de hombres en pobreza absoluta; según la FAO, 450 millones de seres humanos sufren hambre o subalimentación. La situación es especialmente dramática en varios países de África donde 21 niños mueren de hambre cada minuto. En los países industrializados las llamadas enfermedades de la civilización mantienen una tendencia ascendente y todos los países del mundo están afectados por las consecuencias inherentes al consumo de materias primas y de energía. En los países del Tercer Mundo se da un grave proceso de desertización y desbosquización, mientras que el deterioro ambiental es gravemente preocupante en el mundo desarrollado.

En este negro horizonte, que podría completarse con otros muchos datos, surge la nueva Genética. Ésta nace cuando la crisis energética es intensa, cuando los éxitos y las grandes esperanzas depositadas en la llamada revolución verde se han desvanecido y cuando los movimientos ecologistas y verdes empiezan a florecer. Al aparecer la nueva Genética se comienza en seguida a insistir en las grandes posibilidades de sus aplicaciones, ya que podría crear nuevos cauces para resolver los grandes problemas del mundo actual.

¿Cuáles son las principales aplicaciones prácticas de la nueva Genética? En forma quasi telegráfica son las siguientes<sup>2</sup>:

- 1. Creación de bacterias capaces, por ejemplo, de digerir mareas negras petrolíferas.
- Producción de sustitutivos de la gasolina a partir de residuos de plantas y con ayuda de determinadas bacterias.
- 3. Productos biotecnológicos para la agricultura que puedan servir de alimento para la humanidad del futuro.
- 4. Crianza de ganado vacuno de alta calidad con el objetivo de mejora en la producción de carne y leche.
- 5. Producción de antibióticos, insulina, interferón, vacunas y hormonas, con costes mucho más reducidos y de mayor pu-
- 6. Bacterias que puedan vivir en simbiosis con cereales asumiendo el nitrógeno atmósferico.
- 7. Lucha contra enfermedades hereditarias, arterioesclerosis, cáncer..., mediante transferencia de genes.

La lista puede ampliarse. Algunas de estas posibilidades son la realidad (por ejemplo, la producción de insulina); en otras se ha fracasado, pero podrían conseguirse en el futuro y otras quizá sean solamente un sueño.

Hemos aludido al tratamiento de enfermedades genéticas, un campo que cada vez se va ampliando más, de tal forma que hoy en día ya se contabilizan unas 3.900 y se tiende a considerar que toda enfermedad tiene un transfondo genético, al menos en forma de genes que predisponen a ella. Ya se ha realizado el primer intento de tratar una enfermedad genética mediante transferencia de genes y se citan otras enfermedades que en un futuro más o menos próximo podrían ser candidatas para una terapia génica humana<sup>3</sup>.

Antes hemos subrayado que la situación de crisis, por la que atraviesa el mundo actual, ha podido ser un campo abonado para que la Biotecnología pueda aparecer como la varita mágica para resolver nuestros graves problemas. Pero no es sólo el mundo el que está en crisis: también lo está el mismo hombre en busca de su propia identidad, de sus propios valores y de su sentido de la vida. Y quizá también aquí estamos ante un terreno abonado para considerar a la nueva Genética como camino para empezar a construir un hombre nuevo y mejor. No se trata sólo de curarle de sus enfermedades más recónditas, sino de soñar con un día en que el hombre pueda ser diseñado y construido por el mismo hombre. La nueva Genética puede ser una dimensión nueva e impresionante del bíblico someted la tierra.

El hombre del futuro ya no sería aquella arcilla sobre la que Dios sopló el aliento de vida; la arcilla sería ahora el ADN y el soplo vital sería una *super-nueva* Genética, capaz de poder diseñar el ADN del ser humano del futuro. El viejo sueño prometeico o fáustico se habría hecho realidad a través de la ingeniería genética, que sería la nueva ciencia del bien y del mal que convertiría en realidad la vieja tentación del «seréis como dioses».

Es evidente, como luego veremos, que el camino que resta por avanzar es extraordinariamente largo. Pero es muy posible que la historia de la humanidad futura tenga que afirmar que la página que se ha abierto con el comienzo de la nueva Genética ha sido trascendental para el hombre y para el mundo, aunque la ciencia futura pueda considerar nuestra técnica actual para trocear el ADN o insertar genes como extraordinariamente tosca.

#### Y LOS GRANDES INTERROGANTES DE LA NUEVA GENÉTICA

Antes ya mencionábamos cómo el alborear de la Biotecnología ha coincidido con el amanecer de los ecologismos. Probablemente desde el primer viaje tripulado a la luna ha comenzado una nueva época histórica en que hemos adquirido, de forma muy intensa, una aguda conciencia de los límites y los grandes costes del desarrollo tecnológico. En este contexto, agudizado por lo que fue la gran amenaza nuclear de Harrisbourg y la gran catástrofe de Chernobyl, se ha desarrollado y se está desarrollando la nueva Genética y la Biotecnología. La voz de alarma la dio el Premio Nobel Paul Berg ante experiencias arriesgadas que se estaban realizando en los laboratorios (por ejemplo, transfiriendo a bacterias genes de acción cancerígena). La famosa moratoria de Asilomar, suscrita por un número importante de científicos, por la que se imponían una detención de experiencias arriesgadas, fue el clímax de un proceso de temor a la Biotecnología. Desde entonces ha decrecido el temor, como lo muestran, por ejemplo, las regulaciones del Consejo de Europa sobre ingeniería genética<sup>4</sup>.

Por otra parte, la Biotecnología comienza a dar óptimos resultados: especialmente por la síntesis bacteriana de la insulina o de la hormona del crecimiento. Hoy predomina una actitud esperanzada respecto del desarrollo de la Biotecnología; los laboratorios se multiplican (Chargaff cita más de 300 en USA) y los intereses económicos implicados son muy importantes. Y, sin embargo, las reservas no se han apagado totalmente. El exponente más marcado de esta oposición a la Biotecnología es el austríaco-estadounidense Erwin Chargaff<sup>5</sup>. Las principales críticas de este autor son las siguientes:

 Nuestra deficiente comprensión de la química de la Genética. Es verdad que, con las técnicas de ADN recombinante, surgirán nuevos conocimientos. Pero, ¿merece la pena asumir los riesgos que comporta la nueva Genética?

d

li

d

la

te

d

d

e

fa

n

p

ir

S

n

S

tı

C

p

tr

ci

p

ra

y

h

I

d

ig

V

C

a

h

le

2. La dificutad en comprender la molécula de ADN, que no puede ponerse al nivel de otras macromoléculas, por ejemplo, las proteínas. «Es inadecuado calificar al citado cromosoma bacteriano como una molécula; eso contradice tanto a la definición de cromosoma como a la de molécula» 6. Los métodos de aislamiento y separación no permiten obtener fragmentos puros de ADN.

3. La extraordinaria complejidad del concepto de gen. Hay que tener en cuenta que existen genes que tienen una función reguladora y no codificadora. «El gen es una unidad operacional y no química; probablemente no es correcto atribuirles un determinado lugar en la cadena de ADN. Lo realizado con la técnica de ADN recombinante es transferir al receptor «unos indeterminados jirones de ADN, de los que no podemos decir con qué información desconocida están cargados». No sabemos además si, en diferentes circunstancias, será realizada la lectura de la misma información genética. Chargaff considera que esta incertidumbre es sumamente arriesgada, especialmente al realizar la mezcla de eucariontes con procariontes.

El gran problema es, por tanto, cuáles pueden ser las consecuencias, a corto, medio o largo plazo, de aplicar una ciencia nueva, de extraordinaria trascendencia, y en la que tenemos lagunas de conocimiento muy importantes. Vivimos en un época en que la investigación pura es extraordinariamente difícil, especialmente en este campo. Hay móviles indiscutiblemente económicos detrás de la nueva Genética, con extraordinarios intereses de por medio. Las grandes reservas suscitadas por el desarrollo de la energía nuclear son, en alguna forma, aplicables a este tema. ¿Cómo delimitar el buen uso y el abuso en la ingeniería genética? La Naturaleza hoy nos parece más sabia de lo que habíamos pensado. No se trata de volver a una nueva sacralización de las leyes naturales, pero es absolutamente inaceptable una actitud iconoclasta ante ellas, tal como ha existido —y puede seguir hoy existiendo en un pasado no muy lejano. Hoy estamos ya pagando las consecuencias de esas actitudes devastadoras respecto de la Naturaleza. Y es indiscutible que, de cara al futuro, se ha creado una conciencia de que hay que poner fronteras en ese proceso de modificación de los mecanismos naturales y de que ya no vamos a poder prescindir de esa actitud de prudencia y de cautela.

Es verdad que se están tomando medidas de control para evitar la dispersión de microorganismos creados en el laboratorio y cuya presencia en el medio ambiente podrían crear graves problemas para la salud del hombre o desequilibrios ecológicos graves. Se han creado bacterias incapaces de vivir fuera de determinadas condiciones de laboratorio, de tal forma que morirían si se escapasen de ese ambiente especial. Se han dado unas directrices de seguridad para trabajos que pueden entrañar especiales peligros. ¿Pero se cumplen esas directrices? ¿Está excluida la posibilidad del investigador loco o audaz que pueda saltarse esas prescripciones? Son interrogantes que la opinión pública y las instancias políticas deben hacerse y ante las que deben crearse controles sociales para evitar peligros muy graves.

En determinados casos, las *neo-bacterias* están destinadas a vivir en el medio ambiente: por ejemplo, los hipotéticos microorganismos diseñados para asumir el nitrógeno atmosférico o para disolver mareas negras petrolíferas. La nueva Genética comenzaría a lanzar al medio ambiente nuevos seres vivos, que se multiplican a extraordinaria velocidad. Lo que la naturaleza ha tardado miles y hasta millones de años en producir, la ciencia puede realizarlo en pocos años de investigación. Como bien afirma Hans Jonas: no se puede prever si tales seres, que habían sido soñados como servidores de la humanidad, puedan emanciparse del estrecho ámbito de su misión, de tal forma que pudiesen modificar

el ritmo de mutación y distorsionar el equilibrio ecológico que no está preparado para una tal intrusión. ¿Se puede correr el riesgo de este azar ambiental? Ya se han creado *neobacterias*, que viven libremente y que impiden que se produzcan cristales de hielo sobre las hojas de las plantas de las patatas?

Los equilibrios ecológicos son sumamente delicados. De la misma forma que la nueva Genética nos hace ver que todos los seres vivos están relacionados horizontalmente y que no están separados por barreras infranqueables, la Ecología nos advierte que la existencia de todos los organismos vivientes está estrechamente interrelacionada. A través de millones de años de *experiencia*, de continuos errores y éxitos, se ha alcanzado un difícil y delicado equilibrio, cuya modificación puede ser catastrófica. Éste es el tremendo riesgo y el inevitable interrogante suscitado por este fabuloso poder de la ciencia actual. Como afirma el mismo Jonas: «en todo caso aquí se pisa un terreno sobre el que sólo nos podemos mover con gran precaución y en el que existe una responsabilidad totalmente nueva, que afecta no tanto al usuario cuanto al nuevo creador biológico» 8.

Es frecuente hacer referencia en este tema a la libertad de investigación, reconocida y proclamada constitucionalmente. Pero es evidente que esta libertad no es omnímoda y que los controles sociales y jurídicos deben ser tanto mayores cuanto puedan ser más trascendentes las consecuencias de la investigación. Esta convicción se está imponiendo en todos aquellos países en los que se está desarrollando esta nueva tecnología. Todo ello está acentuado por el hecho, subrayado por muchos autores, de que en este campo no es posible en la práctica hacer una separación entre la pura investigación y la aplicación de la misma.

Cada vez más se impone la conciencia de que no existe un saber y una investigación que sea neutra, carente de valores (wert-freies). No se puede seguir repitiendo que la investigación es neutra y que sólo sus aplicaciones tienen repercusiones éticas. Ya no se pueden separar la investigación pura y la aplicada. Toda opción por una línea de investigación incluye responsabilidades por parte del que la asume.

Todo esto no significa, de ninguna manera, frenar los avances y las aplicaciones de la nueva Genética. Una moratoria tal sería absolutamente irrealista y, además, injusta. Los riesgos son innegables, pero también son muy importantes las promesas y esperanzas depositadas en esa nueva ciencia, algunas de las cuales son ya realidad. La solución estaría en un avance progresivo, paso a paso, en el que deben sopesarse los límites de la investigación hasta que los riesgos puedan ser evaluados y controlados.

#### LA NUEVA GENÉTICA Y EL HOMBRE

Ya hemos subrayado varias veces que la nueva Genética puede afectar al ser humano. Éste es no sólo el sujeto inventor de este desarrollo científico, sino que puede convertirse también en objeto. El proyecto, la gran iniciativa de hacer mapas de los cromosomas humanos e incluso de secuenciar las bases o letras que contienen la información genética del ser humano, está ya en marcha. No sólo existe el dogma fundamental genético de la igualdad fundamental de todos los seres vivos en virtud de su ADN —incluido el ser humano— sino que este dogma puede convertirse en praxis<sup>9</sup>.

El hombre pertenece a la naturaleza —algo que ya marcó el darwinismo y que adquiere una dimensión nueva desde la nueva Genética. Es parte de la evolución, pero, al mismo tiempo, es capaz de hacer preguntas sobre ese proceso y, últimamente, ha adquirido la capacidad de poder intervenir en él. ¿Es su misión primaria conservar la naturaleza o puede modificar su propia herencia? Como afirma Hübner, «el hombre es con su razón naturaleza, pero, por otra parte, puede distanciarse de la naturaleza, situarse frente a ella. Éste es su dilema» 10.

De hecho ya se han dado los primeros pasos. Ya ha habido un intento —el de Martin Cline— de tratar a dos enfermos talasémicos mediante terapia génica humana. Se introdujo el gen normal en células de la médula ósea de dichos enfermos, con la esperanza de que así pudiese curarse la enfermedad desde sus mismas bases genéticas. El experimento fracasó y le costó a Cline su puesto, por no cumplir las directrices federales en materia de experimentación humana. Es probable que este camino pueda tener éxito en un futuro no lejano.

Este tipo de modificación genética de determinadas células somáticas del ser humano con fines terapéuticos es, en principio, aceptable. Debe estar regulado por la normativa reguladora de la experimentación humana. Los autores que tratan este tema coinciden en afirmar que la reflexión ética sobre la terapia génica humana, referida a las células somáticas, debe ponerse en paralelo con el tema de los trasplantes de órganos, aunque siempre debe ponderarse el carácter especialmente intrusivo en el material genético que comporta esta nueva forma de terapia y el margen de imprevisibilidad de las consecuencias inherentes.

Otro tema que comienza a preocupar es la futura posibilidad de lectura del genoma del individuo humano. En un futuro no muy lejano se podrá conocer la situación cromosómica de todos los factores genéticos humanos e incluso se podrán leer sus bases, de tal forma que sea posible conocer el genoma de cada persona. Esta posibilidad podría ser extraordinariamente trascendente. El individuo es ya hoy cada vez más transparente ante el Estado como consecuencia de la informatización. Esta transparencia podría ser acentuada si llegase a ser posible conocer su genoma. Se habla gráficamente de que el hombre del futuro podría ser un hombre de cristal, cuyos caracteres genéticos podrían ser conocidos. Las consecuencias de este hecho de cara al mercado de trabajo o a las Compañías de Seguros son claras: podría llegar un día en que para determinados trabajos o para suscribir determinadas pólizas se exigiese un análisis o un certificado genético. Lo que ya se empieza a debatir en nuestros días respecto del test del SIDA podría amplificarse de tal forma que el secreto más profundo del hombre se hiciese transparente.

Los autores que tratan este tema tienden a descalificar esta posibilidad, ya que hoy existe una conciencia muy sensible hacia la intimidad y la privacidad del individuo. Es indiscutible que sería entrar en un camino que podría ser muy peligroso, ya que el hombre quedaría expuesto, a los ojos de la Genética y de intereses ajenos, en el último reducto de su individualidad biológica. Las sociedades desarrolladas viven hoy en una cierta antinomia: por una parte, se aceptan importantes controles de la vida del individuo en los ámbitos económicos, sociales y laborales, mientras que se exige un absoluto respeto de los poderes públicos hacia la vida privada del sujeto. La tensión hoy es indiscutible y ya existen voces que rechazan determinados controles estatales (por ejemplo, en Alemania Federal, en la realización del último censo o, en estos mismos días en España, respecto a los próximos modelos del Documento de Identidad).

Pero no puede negarse que el tema va a ser polémico y las respuestas éticas y jurídicas no van a ser fáciles, como ya lo está demostrando el tema del SIDA. Es evidente que el consejo genético va a difundirse cada vez más y que ello va a posibilitar el descubrir determinadas anomalías genéticas. Si, por ejemplo, se descubre el gen responsable del síndrome de Alzheimer en un individuo aún *normal*, ¿qué debe hacer el consejero genético? ¿Cuáles serían sus responsabilidades legales y penales ante una Compañía Aseguradora?

Consideramos, sin embargo, que, aun admitiendo la dificultad y la complejidad de la problemática planteada, debe rechazarse éticamente todo lo que puede significar el hombre de cristal. Hay que encontrar un equilibrio entre las dimensiones social e individual del ser humano. Pero, en cualquier caso, deben mantenerse determinados ámbitos de intimidad y de privacidad. De la misma forma que debe respetarse la intimidad psicológica del individuo, debe existir también un respeto hacia su más profunda intimidad biológica. Cuanto afirman las Cartas de Derechos

de los Enfermos sobre el respecto hacia la intimidad del paciente, debe prolongarse hacia toda esta problemática nueva. Notemos que estamos en una situación nueva en que se está modificando nuestra misma concepción de la humanidad y de la historia. Tradicionalmente, el concepto de humanidad incluía la idea de la inmutabilidad del individuo y el derecho del individuo a la realización de su propia individualidad. Esta concepción puede comenzar a resquebrajarse.

Ya se ha conseguido actuar sobre embriones de pocas células de ratones, de tal forma que transfiriéndoles el gen responsable de la hormona del crecimiento de la rata, nacen ratones de tamaño muy superior y que transmiten esta característica a su descendencia. Recientemente se ha conseguido el mismo efecto con el gen responsable de la hormona del crecimiento humano e, igualmente, se han conseguido corderos y cerdos de tamaño mayor (los llamados transgénicos). Naturalmente estas experiencias abren la posibilidad de su aplicación a la especie humana. Podría pensarse en la transferencia de genes, considerados beneficiosos o simplemente normales. El tratamiento genético de los espermatozoides tropezaría con extraordinarias dificultades técnicas y, además, dado su elevadísimo número, no sabríamos si serían precisamente los espermatozoides tratados los que realizarían la fecundación. El tratamiento de los ovocitos aparece en principio mucho más asequible. Y, sobre todo, está abierta la transferencia de genes a embriones humanos de pocas células, de forma análoga a las experiencias ya realizadas en otros mamíferos.

En algunos discursos de Juan Pablo II, en una línea que aparece refrendada por el Documento de Bioética recientemente aparecido 11, se admite y se valora positivamente la transferencia de genes normales durante el desarrollo embrionario, de tal forma que se evite así la aparición de determinadas enfermedades genéticas. Se cita, en concreto, la posibilidad de tratar de esta forma la anemia falciforme. Pero este tratamiento no está exento de problemas en el actual desarrollo de la nueva Genética. La transferencia de tal gen se realizaría a ciegas, sin que se situase en su locus normal. ¿Qué consecuencias globales podrían originarse, aun en el supuesto de que el gen transferido fuese funcional? Nos parece que, en las actuales circunstancias, sería extraordinariamente arriesgado realizar las citadas transferencias de genes a células embrionarias. Por otra parte, no es fácil que una pareja acepte, en la situación actual de incertidumbre, el riesgo indiscutible que comporta esta técnica.

#### LA INVIOLABILIDAD DEL GENOMA HUMANO

Son bastantes los autores que hablan de la «inviolabilidad del genoma humano». Se quiere marcar una barrera cualitativa entre lo que puede realizarse en otras especies animales y lo que éticamente es aceptable en el ser humano. Es un tema en el que reaparece la misma inquietud que antes subrayábamos en relación con la lectura del genoma humano: el miedo de que el ser humano, en su reducto biológico más íntimo, pueda ser controlado por otros hombres o por la gran maquinaria del Estado. Algún autor <sup>12</sup> ha hablado del derecho del individuo a ser él mismo, sin que venga al mundo programado por los deseos o los intereses de otros seres humanos o de las instituciones sociales. El mismo autor habla del derecho a «ser producto de una casualidad», a venir al mundo sin que nuestros caracteres hayan sido programados o preparados por los deseos o los intereses de los otros.

Nos parece que esta exigencia tiene un indiscutible transfondo ético. Pero, al mismo tiempo, no creemos que se pueda convertir la «inviolabilidad del genoma humano» en un dogma absoluto y universal. Es claro que, en el actual estado de nuestros conocimientos genéticos, la intervención sobre el genoma humano es extraordinariamente arriesgada y, en general, éticamente rechazable, ya que podría tener consecuencias desastrosas sobre el interesado, que nunca podrán justificarse por el interés científico que, indudablemente, tiene esta investigación. Correr tales riesgos es hoy en día absolutamente inaceptable desde el punto de vista ético. Este es también el punto de vista de F. Böckle: la transferencia de genes a las células germinales significa la determinación de los caracteres del nuevo ser por parte de los padres. «Tal mejora humana contradice profundamente la dignidad humana y los herechos humanos generales» <sup>13</sup>.

Y, en la misma línea, se sitúa la posición de J. Reiter: «La transferencia génica a las células germinales representa, por decirlo con una imagen, un viaje a lo desconocido, ya que las consecuencias sólo se manifiestan en los individuos de la siguiente generación. Dado que estos métodos esconden en sí riesgos imprevisibles, se debe pronunciar, desde el principio ético de la dignidad humana, un no categórico a estos métodos. A partir de este mismo principio fundamental se prohíbe también toda investigación que tenga como objetivo la optimización genética de capacidades o de propiedades humanas» 14.

¿Podría llegar un día en que tales intervenciones sobre el genoma humano sean aceptables? No parece que pueda excluirse
absolutamente esa posibilidad. No puede negarse que se presta
a enormes abusos —los que uno experimenta al leer el famoso
mundo feliz de Huxley—. Pero el riesgo de abusos no puede nunca
excluir el legítimo uso. El que la humanidad en su continuo avance
por dominar la tierra llegue un día al nivel de intervenir en la creación de las más profundas raíces biológicas del ser humano no
nos parece absolutamente rechazable desde una ética humanista,
como tampoco desde una moral de inspiración cristiana. La valoración ética no puede depender de si se trata de algo que acontece espontáneamente en la naturaleza o, por el contrario, es inducido por el mismo hombre. La valoración no va a depender del
método, sino del fin que se pretende y de sus consecuencias 15.

El espectacular avance tecnológico exige un extraordinario sentido de la responsabilidad. Hemos llegado a un momento del desarrollo en que las consecuencias de la técnica tienen una dimensión que puede afectar a todo nuestro planeta e incluso ir más allá del hombre actual. Nuestras decisiones de hoy pueden marcar el futuro de las generaciones humanas sobre nuestro planeta, que carecen hoy de voz ante las opciones que podamos tomar. Es verdad que esto no es nuevo y que, por otra parte, es inevitable. Pero salta a la vista que el mayor poder del hombre de hoy y de nuestro desarrollo tecnológico exige que tengamos en cuenta esa perspectiva cósmica y futura de nuestro quehacer actual. Hans Jonas afirma que estamos ante un *novum* ético: nuestras decisiones cotidianas y prácticas poseen una dimensión futura, global y a largo plazo 16.

#### LA CATEGORÍA ÉTICA DE LA «RESPONSABILIDAD»

La categoría ética con la que debe afrontarse este novum es la de la responsabilidad. Como bien afirma el mismo Jonas: la exigencia de responsabilidad crece proporcionalmente con nuestro aumento de poder. La ética en el pasado se centraba en el respeto a los derechos e intereses de los demás hombres —tanto desde una ética religiosa como desde una secular —. Pero hoy lo que está en juego es toda la Biosfera con sus millones de especies y que puede quedar seriamente amenazada por una irresponsable intervención del hombre. Y es el mismo hombre del futuro el que puede estar también seriamente amenazado, ya que el destino del hombre, aunque sea el culmen de la evolución, es inseparable del destino de la Biosfera. Jonas llega a afirmar que todo exterminio arbitrario e innecesario de una especie constituye un delito y que es una obligación trascendente del hombre el proteger el pool genético increíblemente rico, que a lo largo de los Eones pasados está sometido a las leyes de la Evolución. Esto significa que el desarrollo tecnológico impone al hombre una obligación que ya anteriormente le había impuesto la Religión: la de ser el administrador o el vigilante de la Creación. El hombre tiene en sus manos la impresionante responsabilidad del futuro de la vida sobre nuestro planeta<sup>17</sup>.

Las famosas preguntas de Kant han adquirido una dimensión nueva: «¿Qué puedo saber?»; «¿Qué debo hacer?»; «¿Qué me es lícito esperar?» y, sobre todo, «¿Qué es el hombre?» tienen hoy una perspectiva nueva. Es inquietante la pregunta de qué podemos físicamente hacer sin atacar los fundamentos del ser humano y de su libertad. Es el futuro del mismo ser del hombre el que comienza a estar en las manos del mismo hombre. La técnica tiene hoy una potencialidad apocalíptica: su capacidad de poner en peligro la continuidad de la especie humana o de deteriorar su material genético, o simplemente de modificarlo arbitrariamente. Esto plantea, como afirma Jonas, una cuestión metafísica con la que nunca se había confrontado la ética: la pregunta de si debe existir una humanidad y por qué; por qué el hombre debe permanecer tal como ha sido producido por la Evolución y si se debe respetar su herencia genética; incluso la pregunta de por qué debe seguir existiendo la vida. La respuesta a estos interrogantes fundamentales es la que va a estar en la base de las opciones éticas concretas que se vayan a asumir en todos estos temas.

Doch wollen wir des Zufalls künftig lachen, decia Wagner a Mefistófeles en el Fausto de Goethe. «En el futuro nos vamos a reír del azar» 18. Es la gran posibilidad futura del desarrollo de la Genética, «El azar: la fuente productiva de la evolución de las especies. El azar: la garantía en toda procreación sexual de que todo individuo nacido es único y de que ninguno es igual que otro. El azar cuida de la sorpresa de lo siempre nuevo, de lo que nunca ha existido. Sin embargo, existen sorpresas agradables y desagradables y si sustituimos el azar por la técnica, podríamos ahorrarnos totalmente las sorpresas de lo desagradable y evitarnos según nuestros deseos el regalo de lo desagradable. En efecto, podríamos devenir señores de nuestra propia evolución.» Se abre la posibilidad, a través del clonado o de la manipulación genética, de poder rehuir el azar, la «ruleta» genética, de tal forma que el nuevo ser que venga al mundo pueda estar programado, evitándose esas sorpresas desagradables de las que habla Jonas.

Sin embargo, el azar ha desempeñado un papel fundamental en la evolución. «Es tanto la insustituible bendición, así como la inevitable carga de nuestro destino y su impredictibilidad es siempre más digna de confianza que nuestras efímeras opciones.» Un hijo *clónico* sería un ser al que se le ha asfixiado la autentidad de ser él mismo, la libertad de descubrirse a sí mismo, de sorprenderse a sí mismo y a los otros con lo que uno encierra dentro de sí. Se lesiona un derecho fundamental que pertenece inevitablemente a la libertad existencial.

En el caso de la programación genética del futuro ser humano existe el peligro del abuso, del fracaso, de la frivolidad de un hombre que se sintiese dueño de su herencia. ¿Qué dificultades éticas plantearía esta posibilidad? Jonas las resume así <sup>19</sup>:

- Los experimentos en el no-nacido son como tales no-éticos.
   Toda intervención en el delicado mecanismo que regula el desarrollo de una vida es un experimento de alto riesgo que, si fracasa, puede originar malformaciones.
- ¿Debemos destruir esas reconstrucciones fallidas, tal como lo hacemos con las construcciones mecánicas? Esto significaría una actitud inhumana ante las desgracias humanas.
- Los fracasos mecánicos son reversibles, mientras que los biogenéticos son irreversibles.
- Mientras que los fracasos mecánicos afectan directamente a objetos, los fracasos biogenéticos tienden a extenderse a las futuras generaciones.
- 5. El órgano trasplantado entra en interación con todo el organismo, mientras que el gen trasplantado en la cirugía genética entra en interacción con el resto de genes y desconocemos cómo se realizará esa interacción que quizá sólo se manifieste en las futuras generaciones.
- Esta técnica abre la caja de Pandora a aventuras eugénicas, inventivas o de mera curiosidad perversa, de tal forma que se

pase de una intención meramente reparadora de anomalías genéticas a una arrogancia creadora. No estamos justificados ni tenemos la sabiduría, ni el autocontrol para desencantar el mundo. «Por tanto, es mejor que la caja permanezca cerrada.»

PS9 ¿Quedará cerrada la caja de Pandora? No es probable, ya que la Medicina tratará de reparaciones legítimas de genes anómalos y así se abrirá una fisura en toda esta línea de investigación. Pero hay que afirmar que existe un demasiado lejos que comienza con la integridad del hombre, que debe ser siempre intangible. «Debemos aprender de nuevo el temor y el temblor, aun sin Dios, el espanto ante lo santo. Del lado de acá de esa frontera que se nos impone, quedan bastantes tareas que realizar. El estado del ser humano llama permanentemente a su mejora. Intentemos ayudarle. Intentemos protegerle, aliviarle y sanarle. Pero no intentemos, en la raíz de nuestro ser, en la sede más profunda de su misterio, ser creadores» <sup>20</sup>.

Nos parece que todas estas reflexiones de Jonas son sumamente importantes. Quizá sean excesivamente radicales y puedan parecer exageradas y anacrónicas en el futuro. Pero es indiscutible que, en nuestro estado actual de conocimientos, la manipulación del genoma humano es extraordinariamente arriesgada y, consiguientemente, no-ética. Se hace necesaria una llamada a una exquisita prudencia para saber frenar una línea de investigación que puede ser extremadamente peligrosa e inhumana.

Toda la problemática de la energía nuclear ha creado la conciencia de que existe ya una línea de avance tecnológico que no debe ser continuada. Hoy son muchos -y de ninguna manera se les califica de no-progresistas— que consideran que hubiera sido mejor no haber abierto la caja de Pandora de la fisión nuclear. Y no sólo las víctimas de los bombardeos nucleares, sino también aquellos que han quedado afectados por las utilizaciones pacíficas de la energía nuclear. Si en el pasado, ante los avances tecnológicos, podía ser relativamente fácil distinguir entre los usos legítimos y los abusos, hoy las fronteras son menos claras. El mundo bíblico distinguía entre el buen uso del hierro —los arados y las podaderas— y su mal uso —las espadas y lanzas—. Hoy los arados —llámense energía nuclear o ingeniería genética— llevan dentro de sí un inherente componente de ambigüedad que puede ser sumamente peligroso. Son ya hoy varias las voces que postulan una ética de la autolimitación de la ciencia. Su exponente reciente más llamativo es J. Testart con su proposición de una «ética de la no-investigación» 21. Algún autor ha llegado a hablar de una ética de la ascesis y de la renuncia.

La nueva Genética, ¿es bendición o maldición? Es indiscutiblemente bendición porque significa que el hombre conoce y domina cada vez más la naturaleza; es bendición porque, a través de la Biotecnología, pueden resolverse graves problemas de la humanidad: es bendición porque es una línea muy importante de avance de la Medicina. Pero puede ser también una tremenda maldición si se actúa precipitada e irresponsablemente; si no se valora suficientemente que el ser humano nunca debe convertirse en objeto de investigación, por muy seductora y rica en consecuencias que aquélla pueda ser.

La reflexión ética no debe concebirse como el aguafiestas del desarrollo tecnológico. Pero nunca puede ni debe claudicar de su misión de introducir racionalidad en las opciones humanas; mucho más cuanto mayor es el poder de la técnica y cuando intereses muy discutibles pueden estar en la base de un desarrollo que no apunta de verdad al auténtico interés del ser humano de hoy y de los de un mañana que nos pedirán responsabilidades sobre lo que hoy podamos hacer y que puede ser irreversible e irreparable en el futuro.

Ícaro y Prometeo son dos grandes mitos de la historia de la humanidad. Son símbolos de las grandes aspiraciones de realización y de dominio del mundo existentes en el corazón del ser humano. El hombre actual domina crecientemente el espacio y ha desarrollado una sofisticada tecnología, muy lejana de la de aquellos primeros cazadores que conservaban celosamente el fuego. En nuestro tiempo, Ícaro y Prometeo han cedido su puesto a Fausto. Es el gran sueño y el gran reto de la ciencia actual conocer y dominar los secretos más recónditos de la materia y de la vida, de la misma vida humana. Pero Ícaro y Prometeo no han perdido su actualidad; deben seguir existiendo en nuestro horizonte como un continuo recordatorio de que no se pueden quemar etapas, de que debe procederse paso a paso, de que continúa existiendo el peligro de que nuestros ambiciosos proyectos pueden acabar en una gran catástrofe. Nuestras alas pueden reblandecerse y hacer que el hombre se estrelle en su precipitado deseo de volar demasiado deprisa. Ícaro y Prometeo son hoy esa gran instancia ética, con la que debe confrontarse siempre nuestro deseo y nuestra ambición de convertirnos en Fausto.

#### NOTAS

- 1. BLEICHER, S.: Neue Biotechnologie und Gentechnik: Zukunftstechnoligien olme Risiken?, en R. FLÖHL. (Hrsg.), Genforschung. Fluch oder Segen?, J. Schweitzer Verlag, München 1985.
- 2. KAUFMANN, A.: Der entfesselte Prometheus, en R. Flöhl (Hrsg.), op. cit., p. 262.
- 3. Cf. GAFO, J.: El fascinante reto de la ingeniería genética. Sal Terrae (1986) 519-534; FRIEDMAN, TH., Gene Therapy, Fact and Fiction, Banbury Public Information Report, 1983.
- 4. Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa, 33 Sesión Ordinaria, Recomendación 934 (1982) 3, V.

- 5. CHARGAFF, E.: Wenig Lärm um Viel. Bemerkungen zur genetischen Bastelsucht, en R. FLÖHL. (Hrsg.) op. cit., p. 320-325.
- Ib., p. 322.
- 7. JONAS, H.: Technik, Ethik und Biogenetische Kunst, en R. FLÖHL (Hrsg.), op. cit., p. 9.
- Ib. p. 10.
- 9. Cf. The Genoma Initiative: Newsweek, 31 September 1987.
- 10. HÜBNLX, J.: Die Biotechnik wissenschaftliche, ethische und soziale Fragen. en R. FLÖHL (Hrsg.), op. cit., p. 163.
- 11. JUAN PABLO II: Discurso a los Participantes en el Congreso sobre Experimentación en Biología, 23 de octubre de 1982; Discurso a los Participantes en la XXXV Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, 29 de octubre de 1983.
  - Cf. Instrucción sobre el respeto de la vida humana naciente y la dignidad de la procreación, Congregación Para la Doctrina de la Fe, 22 de febrero de 1987, I, 3.
- 12. REITER, J.: Ethische Aspekte der Genforschung und Gentechnologie, en J. REITER und U. THEILE (Hrsg.), Genetik und Moral, Grünewald, Mainz, 1985.
- 13. BÖCKLE, F.: Gentechnologie und Verantwortung, en R. FLÖHL (Hrsg.), op. cit., p. 94.
- 14. REITER, J.: Ethik und Gentechnologie, en R. FLÖHL (Hrsg.), op. cit., p. 203.
- 15. BÖCKLE, F., art. cit., p. 89.
- 16. JONAS, H., art. cit., p. 3.
- 17. GOETHE, W.: Fausto, Segundo Acto.
- 18. JONAS, H., art. cit. p. 14.
- 19. Ib., p. 15.
- 20. Ibid.
- 21. TESTART, J.: L'Oeuf transparent, Flammarion, Paris, 1986.



## BIOTÉCNICA Y DIGNIDAD HUMANA

#### DIMENSIONES TEOLÓGICAS Y ÉTICAS DE LA BIOTÉCNICA

#### Frank Böckle

Profesor de Teología Moral. Facultad de Teología Moral de la Universidad Rheinische-Friedrich-Wilhelm, de Bonn

Después de enunciar dos tesis fundamentales: a) que el progreso técnico no puede dar por sí mismo el sentido de la existencia y que b) el ser humano no puede ser nunca, ni en sus orígenes, un instrumento para un fin, el autor entra en el terreno de la tecnología genética aplicada. El lector que provenga del campo científico habrá de tener en cuenta que la terminología del conjunto «autor-traductor» puede crear una cierta confusión. Cuando se habla de la ilicitud del «cultivo selectivo de células humanas» se quiere indicar lo que queda claro por el contexto, es decir, la ingeniería de mejora genética o perfectiva. Cuando se habla del «cultivo de seres humanos» se refiere a la hipotética posibilidad de individuos humanos clonados. La última parte del artículo deja abierta una importante cuestión: la de nuestra responsabilidad y sus límites ante las generaciones futuras.

#### INTRODUCCIÓN

El progreso científico —hasta muy recientemente, fue casi siempre motivo de elogios - ocasiona hoy día más temores que esperanzas. La racionalización del mundo del trabajo, mediante la utilización del ordenador, los problemas del medio ambiente vinculados a ciertas fuentes de energía -hidrocarburos, fisión nuclear-, el abismo que se abre entre las consideraciones humanitarias y las posibilidades científicas en el campo de las tecnologías de la salud, las posibles consecuencias en el presente y en el futuro del desarrollo de nuevas sustancias en biología molecular y en ingeniería genética son algunos de los problemas que actualmente preocupan a muchos. La ciencia aparece hoy día de manera general, como un poder misterioso, o según expresión de Hegel como algo «más allá y fuera de» que infunde miedo. Sin embargo no basta esto para explicar el profundo escepticismo, que muchos, entre los cuales hay algunos científicos, oponen a la noción de progreso. Así el bioquímico Erwin Chargaff escribe, en su autobiografía, respecto a la fisión del átomo y a la bioquímica de la herencia a la cual había contribuido de manera apreciable: «En ambos casos (tanto si se trata del núcleo del átomo como del núcleo de la célula) tengo la impresión que la ciencia

ha desarrollado una sofisticada tecnología, muy lejana de la de aquellos primeros cazadores que conservaban celosamente el fuego. En nuestro tiempo, Ícaro y Prometeo han cedido su puesto a Fausto. Es el gran sueño y el gran reto de la ciencia actual conocer y dominar los secretos más recónditos de la materia y de la vida, de la misma vida humana. Pero Ícaro y Prometeo no han perdido su actualidad; deben seguir existiendo en nuestro horizonte como un continuo recordatorio de que no se pueden quemar etapas, de que debe procederse paso a paso, de que continúa existiendo el peligro de que nuestros ambiciosos proyectos pueden acabar en una gran catástrofe. Nuestras alas pueden reblandecerse y hacer que el hombre se estrelle en su precipitado deseo de volar demasiado deprisa. Ícaro y Prometeo son hoy esa gran instancia ética, con la que debe confrontarse siempre nuestro deseo y nuestra ambición de convertirnos en Fausto.

#### NOTAS

- 1. BLEICHER, S.: Neue Biotechnologie und Gentechnik: Zukunftstechnoligien olme Risiken?, en R. FLÖHL. (Hrsg.), Genforschung. Fluch oder Segen?, J. Schweitzer Verlag, München 1985.
- 2. KAUFMANN, A.: Der entfesselte Prometheus, en R. Flöhl (Hrsg.), op. cit., p. 262.
- 3. Cf. GAFO, J.: El fascinante reto de la ingeniería genética. Sal Terrae (1986) 519-534; FRIEDMAN, TH., Gene Therapy, Fact and Fiction, Banbury Public Information Report, 1983.
- 4. Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa, 33 Sesión Ordinaria, Recomendación 934 (1982) 3, V.

- 5. CHARGAFF, E.: Wenig Lärm um Viel. Bemerkungen zur genetischen Bastelsucht, en R. FLÖHL. (Hrsg.) op. cit., p. 320-325.
- Ib., p. 322.
- 7. JONAS, H.: Technik, Ethik und Biogenetische Kunst, en R. FLÖHL (Hrsg.), op. cit., p. 9.
- Ib. p. 10.
- 9. Cf. The Genoma Initiative: Newsweek, 31 September 1987.
- 10. HÜBNLX, J.: Die Biotechnik wissenschaftliche, ethische und soziale Fragen. en R. FLÖHL (Hrsg.), op. cit., p. 163.
- 11. JUAN PABLO II: Discurso a los Participantes en el Congreso sobre Experimentación en Biología, 23 de octubre de 1982; Discurso a los Participantes en la XXXV Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, 29 de octubre de 1983.
  - Cf. Instrucción sobre el respeto de la vida humana naciente y la dignidad de la procreación, Congregación Para la Doctrina de la Fe, 22 de febrero de 1987, I, 3.
- 12. REITER, J.: Ethische Aspekte der Genforschung und Gentechnologie, en J. REITER und U. THEILE (Hrsg.), Genetik und Moral, Grünewald, Mainz, 1985.
- 13. BÖCKLE, F.: Gentechnologie und Verantwortung, en R. FLÖHL (Hrsg.), op. cit., p. 94.
- 14. REITER, J.: Ethik und Gentechnologie, en R. FLÖHL (Hrsg.), op. cit., p. 203.
- 15. BÖCKLE, F., art. cit., p. 89.
- 16. JONAS, H., art. cit., p. 3.
- 17. GOETHE, W.: Fausto, Segundo Acto.
- 18. JONAS, H., art. cit. p. 14.
- 19. Ib., p. 15.
- 20. Ibid.
- 21. TESTART, J.: L'Oeuf transparent, Flammarion, Paris, 1986.



## BIOTÉCNICA Y DIGNIDAD HUMANA

#### DIMENSIONES TEOLÓGICAS Y ÉTICAS DE LA BIOTÉCNICA

#### Frank Böckle

Profesor de Teología Moral. Facultad de Teología Moral de la Universidad Rheinische-Friedrich-Wilhelm, de Bonn

Después de enunciar dos tesis fundamentales: a) que el progreso técnico no puede dar por sí mismo el sentido de la existencia y que b) el ser humano no puede ser nunca, ni en sus orígenes, un instrumento para un fin, el autor entra en el terreno de la tecnología genética aplicada. El lector que provenga del campo científico habrá de tener en cuenta que la terminología del conjunto «autor-traductor» puede crear una cierta confusión. Cuando se habla de la ilicitud del «cultivo selectivo de células humanas» se quiere indicar lo que queda claro por el contexto, es decir, la ingeniería de mejora genética o perfectiva. Cuando se habla del «cultivo de seres humanos» se refiere a la hipotética posibilidad de individuos humanos clonados. La última parte del artículo deja abierta una importante cuestión: la de nuestra responsabilidad y sus límites ante las generaciones futuras.

#### INTRODUCCIÓN

El progreso científico —hasta muy recientemente, fue casi siempre motivo de elogios - ocasiona hoy día más temores que esperanzas. La racionalización del mundo del trabajo, mediante la utilización del ordenador, los problemas del medio ambiente vinculados a ciertas fuentes de energía -hidrocarburos, fisión nuclear-, el abismo que se abre entre las consideraciones humanitarias y las posibilidades científicas en el campo de las tecnologías de la salud, las posibles consecuencias en el presente y en el futuro del desarrollo de nuevas sustancias en biología molecular y en ingeniería genética son algunos de los problemas que actualmente preocupan a muchos. La ciencia aparece hoy día de manera general, como un poder misterioso, o según expresión de Hegel como algo «más allá y fuera de» que infunde miedo. Sin embargo no basta esto para explicar el profundo escepticismo, que muchos, entre los cuales hay algunos científicos, oponen a la noción de progreso. Así el bioquímico Erwin Chargaff escribe, en su autobiografía, respecto a la fisión del átomo y a la bioquímica de la herencia a la cual había contribuido de manera apreciable: «En ambos casos (tanto si se trata del núcleo del átomo como del núcleo de la célula) tengo la impresión que la ciencia

ha franqueado un umbral que debería haber respetado». ¿La ciencia, verdaderamente, no debería haber renunciado? La pregunta carece totalmente de validez. Si la respuesta fuese afirmativa, Oswald T. Avery tendría que haber renunciado a sus investigaciones sobre la transformación de los tipos de pneumococus. Ahora bien -como dice expresamente el mismo Chargaff— esta investigación le había incitado a proseguir la investigación de los ácidos nucleicos del tipo desoxirribosa. Consecuentemente esto significaría el abandono, la renuncia al progreso. Declaraciones de esta clase, cuando provienen de científicos prestigiosos, no dejan de influir en la opinión pública. Nos encontramos también en contradicción profunda con las visiones utópicas de los años 30 de Huxley (Brave New World, London 1932; «Un mundo feliz», Londres 1932) y de H. J. Miller (Out of Nigth, A biologist's view of the Future, New York 1935; «Lejos de la noche, cómo ve el futuro un biólogo» New York 1935), así como con el optimismo de la postguerra mostrado por ejemplo en el simposium Ciba, 1962. Estas obras han contribuido bastante a la incomprensión y a la desconfianza contra las cuales han de luchar hoy día los auténticos científicos. Mientras H. J. Miller sueña que llegará a ver el día en que la ciencia genética usurpará el poder creador de Dios «y crear a su imagen un ser divino, a cuyo lado serán irrisorias las divinidades míticas de la historia», el hombre de hoy retrocede frente a las posibilidades que se le ofrecen de crear y aniquilar. Se pregunta si estos privilegios divinos pueden ponerse en manos del hombre y reclama un control ético y político. Asimismo, se puede preguntar si estas reflexiones eficas no llegan tarde. Si la ciencia nos ha enseñado los métodos del poder, corresponde a la ética enseñarnos a ejercer este poder de manera responsable. Cuanto más la ciencia y la ténica nos faciliten las claves que nos permitan hacer nuestra voluntad, más desamparados nos hallamos frente a la cuestión de saber qué es lo que exactamente queremos. Cuanto más se ensanchan las vías hacia el futuro, menos capaces parecemos de determinar qué futuro queremos. «En la medida en que la ciencia hace abstracción de todos los valores, aquellos que permiten situar las adquisiciones científicas no pueden ser desvinculados de esta ciencia; sin embargo resultan arbitrariamente de intereses sociales, económicos y políticos preexistentes, o de preferencias subjetivas» (J. Moltmann, The Challenge of Life, Roche Anniversary 1971). Frente a estas tendencias, estamos moralmente obligados a establecer un diálogo interdisciplinar a fin de estudiar las posibilidades de las biotecnologías teniendo en cuenta la dignidad humana.

#### DOS TESIS FUNDAMENTALES

#### Primera tesis

El progreso técnico por sí mismo no puede dar un sentido a la vida ni fijar sus valores. Si el progreso científico y técnico ha de servir al hombre, es necesario que esté guiado por un espíritu de responsabilidad fundado en el respeto al hombre y a su libertad.

Esta tesis no pretende decir que los representantes de las ciencias de la vida hayan de consultar a los filósofos y teólogos antes de estudiar la materia. Únicamente los científicos son competentes para comprobar o para invalidar experimentalmente sus hipótesis. Se trata solamente de saber si la vía experimental permite explorar *todas* las dimensiones de la realidad y conocer al hombre en su *integralidad*. La procreación y el nacimiento forman parte de la vida sexual del hombre. En este contexto, el hombre, en primera instancia, no es sino una de las especies del mundo animal, un ser viviente particular entre los demás. Desde este punto de vista, para el investigador, no hay más que una diferencia de grado entre la manera como manipular la sustancia genética de su propia especie o la de las plantas o los animales. La diferencia entre un embrión de rata y un embrión humano es cuestión de grado, no de naturaleza.

Ante este hecho, el especialista en ciencias humanas tiene que incitar estas ciencias hacia una investigación introspectiva del hombre sobre sí mismo. La conciencia de sí mismo forma parte del conocimiento del hombre, pero este conocimiento no aparece cuando solamente se consideran los componentes genéticos y químicos. Esta mirada del hombre sobre la comprehensión de sí mismo, lo acerca y lo aleja, a la vez, de la naturaleza. Acerca de esta visión, se han fundado, en el transcurso de la historia, la civilización y el derecho de los hombres. Fenómenos como libertad y responsabilidad sólo es posible comprenderlos en este contexto. No hay ética sin antropología, sin un cierto concepto del hombre. Si la ética quiere invocar un espíritu científico ha de hacer plausible, como un presupuesto, esta concepción del hombre y ha de hallar una argumentación que le permita justificar las consecuencias que de ello se deriven. Ciertamente, la ética implica una opción fundamental (del hombre respecto a sí mismo); pero no es una simple profesión de fe; es también una tarea que exige mucha paciencia en la argumentación. Ello es particularmente importante en nuestro tiempo, que tiene una fuerte carga emocional.

#### Segunda tesis

Las formas de desarrollo de los seres humanos no son, como tampoco lo son los seres mismos, un material libremente disponible para fines experimentales. Por principio, las formas de vida humana no pueden ser instrumentalizadas más que para la finalidad de la vida misma (esta tesis está de acuerdo con la toma de posición de un grupo de estudios de la Asociación de Científicos alemanes).

Esta tesis, que es la constatación de un principio general, afirma que las formas de desarrollo de los seres humanos, en tanto que vida individual potencialmente orientada a la subjetividad, no pueden estudiarse independientemente del mismo ser. Mientras que desde el punto de vista biológico, se puede hablar de una identidad de la determinación genética, no se puede aplicar igualmente este principio al ser humano que existe realmente (existencia personal). Anteriormente a la determinación biológica referente a un solo individuo (que no puede ser dividido en dos o más individuos), desde el punto de vista antropológico, no se puede hablar de un ser humano que existe realmente. En realidad, se trata de una nueva vida humana, genéticamente y morfológicamente determinada, potencialmente orientada hacia el desarrollo de una persona individual. En este sentido, difiere en principio y no solamente en grado de toda forma de desarrollo animal, lo cual da al embrión humano una condición moral. Y el embrión, en tanto que objeto de investigación, conserva esta condición. No se puede disponer de este embrión para hacer de él cualquier cosa. En primer lugar, esto es válido para la investigación aplicada. La finalidad que le corresponde debería ser el mantenimiento de la vida humana, y ello es también aplicable a la investigación fundamental. El interés en profundizar los conocimientos científicos no es tan fuerte para que en nombre de este progreso se consideren caducas todas las barreras vinculadas a la condición moral del objeto a investigar.

#### CUESTIONES CONCERNIENTES A LA BIOGENÉTICA DESDE UN PUNTO DE VISTA ÉTICO

#### Formulemos tres preguntas

- 1. ¿Qué se entiende por biogenética, y cómo se ha de valorar fundamentalmente?
- a) En sentido estricto, con la expresión «tecnología genética» se entiende la recombinación (o sea la unión y la multiplicación) de fragmentos del material genético de las diversas especies

de seres vivientes. La base de ello reside en el hecho de que la información genética de todos los seres vivos de la tierra deriva de la misma sustancia y por esto la estructura de todos los organismos, desde las bacterias a las plantas, a los animales y hasta al hombre se basa en los mismos principios fundamentales. El portador de la información es el ácido desoxirribonucleico (DNA = ADN) que se encuentra en todas las células de todos los seres vivos. El ADN siempre está constituido por los mismos elementos. La manera como estos elementos se combinan entre sí (en la secuencia de las cuatro bases) codifica la información según la cual cada organismo se desarrolla de manera diferenciada. La igualdad de la estructura molecular de los ADN, así como la validez de los mismos principios de desarrollo, hacen posible la combinación de fragmentos parciales de ADN de diversas procedencias, incluso de diversas especies. Por ejemplo es posible unir un fragmento de ADN extraído de una mosca, o de un hombre, con determinados fragmentos procedentes de bacterias (que se denomina hibridación molecular). La molécula obtenida de esta manera puede introducirse en una célula-hostaje o célula-huésped, donde puede multiplicarse y activar y hacer efectiva su nueva información (expresión). En esto consiste el procedimiento básico de la tecnología genética.

b) ¿Cómo ha de valorarse desde el punto de vista ético esta técnica de recombinación? ¿Compete al hombre introducir en el circuito cromosómico de una célula reproductora información genética de una especie distinta para conseguir organismos enriquecidos con una nueva cualidad? Ésta es la pregunta formulada por el filósofo Hans Jonas en su conferencia pronunciada en Frankfurt el año pasado con motivo del centenario de la Hoechst-Pharma. Sin lugar a dudas hay diferencia entre la tecnología genética cuando se practica en el cultivo de las especies vegetales o en la cría de las especies animales. En este caso, la intervención tradicional del hombre es sobre aquello que las especies correspondientes le suministran con toda la cantidad material y todas sus variedades y con ulteriores mutaciones. En el caso de la técnica de recombinación de ADN hay una intervención directa en el proceso de estructuración molecular de una determinada especie. No se puede minusvalorar esta diferencia cualitativa existente entre los métodos de cultivo tradicionales y los nuevos, cuya consecuencia tiene una enorme importancia por su implicación en la responsabilidad moral. Pero de esto hablaremos más adelante. Yo no veo, aún, en la diferencia entre los dos métodos ningún motivo para que esta nueva técnica se haya de considerar, a priori y totalmente, como inadmisible. Recalco esto, porque a menudo se oye decir que el hombre ultrapasa un límite, que en principio no debe ser ultrapasado, cuando interviene directamente sobre su material hereditario mediante la tecnología genética; con ello, en cierta manera, se introduce en un campo que por principio no pertenece a su competencia. Este razonamiento nos lleva, como mínimo, a pensar que la tecnología genética intenta realizar un proceso que ya se verifica de modo natural en el caso de las bacterias.

Por medio del simple contacto de las células se transfiere un anillo de ADN (plasmida), incluso entre células de especies diferentes. Se denomina una transmisión horizontal de información genética, en la cual se produce un intercambio entre diversos organismos no emparentados entre sí. Con la técnica de la recombinación de ADN, el hombre se apropia de un proceso, cuyos medios la naturaleza misma pone a su disposición, casi de manera ejemplar. Por consiguiente, un proceso similar no puede ser declarado inadmisible únicamente por el hecho de que este conocimiento sea emprendido y llevado adelante por el hombre. El límite decisivo entre la intervención lícita y la ilícita sobre el material genético no reside solamente en la cuestión de si la manipulación genética se realiza directamente o indirectamente, ni tampoco consiste en la distinción entre «vieja» y «nueva» genética. La diferencia decisiva no reside en el método sino en el fin que el hom-

bre se proponga. Es por ello —como ya he destacado— que se han de considerar las posibles consecuencias.

cél

la

cua

es

da

jor

de

vir

de

tro

ble

en

car

la

me

cić

car

el l

ma

el l

qu

est

cu

co

uti

de

res

du

la

de

el l

tip

y e

bie

0 1

y l

sin

tar

en

for

se

mi

los

tec

cie

Dre

la

too

no

sis

mı

em

na

la

tar

ble

da

tic

#### 2. ¿Qué es y qué se quiere conseguir con la tecnología genética y cómo se han de valorar sus fines?

a) En primer lugar consideraremos la tecnología genética en relación con la investigación básica. Con su ayuda es posible analizar la estructura genética y ver si se pueden obtener consecuencias adecuadas acerca de la interdependencia de las diversas informaciones genéticas mediante intercambios, aportación o multiplicación de determinadas secciones del tejido genético. Se puede descubrir el lenguaje cifrado de los genes en organismos cada vez más numerosos. La investigación básica se funda en la pregunta que recuerda al Fausto: ¿qué núcleo aglutina el mundo en intimidad más profunda? Esto es la legítima curiosidad del científico: el interés por el objeto. Esto no significa que la investigación básica sea neutral respecto a los valores. La frecuente frase, que la investigación básica sirve a un conocimiento no ligado al sistema de valores, que por ello es éticamente indiferente, y que sólo su aplicación tenga importancia desde el punto de vista ético, no contribuye ciertamente a esclarecer la cuestión de la responsabilidad. Evidentemente no se puede separar la investigación básica de la aplicada. Toda obstinación en el ámbito de la ciencia reside en la decisión libre motivada por los fines y por los valores, por tanto implica obligación y responsabilidad. Esto motiva el decidir si hay que seguir una determinada línea de investigación; el comprometer en ello el propio esfuerzo, y el escoger la investigación científica como tarea de la propia vida. No es una decisión poco importante el elegir una determinada orientación de investigación, perseguir unos determinados fines y utilizar para conseguir su finalidad unos determinados métodos. En todo lo referente a la decisión humana podemos estar motivados de maneras muy distintas, pero siempre hemos de estar humanamente justificados y responsabilizados. La ciencia, como actividad humana que es, nunca es totalmente independiente ni indiferente respecto a los valores. La ciencia se realiza en el marco de las condiciones generales históricas y de épocas. «Atenerse a ellas (las condiciones históricas y de épocas) en el proceso del conocimiento y de la justificación constituye el ethos histórico de una ciencia, el cual no puede ser inmunizado» (P. Good). Esto debe ser en último análisis justificado por los fines.

b) En el ámbito de la investigación aplicada, una primera finalidad consiste en la obtención, mediante la tecnología genética, de productos importantes desde el punto de vista terapéutico y comercial. Como ya se ha indicado antes, es posible introducir una información genética de una célula humana, del cuerpo o de la sangre, en un cultivo de bacterias, y dejarlas actuar. Con ayuda de las células bacterianas, las entidades-huéspedes pueden aprovecharse de proteínas que antes les faltaban totalmente o carecían de ellas, o no poseían en cantidad o cualidad suficiente, o no eran de la procedencia deseada. Uno de los procedimientos que ya se usan es la obtención de la insulina humana. Además se espera conseguir antígenos de virus y mejorar la producción de antibióticos.

La obtención de productos mediante los organismos (biotécnica) no es nueva; es el caso de productos como la cerveza, el queso y el «choucroute» (sauerkrant). Desde siempre el hombre ha utilizado bacterias y ha producido cultivos. Con la tecnología genética consigue optimar los procesos biotécnicos, prefijando modificaciones genéticas de los organismos implicados.

En el ámbito de estos objetivos no se ve ningún motivo de inadmisibilidad desde el punto de vista ético.

c) Un segundo campo de investigación aplicada está en relación con las modificaciones genéticas de los organismos utilitarios, por ejemplo el mejoramiento de las plantas industriales.

A título experimental, ya se ha conseguido introducir en las

322 LABOR HOSPITALARIA / N.º 214

células de organismos superiores genes multiplicados por vía de la clonación. «Cada célula acoge este ADN, el cual queda así adecuadamente integrado en su propio genoma y a partir de ahora es heredado por las sucesivas generaciones de células, producidas por la segmentación de la célula inicial» (O. Hess). Aún mejoran los efectos si se puede conseguir utilizar los portadores de información adecuadamente preparados (vectores).

Por ejemplo se pueden utilizar como transmisores genéticos, virus que implanten las células de los mamíferos. En el cultivo de plantas y animales se confía, con ese fundamento, poder introducir una determinada característica en una especie disponible. Así por ejemplo se intenta obtener una mayor base proteica en las patatas, o también conseguir desarrollar en el maíz algún carbohidrato más sano y más fácilmente digerible. Es evidente la utilidad que esta investigación ofrece a los problemas de alimentación del tercer mundo.

d) Llega ahora el punto particularmente crítico de la aplicación de la tecnología genética al hombre. Aquí la problemática cambia radicalmente a causa de la diferencia fundamental entre el hombre y los demás seres vivos, como bacterias, plantas o animales. En efecto, únicamente el hombre es persona.

Ante el investigador, en toda investigación o intervención en el hombre, como objeto de investigación, hay un sujeto humano que nunca puede ser utilizado como mero medio para un fin. Con esto se excluye en principio todo experimento y todo intento de cultivo de los embriones humanos. Únicamente si se admite esto con toda claridad, es posible entrar en la discusión acerca de la utilización de los métodos de la tecnología genética en el campo de la biología y la medicina humana.

Actualmente se discuten tres campos específicos de aplicación respecto a los métodos que tienen por objeto al hombre.

El primero se refiere al análisis del genoma humano individual. El genoma contiene la información completa destinada a la estructuración y función de cada cuerpo humano y por tanto de su genotipo. El cuadro completísimo con el que se presenta el hombre, con toda su potencialidad somática y espiritual (fenotipo), toma consistencia sólo en la interacción entre el genotipo y el ambiente, pero teniendo en cuenta que la influencia del ambiente sobre ciertas características del genoma puede ser más o menos grande. En muchos casos las propiedades del carácter y las peculiaridades somáticas no son atribuibles a un solo gen, sino a la interacción de la mayoría de elementos de tejido hereditario bajo el condicionamiento del ambiente. En cambio, muchas enfermedades de base hereditaria (por ejemplo la anemia falciforme y la diabetes) están determinadas por un solo gen (por ello se denominan de carácter monogénico).

Con ayuda de los métodos biocelulares (como la observación microscópica del número y de la forma de los cromosomas), de los métodos bioquímicos, y, de manera siempre creciente, de la tecnología genética, es posible actualmente efectuar un análisis científico del genoma humano. El objetivo es —por una parte—profundizar el conocimiento de la estructura y de la función de la información de la tecnología genética. Por otra parte, estos métodos pueden utilizarse para aislar enfermedades hereditarias monogénicas o su predisposición a ellas en cada individuo humano.

El análisis del genoma tiene aplicaciones tanto en la diagnosis prenatal como en la postnatal. Esto proporciona ciertamente muchas posibilidades de protección de la vida y de la salud; sin embargo también contiene una serie de peligros: en la fase prenatal se piensa a menudo en la interrupción del embarazo. Pero la enfermedad de un individuo humano nunca es motivo para matarlo. En el ámbito de la vida postnatal surgen una serie de problemas relacionados con la información y la protección de los datos adquiridos.

El segundo ámbito de aplicación se refiere a la *terapia genética*. No se puede dar una prognosis temporal exacta. Actualmente, no obstante, parece muy posible que en el futuro la terapia de una sola enfermedad monogénica será factible mediante la transferencia y la inclusión de la correspondiente información genética sana en determinadas células somáticas. Se piensa, por ejemplo, en los casos en que las células originarias de la médula ósea de un paciente, a consecuencia de un defecto hereditario del gen de la hemoglobina, no pueden producir suficientes glóbulos rojos normales (anemia falciforme).

En este caso probablemente podrá tener éxito el procedimiento de extraer células originarias de la médula ósea, adicionando a una solución del cultivo extracorporal el gen necesario, encargado de la formación normal de la hemoglobina y de seleccionar las células en que el gen funciona. Las células así obtenidas, después de relativa multiplicación, pueden reimplantarse en la médula ósea. Aquí se trata fundamentalmente de una terapia, que bajo el aspecto ético, se considera como un trasplante de tejido.

De momento la implantación de genes extraños en unos ovocitos humanos fecundados, a fin de reemplazar a los genes que faltan, no es posible. Quizá, con certeza, nunca sea posible. No obstante no habría nada que objetar, en principio, contra tal intervención terapéutica correctiva a condición, naturalmente, de que en todas las etapas preparatorias de esta operación tampoco hubiese ningún motivo de reserva. Aparentemente es aquí donde residen las grandes dificultades. El éxito de esta intervención únicamente podría controlarse en un ser humano que hubiese alcanzado su desarrollo, lo cual supondría una instrumentalización del hombre que no es admisible.

La aplicación de la ingeniería genética a la cría selectiva de seres humanos, de momento, tampoco es posible. En otro aspecto, es probable que no lo sea nunca de manera antropológicamente aceptable. El hecho de que se haya conseguido transmitir a una rata la información de la hormona del crecimiento es un argumento muy débil, y que deja sobreentender que el ser humano es concebido como una simple suma de características genéticas. De este modo se le podría manipular para fines determinados con una sencilla adición o sustracción. Es evidente en ello la confusión con la cría animal. Igualmente es también clara la diferencia entre el respeto a las recomendaciones referentes a la genética humana en la procreación y a las ideas relativas a las intervenciones que tienen una finalidad determinada en los genomas. Incluso si la elección tuviera que hacerse en función de la salud de la pareja, se trata de intervenciones que cuestionan la identidad y la integridad de un ser humano. Así, pues, a partir de ahora, se puede decir con certeza que toda forma de cultivo selectivo de células humanas es profundamente contrario a la dignidad humana y a los derechos del hombre en general.

El tercer y último campo de aplicación se refiere a la *implantación de información genética en el óvulo humano fecundado*. Y aquí la cuestión ética se torna particularmente crítica.

Si en el futuro se ha de tener éxito en reparar una anomalía genética (por ejemplo la carencia de un determinado gen) en un óvulo humano, mediante la intervención de tecnología genética, nunca se podrá objetar contra tal procedimiento correctivo. Esto implica que cada paso que lleva a este nivel de intervención correctiva, nunca ha de ser tampoco motivo de preocupación ética. Pero seguramente, al menos actualmente, no es posible pensar aún en semejante práctica terapéutica correctiva.

En la línea de los principios queda excluida —como ya se ha dicho— cualquier manera y cualquier intento de cultivo de seres humanos. Esto también es válido para los experimentos de reproducción asexual de los seres humanos mediante la técnica del intercambio de los núcleos de las células. También se incluyen en estos experimentos intentos similares, todavía en el campo de la hipótesis. Tales experimentos e intentos tienden a predeterminar de manera profunda la estructura personal del sujeto. Y ya, ahora, se puede decir con seguridad que cualquier cultivo del ser humano contradice la dignidad del hombre, porque ello

traiciona el origen y viola así, de manera grave, el derecho a la integridad corporal.

#### 3. ¿Qué es lo que se puede decir referente a las posibles consecuencias de la tecnología genética?

Aunque en la línea de los principios sea asegurable la no responsabilidad de una nueva tecnología genética, es necesario, no obstante, seguir examinando la aplicación ulterior de una nueva técnica teniendo en cuenta sus posibles consecuencias. Ésta es una tarea que nunca se puede llevar a cabo de manera completa o definitiva, porque siempre queda abierto tanto el factor de utilidad como el de riesgo. Mientras los efectos colaterales e inmediatos de un experimento sean controlables con relativa facilidad, las consecuencias a medio y a largo plazo de una tecnología se escapan de una diagnosis segura. Esto depende, por una parte, del hecho de que todavía no son suficientemente claras todas las bases teóricas de un procedimiento y de que las hipótesis se han de verificar en la práctica. Por otra parte, empero, esto depende aún del hecho de la falta, más que nunca, de un sólido conocimiento capaz de pronosticar los efectos de la nueva tecnología sobre el ambiente ecológico y social.

La fuga de microbios hacia el exterior parece, hoy día, que ha sido vencida. Queda abierta la cuestión de que si esto valdrá también para los neo-microbios que aún pueden ser cultivados y que tendrán que cumplir su propio trabajo bioquímico en ambiente abierto.

«No es previsible si estos anhelados servidores de la humanidad no podrán traspasar la delimitación restringida a su especificidad, ejerciendo una acción apropiada en un ambiente y en una serie de mutaciones, alterando así el equilibrio ecológico preparado para esta acción. ¿Es lícito hacer con el ambiente semejante juego de azar?» (Hans Jonas en el discurso de la Hoechst).

En este aspecto la opinión pública se pregunta con particular interés sobre las posibles consecuencias. Cuanto más aumentan las posibilidades técnicas de organizar nuestro mundo y nuestro ambiente, más se exige que el investigador no se limite a circunscribir la experimentación al estricto ámbito científico, respecto a la posibilidad y al riesgo de su investigación, sino que considere también sus consecuencias para la sociedad y para el mundo.

Esta exigencia es comprensible. Sin embargo, cualquier discusión acerca de la responsabilidad de las investigaciones científicas habrá que reconocer los límites de esta afirmación. Al igual que para cualquier responsabilidad moral, también para la del investigador, vale el que el científico sólo pueda considerar, bajo su responsabilidad, sus decisiones y las consecuencias predecibles de su obra o de sus omisiones. Las consecuencias han de ser previsibles para él. Según hemos visto, esto ya es difícil para los efectos a medio plazo; a largo plazo, es indudablemente excesiva la pre-

sión del investigador de confrontar estos efectos. Con sus reflexiones, el científico queda muy supeditado a la esfera inmediata de su práctica científica. Su competencia puede ser solamente el poner en evidencia las posibilidades y consecuencias de la decisión, que de otra manera la gente no conocería. No obstante, con ello, cada parte de la misma ciencia queda pendiente de un diálogo científico-político y científico-ético; únicamente del diálogo puede surgir un entendimiento sobre los intereses dominantes, sobre los valores y sobre la prioridad de los valores.

Hans Jonas, en el intento de trazar una ética para la civilización de la técnica, sostiene la tesis que actualmente la ética no se puede delimitar como ética del presente sino como ética del futuro, una ética de responsabilidad en perspectiva. Su imperativo categórico dice: «Obra de manera que los efectos de tu acción sean compatibles con la permanencia de una vida auténticamente humana sobre la tierra». No es lícito arriesgar la inexistencia de las generaciones futuras por la existencia de la generación actual. El principio utópico de la esperanza debe ser sustituido por el «principio de responsabilidad», que precisamente para evitar el desastre, prevé seriamente una posible catástrofe.

Este predominio del pronóstico negativo, en Jonas, no proporciona ningún criterio suficiente para comprender qué debe hacerse responsablemente en el proceder actual. Al contrario, éste no da un conocimiento motivado de lo que con seguridad debe dejar de hacerse. Si quisiéramos seguir esta tesis, en tanto que no pueda excluir con seguridad el predominio de las consecuencias negativas, se debería omitir toda clase de aplicaciones. Si así lo hiciéramos, significaría el fin del progreso técnico. Nuestra tesis no es: stop, sino step by step (paso a paso) o doing by risk (hacer con riesgo). Ésta es —según mi opinión— la visión adecuada para un cristiano. Debemos moderar nuestras decisiones concretas respecto a un valor positivo. Jonas mismo indica que la «verdadera vida humana» no es pensable sin el respeto a la dignidad y libertad de cada individuo concreto. Este respeto no se satisface mientras se hagan valer únicamente los propios derechos. En una mentalidad de esta clase, la responsabilidad de la ciencia hay que entenderla solamente como el juego de la pretensión y de la contra-pretensión. Al contrario, la responsabilidad de la ciencia solamente puede clarificarse por un profundizada reflexión sobre la esencia de la libertad moral. La libertad moral es la libertad asumida como es debido. Ésta se asume como es debido mediante el servicio al bien común de todas las generaciones, incluidas las futuras. Es necesario considerar y asegurar el mundo humano en su totalidad y multidimensionalidad. De esto no sólo forma parte el ambiente, cuya importancia es más percibida que nunca, sino también la vida, que en las instituciones implica la comunidad jurídica.

D

de

de

SC

de

CE

es

p

ci

Ca

al

re

de

de bi ci va si

DI

La ciencia tampoco puede eximirse de esta responsabilidad, bajo pena de la pérdida de su propia libertad.

## ROBLEMÁTICA ÉTICA DE LA INGENIERÍA GENÉTICA

#### Manuel Cuyás, S.J.

Profesor de Teología Moral. Instituto Borja de Bioética. Facultat de Teologia de Catalunya. Universidad Gregoriana de Roma

La ingeniería genética como acción del hombre sobre la naturaleza se describe en sus consecuencias positivas en el mundo físico, animal y vegetal y se advierte también del peligro ecológico que puede resultar sin un correcto control. La aplicación en la terapéutica genética, tanto somática como germinal correctora e incluso perfectiva del genoma, se presentan ante una luz tan positiva que el artículo merece el calificativo de excepcional. Las matizaciones y condiciones «sine qua non» para una lícita aplicación son debidamente analizadas y ponderadas.

#### INTRODUCCIÓN: DE MENDEL Y DARWIN A LA RECOMBINACIÓN GENÉTICA

Las experiencias realizadas por Gregor Mendel († 1884), cruzando diversas variedades de guisantes y observando los resultados, se dieron a conocer al público el año 1866 en las Memorias de la Sociedad de Naturalistas de Brno con el título Ensayos sobre los híbridos vegetales. Con ellos puso los fundamentos de la genética como ciencia; las leyes que rigen la transmisión de caracteres en las generaciones fruto de una hibridación quedaron establecidas.

El año 1859 había publicado Charles Darwin († 1882) su obra El origen de las especies y, a partir de las variedades percibidas por él al observar la naturaleza, formulaba la teoría de la evolución de la vida, desde las formas más simples hasta realizaciones cada vez más perfectas, a través de una progresiva acomodación al medio por parte de las especies primigenias y de cruces o errores, tan afortunados como fortuitos, entre linajes diversos.

No ha resultado fácil coordinar teóricamente mendelismo y evolución en la síntesis actual1. Pero, sin conocer la explicación darwiniana ni las leyes de hibridación, la cultura agrícola y ganadera habían permitido al hombre, desde la Edad de Piedra, mejorar determinadas cualidades de sus cultivos y de sus reses mediante la selección de las variedades más preciadas del producto y mediante la inducción de los cruces adecuados. Tales técnicas, de todos modos, sólo muy lentamente, mediante pequeños cambios mantenidos en la misma dirección a través de varias generaciones, lograban modificar la calidad y/o fecundidad de las nuevas plantas o animales en una forma y cantidad estadísticamente

Hasta tiempos muy recientes no se había individuado el gen, sujeto transmisor de las diversas características y funciones biológicas. Más reciente es aún el hallazgo de métodos que permiten aislar genes (o grupos de genes) de una célula y recombinarlos con otros de la misma o de diversa especie<sup>2</sup>. La posibilidad de transferir propiedades, funciones e incluso porciones de patrimonio hereditario de un ser vivo a otro, provocando saltos en las mutaciones inasequibles antes por la agricultura y la zootecnia, ha supuesto un cambio cualitativo en el dominio del hombre sobre la naturaleza, incluso sobre la suya propia. Lo más nuevo es que semejantes procesos puedan ser provocados bajo su inmediato control<sup>3</sup>.

Nadie pone en duda que el acervo de nuevos conocimientos y nuevos métodos puestos a disposición del biólogo molecular tienen valor objetivo y suponen un gran avance científico y técnico, pero ciencia y arte no pueden hacerse cargo, sin salir de sus propios principios, del interés del hombre en su totalidad, individual y socialmente considerado. Corresponde a la ética-como-saber formular normas capaces de tutelar la dignidad de todo hombre en este nuevo mundo, de contenido y límites apenas conocidos, en que lo introduce la nueva tecnología. Corresponderá a la éticacomo-práctica promover, de acuerdo con ellas, la plena realización de toda persona, integralmente considerada, en su singularidad y en sus relaciones con las otras de su misma generación y de las futuras, salvaguardando la justicia en el disfrute de derechos entre ellas.

Abordaremos sucesivamente los problemas éticos planteados por la biotecnología, primero en cuanto a la vida generalmente considerada, segundo en cuanto a la justicia y tercero en cuanto a su aplicación en el mismo ser humano<sup>4</sup>. A modo de apéndice trataremos además algunas cuestiones vinculadas con el tema.

#### PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA VIDA EN GENERAL

Las primeras experiencias de recombinación genética se iniciaron en U.S.A. el año 1971 y pronto se revelaron, allí y en otras partes, extraordinariamente aptas para progresar en el conocimiento de las más elementales estructuras vitales, de los procesos que las mantienen, de las mutaciones a que están expuestas y de las causas que las motivan, así como de las posibilidades que tienen de reproducción.

Muy pronto el modificar y programar las características biológicas de bacterias y otros seres unicelulares, dotándolos de un determinado gen, se reveló muy importante para la industria y el comercio: permitía producir, con una pureza y calidad insospechadas, en poco tiempo y a costo muy reducido, moléculas orgánicas de importancia trascendental para la salud, como la insulina, la albúmina, el interferón, la hormona del crecimiento, etc.

Poco después se pasó al campo de los organismos pluricelulares con notables repercusiones en el mundo de la agricultura y de la zootecnia. Las cosechas y el ganado mejoran en cantidad y calidad: determinadas plantas pueden incorporar propiedades ajenas que, por un lado, hacen más rentable su explotación (p. ej., suplencia de abonos por síntesis vitales propias) y, por el otro, resultan más ricas en orden a la alimentación de sus consumidores (p. ej., aumento de proteínas); la biotecnología aplicada en las granjas de explotación permite también inducir una mayor producción de carne o la incorporación de otras propiedades útiles en los animales domésticos.

La recombinación genética y la fusión celular han dado también lugar a nuevos organismos capaces de convertir desperdicios en fuente de energía, y de eliminar las oleadas negras producidas por los petroleros accidentados, además de otros provechos.

Aparte los éxitos obtenidos en la producción farmacológica, se pensó muy pronto en la aplicación de los nuevos conocimientos a la terapia y al perfeccionamiento directo de la naturaleza humana, pero esto presenta dificultades específicas que estudiaremos en tercer lugar.

Baste subrayar entretanto que, la esperanza suscitada por los éxitos obtenidos con la aplicación de la recombinación genética al mundo físico, vegetal y animal, se vio desde el primer momento oscurecida y aun contrarrestada por el miedo a los peligros que entraña suplir la selección natural de las formas de vida por una decisión humana pretendidamente científica, tal vez incompetente y arbitrariamente injusta.

La posibilidad de adentrarnos en el mismo núcleo de las células para partir y recomponer los cromosomas tiene tanto paralelismo con la capacidad para desintegrar el átomo que no podía menos de despertar enormes suspicacias y temores. La administración por parte del hombre de la energía atómica se inició con una hecatombe y destruyó dos ciudades (6 y 9 de agosto 1945). Cuarenta y un años después, hoy en día, los «átomos para la paz y el bienestar» siguen siendo excepción, comparados con los armados y dispuestos para disuadir de la guerra amenazando con ellos. El mismo uso industrial no está exento de graves peligros, como ha demostrado con particular elocuencia la catástrofe de Chernobyl.

Añade dificultades el que sólo empezamos a conocer cómo están formados y se modifican los mensajes genéticos y sabemos aún mucho menos sobre el modo de regular su expresión5, e. d., sobre cómo hacer que actúen de un modo determinado en el tiempo preciso. Particular preocupación despierta el que las hipótesis hayan de comprobarse experimentalmente y el que los productos de la biotecnología adquieran en su obrar la autonomía que corresponde al ser vivo 6, aparte la doble posibilidad de multiplicar su acción mediante una reproducción acelerada y de dar lugar a mutaciones imprevistas en las nuevas generaciones, que se emanciparían al control humano.

El temor de que la formación de nuevas formas de vida ocasionase plagas difíciles y aun imposibles de eliminar, produjo en la opinión pública mayor impacto que la esperanza basada en las fuentes de riqueza y bienestar abiertas a una explotación beneficiosa de las nuevas posibilidades. Del temor a la hipotética epidemia, debida a nuevas plagas microbianas resistentes a todo antibiótico o productoras de toxinas sin antídoto conocido, se pasó pronto a considerar que las nuevas formas de vida, inducidas en bacterias, plantas o animales, aunque no dañasen de inmediato al hombre, podrían perjudicar a otros animales beneficiosos y causar supuestos trastornos en los ecosistemas con efectos nocivos e irreparables en la ecología ambiental. Se acabó por esgrimir también la amenaza de una guerra biológica con efectos devastadores. Los dos primeros temores hacen hincapié en el insuficiente conocimiento de las bases teóricas y en lo imprevisible de las reacciones y mutaciones naturales7. El último añade al cómputo de imprevisibles desastres la intervención perniciosa de la pasión desbordada y en la mala voluntad.

Los primeros en dar la voz de alerta y en reclamar del Estado normas coercitivas fueron científicos de primera línea y entidades académicas o eclesiásticas de prestigio indudable<sup>8</sup>. Los temores no fueron confirmados por los hechos y, transcurridos algunos años, las intervenciones del mismo nivel y estilo se expresaban en tono mucho menos alarmista.

La experiencia ha demostrado que la peligrosidad inherente a la biotecnología puede encauzarse en los límites de lo tolerable sin recurrir a medidas demasiado coercitivas, que podrían privar a la sociedad de innumerables bienes. La proporción debida entre la función legalmente controlada y el fin pretendido (presupuesto racional de toda norma jurídica) debe tutelar en lo posible el derecho personal del científico a investigar y dominar técnicamente la realidad (presupuesto de la necesidad o ausencia de alternativas menos agresivas). Dado que la legislación no

puede seguir de cerca las siempre nuevas experiencias, se han revelado particularmente útiles para el necesario control social la oportuna publicidad de aspiraciones y logros, junto con el establecimiento de comités de ética, integrados por expertos en diversas especialidades y dotados de una composición pluralista

en la concepción del mundo y de la vida.

Se impone ante todo desvelar el sentido de responsabilidad ética en el investigador a fin de que la fascinación técnica y el prurito de alcanzar nuevas metas no le ofusquen hasta el punto de arrostrar él mismo y someter a otros a peligros desproporcionados, habida cuenta de los beneficios perseguidos y de la probabilidad de alcanzarlos. De todos modos, las repercusiones de un error semejante en el mundo de los vivientes y en la sociedad reclama del Estado el establecimiento de controles y penas aptas para canalizar el progreso dentro de los márgenes de seguridad mínimamente exigibles. Tratándose de normas jurídicas, impuestas por una fundada presunción de peligro para el bien común, el científico habrá de tenerlas en cuenta al decidir en conciencia el modo. ritmo y dirección de sus trabajos.

La reflexión ética no ha podido menos de advertir que, si bien en cantidades infinitesimales, ciertas mutaciones genéticas tienen lugar espontáneamente en la naturaleza (el virus de la gripe cambia su estructura y cualidades cada año, haciendo difícil preparar la vacuna adecuada para el próximo brote epidémico) y que desde antiguo recorre el hombre a la acción multiplicadora de microorganismos (bacterias u hongos) para sazonar el pan, el queso, la cerveza, etc., mediante levaduras y fermentos9. No es que de ahí se siga la honestidad de la recombinación genética. La naturaleza, como categoría física o biológica, no es norma de moralidad. El juicio ético, positivo o negativo, depende solamente de que tal modo de proceder beneficie o perjudique al ser humano en cuanto tal 10. Sólo queda claro que los peligros de la biotecnología respecto a la vida, generalmente considerada, por grandes que puedan ser, son conmensurables con los de otras actividades humanas, fuente de bien y de mal. La ética no tiene por qué forjar principios de nuevo cuño para la acción personal temeraria en este campo. Lo mismo vale del peligro, en cuanto puede venir provocado por la insensatez o por la perversidad humanas, incluso en el supuesto de una posible guerra biológica.

La prudencia viene requerida en moral con tanta mayor urgencia, cuanto mayores son los bienes y males en juego. Paralizar la investigación genética en los vivientes inferiores supondría renunciar a gran parte de la soberanía del hombre sobre ellos y a enormes beneficios posibles. Ponerla en juego sin prever posibles daños podría significar desastres de incalculable trascen-

#### PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA ECONOMÍA, LA LIBERTAD Y EL PODER

La primera constelación de cuestiones éticas planteadas por la biotecnología surgió en torno al temor de que sus experiencias pudiesen atentar contra la vida, directamente o mediante la irreparable descomposición del equilibrio ecológico. La segunda gira en torno a la justicia.

Descubierta la estructura del ADN y conseguida la técnica capaz de cambiar los mensajes y las características vitales incluidas en sus secuencias, la biología molecular y la biotecnología inciden ampliamente en el mundo de la producción y del desarrollo. Aparte el influjo directo en el ser humano, de que hablaremos después, el dominio de la biología se convierte en biopoder a través de su influjo en la economía y en la política. Quienes administren los conocimientos y las técnicas de la recombinación genética tendrán en sus manos el destino de individuos, de amplias sociedades y de la humanidad entera.

Ya la inicial aplicación de la recombinación genética a la producción de nuevos medicamentos se reveló sobremanera beneficiosa desde el punto de vista económico y suscitó enorme interés por experimentar nuevos remedios y también por financiar la investigación previa, señal inequívoca de que se percibió en ello una ocasión óptima para hacer fortuna.

Si aceptamos la economía de mercado, los problemas éticos del provecho no ofrecen novedad especial y deben ser calificados de acuerdo con los principios que se siguen de la competencia leal y desleal, habida cuenta de las exigencias del bien común.

Corresponde al Estado (a nivel internacional sigue echándose en falta una autoridad coactiva capaz de imponer el orden debido) establecer las medidas necesarias para que la oferta y la demanda promuevan la oportuna cantidad y calidad de los bienes obtenidos, sin descuidar un reparto de los mismos que, a la vez, estimule la producción y cubra equitativamente las necesidades de todos. Las leyes que regulan la posibilidad de patentar microorganismos manipulados o, más bien, determinado modo de obtenerlos deben tener en cuenta los mismos principios.

Particular atención merece la relación entre el origen de los fondos y sus beneficiarios. Con frecuencia la construcción y mantenimiento de los laboratorios donde se investiga, así como la formación de los científicos, ha sido financiada con bienes públicos, que pasan luego a favorecer intereses privados, porque los fondos particulares se muestran más sensibles a las posibilidades de éxito y más generosos que el Estado para una financiación concreta. La investigación de mayor interés para todos a largo alcance podría no atraer suficientemente el capital privado. Aparte la corrección en justicia del desplazamiento sufrido por la inversión, la autoridad debe esforzarse por canalizar mayores recursos hacia el éxito social y el bien generalizado que hacia el provecho económico de unos pocos.

Los moralistas debemos prestar atención también al peligro de que insistentes y poderosas presiones de carácter económico, político y militar atenten contra los valores académicos de la libertad de investigación y de la fluida intercomunicación científica. El interés personal del experimentador, ávido por llegar el primero, atenta también contra el último valor indicado. El beneficio económico y el bien público, la producción industrial y la tarea universitaria pueden presentar intereses contrapuestos a corto alcance, porque el mayor beneficio del inversor y el prestigio científico del particular piden el secreto en la investigación, mientras que el progreso verdadero y la protección de las personas exigen la máxima comunicación de los resultados ya obtenidos. Son la mejor plataforma de lanzamiento hacia nuevos éxitos. Es evidente de qué parte deben estar el imperativo moral y la protección jurídica.

Conviene desarrollar el sentido de la responsabilidad al respecto en todo científico. Sólo así conseguirá mantenerse alerta para no hallarse inadvertidamente manipulado por grupos influyentes, poderes fácticos o el mismo Estado a costa de irrenunciables valores académicos <sup>11</sup>.

La configuración, la pertenencia y el empleo de nuevas formas de vida no puede abandonarse al afán de lucro y de poder. Supondría poner en peligro valores de tanto precio como la justicia y la libertad, el auténtico progreso humano y la autonomía universitaria. Se impone ponderar técnica y socialmente cada nuevo paso con el punto de mira puesto en el bien público más amplio y en el interés a largo plazo de toda la humanidad <sup>12</sup>. Los comités de ética a que aludimos antes, y un diálogo abierto con la opinión pública ilustrada, deben valorar las consecuencias políticas y éticas de un determinado proceder, contrastar la escala de valores vigente en la práctica, individuar las verdaderas prioridades y los intereses en juego.

#### PROBLEMAS PROPIOS DE SU APLICACIÓN AL SER HUMANO

La aplicación de la recombinación genética al hombre suscitó desde el primer momento enormes esperanzas y preocupaciones muy serias. El mismo año 1953, en que el mundo científico pudo

conocer las estructuras del ADN, tenía lugar en Roma el Primer Simposio Internacional de Genética Médica y, en su discurso a los participantes, el papa Pío XII, después de afirmar que «la genética práctica no reduce en modo alguno su papel al de espectador pasivo», que «la tendencia fundamental de la genética y de la eugenesia es influir en la transmisión de los factores hereditarios para promover lo bueno y eliminar lo nocivo» y que «esta tendencia fundamental es irreprochable desde el punto de vista moral» 13, concluía sus reflexiones éticas con estas palabras: «los objetivos prácticos que permite la genética son nobles, dignos de reconocimiento y de estímulo. Se le pide sólo que, al apreciar los medios destinados a conseguir sus objetivos, tenga siempre en cuenta la diferencia fundamental entre el mundo vegetal y animal, por un lado, y el hombre, por el otro. Entre los primeros puede disponer por completo de los medios para mejorar las especies y las razas. En el mundo del hombre, por el contrario, se halla siempre ante seres personales, cuyos derechos son intangibles, ante individuos sujetos ellos mismos a normas morales inflexibles, cuando ejercen su capacidad de suscitar una nueva vida. Así el mismo Creador ha establecido barreras en el campo moral, que ningún poder humano es competente para eliminar» 14.

El Creador (para quien no cree, el azar y la evolución) ha otorgado al hombre el dominio sobre cuanto le rodea y una sana administración de su propia vida 15. La recombinación genética no sólo pone en manos del hombre nuevas posibilidades de influir en la condición sana o enferma del individuo y de sus descendientes, sino que además, si modificase las estructuras básicas de su existencia tal como viene programada en los genes, determinaría en gran parte su manera de ser fisiológica y psíquica, podría atentar contra su identidad e incluso contra el mismo ser de la especie humana, cambiando la información biológica común a todos los individuos de ésta. En los seres inferiores podemos alterar incluso la especie, pero, cuando se trata de la persona humana, debe quedar a salvo también la singularidad, ya que cada individuo tiene un destino propio e inalienable; el hombre es «la única creatura terrestre a la que Dios ha amado por sí misma» 16. La relación entre integridad biológica e identidad personal o específica es muy profunda.

El acceso de la técnica a los confines de la existencia (puede modelarla de modo diverso) exige del moralista ampliar el horizonte en su visión del hombre y del mundo, y no pronunciarse sin tener en cuenta los nuevos datos científicos y experimentales, incluso aquellos que fuesen resultado de pruebas que no se pudieron realizar honestamente. Por otra parte, la posibilidad de cambiar el ser mismo del individuo y de un grupo humano exige una valoración ética que ha de tener en cuenta el sentido de la vida y de la muerte de cada persona en el conjunto de la sociedad actual y en la por venir. Porque la técnica y la ciencia posibilitan el progreso, pero no lo garantizan. Amplían el campo de la responsabilidad humana, pero corresponde a ésta, mediante la reflexión ética, dictaminar, desde más allá de los conocimientos adquiridos, cuál es el uso verdaderamente humanizante de las nuevas posibilidades y urgirlo.

Por un lado, se impone tratar al hombre siempre como sujeto dotado de autonomía en la decisión libre de su proceder (derechos de la persona). Por el otro, se siente y está él mismo éticamente obligado a proceder de acuerdo con su naturaleza racional y a crecer siempre hacia una más perfecta realización del propio ser (imperativo moral fundamental) <sup>17</sup>. El recurso a la recombinación genética en el hombre para curar o prevenir enfermedades, así como para potenciar determinadas cualidades e incluso para mejorar la dotación biológica de las nuevas generaciones deberá respetar siempre la identidad tanto del sujeto como de la especie y la apertura de cada uno hacia su máxima realización personal.

La identidad del sujeto viene condicionada por una doble estructura fundamental: la exterior o somática, básicamente determinada por la dotación genética, y la interior o psicológica, dependiente ciertamente de la primera, pero nunca plenamente reducible a ella. La primera, anatómica y fisiológica, sitúa a la persona en las coordenadas del tiempo (sucesión) y del espacio (límites) abriéndola a la relación hacia fuera y dotándola de los condicionamientos orgánicos básicos para el disfrute de sus cualidades específicas: entendimiento y libertad, así como para la relación interpersonal requerida por la naturaleza social del ser humano. La segunda, subjetiva y espiritual, le otorga razón, autoconciencia y continuidad, permitiéndole trascender el espacio y el tiempo, enraizada en el pasado por la memoria y expandida hacia un más allá siempre anhelado. No hay duda de que el poder de la ciencia y de la técnica ha ampliado las posibilidades y las esperanzas de ese ir más allá. Esta dimensión trascendente del mismo ser en cuanto humano es irrenunciable e incoercible. Desde la fe percibimos en ella el reclamo de un destino sobrenatural, que hizo exclamar a San Agustín «grande eres, Señor, y sumamente laudable; ...porque nos has hecho para ti y nuestro corazón está inquieto hasta que descanse en ti» 18.

La identidad pierde cierta integridad y permanencia somática y psicológica, pero no se opone al crecimiento, ni a todo otro aumento o disminución. La obligación ética de lograr la propia perfección y de este modo «realizarse», exige que no acepte uno disminución alguna, que no venga compensada por un tal aumento en otra dimensión del ser, que éste aboque en una más plena realización total de sí mismo. El que la merma en tiempo de vida y en la integridad corporal o psíquica venga compensada por otros crecimientos humanos y personales presupone el ejercicio razonable de la libertad.

Físicamente pudo siempre el hombre decidir sobre su ser o no ser, y también sobre la privación de algún miembro, órgano o función no vitales, pero la reflexión ética impuso siempre el máximo respeto a la vida y a la integridad. Las nuevas técnicas ponen además en manos del hombre la posibilidad de cambiar su propia manera de existir. Toda posible modificación debe salvaguardar la identidad, tanto individual como específica, la apertura o capacidad de expansión personal y la decisión libre en ella. Autonomía, identidad y posibilidad de crecimiento personal marcan los hitos (el límite) en la disposición libre y honesta de uno mismo y determinan la norma moral para el empleo de la recombinación genética en el mismo hombre.

Consideraremos hipótesis, que están muy lejos de ser hoy factibles; algunas, tal vez, no lo serán nunca, pero nadie puede excluir del campo de las posibilidades lo que la imaginación ya ha supuesto y «no es demasiado pronto para adelantar la consideración de lo que nunca ha sido antes considerado» <sup>19</sup>.

#### Recombinación genética con fines terapéuticos

Es natural que desde el primer momento pusiesen los médicos las mayores esperanzas en la recombinación genética con fines terapéuticos. Si la inofensiva *Escherichia coli*, clonada con el gen humano de la insulina, ha mejorado tanto la condición de los diabéticos, al producir purificada y en cantidades industriales esta hormona tan importante para el tratamiento de la enfermedad, ¡cuánto mejor sería el remedio si se consiguiese no ya corregir el síntoma, sino eliminar la causa misma del trastorno mediante la corrección genética del paciente incluso heredable! <sup>20</sup>.

Pronto advirtieron los expertos que habrían de empezar por alguna terapia somática. Ésta transformaría la célula o tejido huésped, dejando intacto el patrimonio hereditario del sujeto. Sólo más tarde sería posible dar el salto a la terapia germinal, que supone la intervención en embriones tempranos o en gametos destinados a engendrar; el gen introducido y su función se transmitirían a la herencia. De esta forma se pasaría de una terapia genética reparadora a otra preventiva, como sucedió con la medicina tradicional, e incluso podría pensarse en la eugenésica, potenciando, al menos, cualidades propias del ser humano. Cada

una de éstas posibles intervenciones está sujeta a dificultades específicas desde el punto de vista científico-técnico y reclama una reflexión ética atenta a las peculiaridades del supuesto.

Estamos, desde luego, muy lejos de dominar la inserción o substitución de genes en el lugar adecuado de cromosomas humanos. La estructura de éstos es extraordinariamente compleja. Pero hemos aprendido a no considerar imposible nada de lo imaginado en un alarde de ciencia ficción. Podrá empezarse por la terapia molecular somática, pero se logrará acceder a la germinal, previniendo la proliferación de individuos tarados. ¿Será un día posible sanar de raíz las más de 1.200 enfermedades hereditarias ya conocidas?

#### Terapia somática

De todos modos, ni siquiera la *terapia somática* está exenta de dificultades. Supone que las células del tejido afectado puedan ser extraídas y cultivadas de modo que crezcan y se reproduzcan fuera del cuerpo, incluso después de la oportuna recombinación genética, para ser luego reimplantadas con éxito. Hoy por hoy sólo se prevé todo esto asequible con médula ósea y tejido epitelial. Incluso en estos casos se trata de una terapia experimental, pues no es fácil asegurar que el gen se insertará donde debe, mantendrá su función y no perjudicará la de otros, ni la armonía del conjunto. La dificultad aumenta, cuando es preciso clonar un conjunto de genes diversos. En la cirugía somática conocemos la relación del órgano con el resto del organismo. La genética desconoce aún el influjo de un gen en el modo de expresarse los demás y el perjuicio podría no aparecer hasta muy tarde <sup>21</sup>.

A pesar de ello, desde el punto de vista médico, esa terapia genética reparadora puede equipararse al trasplante de órganos y el moralista únicamente debe urgir las condiciones éticas propias de la experimentación humana, que, para abreviar, sintetizo aquí en el consentimiento informado y razonable del paciente, supuesta la competencia científico-técnica del operador con los medios e instalaciones adecuados a su disposición. Esto supuesto, «el enfermo que lo acepta puede incluso dar ejemplo de generosidad por el bien de la humanidad» <sup>22</sup>. Nos hallamos ante las dificultades propias de toda práctica médica en estadio experimental.

a

p

E

n

te

iı

la

ci

((

Éticamente se impone distinguir la experimentación realizada con material biológico humano (tejidos, órganos susceptibles de ser trasplantados, etc.) de la que se realiza con seres humanos. En este último caso es preciso tener presente que, sin el consentimiento informado y libre del sujeto sometido a la experiencia, ésta sólo puede realizarse honestamente con fines terapéuticos y con la certeza de que, habida cuenta de las alternativas, no sólo no ha de redundar en perjuicio del interesado, sino que se dan fundadas esperanzas de que pueda favorecerle <sup>23</sup>.

#### Terapia genética germinal

La terapia genética germinal supone la intervención en embriones tempranos o en uno (o ambos) gametos destinados a procrear. El gameto, en cuanto tal, no obstante su valor simbólico, el patrimonio hereditario y la capacidad de suscitar nueva vida que le son propios, habría de ser considerado material biológico humano, pero, en cuanto haya de fecundar o de ser fecundado, entra en la consideración ética del ser personal. No quiero entrar de nuevo aquí en la discusión acerca del momento en que la nueva vida adquiere individuación y debe ser tratada como persona <sup>24</sup>. La posibilidad de reparar o suplir un gen deficitario o anormal en el estadio de cigoto o de gameto repararía un defecto y supondría una terapia preventiva para los descendientes. Éstos dejarían de heredar la enfermedad.

En cuanto a la intervención en los primeros estadios del embrión, no debemos formular más exigencias éticas que las necesarias en toda experiencia terapéutica con seres humanos sin dejar de ponderar, en la debida consideración de las ventajas e inconvenientes 25, que los errores biológicos son irreversibles y que en el momento presente permanece inseguro el lugar del cromosoma en que se injertará el gen, natural o sintético, que le incorporamos. Si no coincide en la colocación con el gen original o correspondiente, puede ser que se exprese en el tejido apropiado, pero también en otros, dando lugar a posibles interferencias perturbadoras del organismo en su totalidad. Las dificultades indicadas urgen mayor rigor en el aprecio de las condiciones requeridas, pero no deben impedir, cumplidas éstas, el paso a la experiencia, cuando pensamos que el cambio en su patrimonio hereditario le beneficiará. Juan Pablo II se congratulaba ya el año 1982, porque «las investigaciones de la biología moderna permiten esperar que la transferencia y la mutación de genes podrá mejorar el estado de los afectados por enfermedades cromosómicas; de este modo los seres humanos más pequeños y más débiles podrán ser curados durante su vida intrauterina o en el período que sigue inmediatamente a su nacimiento» 26.

Mayores exigencias requeriría la posible intervención en uno de los gametos destinados a una fecundación. Antes de su fusión con el otro no existe un nuevo ser, y la alternativa de no dar lugar a éste debe preferirse a la de correr el riesgo de engendrarlo con una seria anomalía. No basta que la operación haya sido bien intencionada; debe constar que ha tenido éxito<sup>27</sup>.

El que la recombinación genética germinal afecte a la descendencia, supone traspasar los límites de la terapia usual, que presta sus cuidados al paciente individual, víctima de una enfermedad o en peligro de contraerla, para tener en cuenta también las generaciones futuras. Falta ciertamente el consentimiento de los afectados, pero menos respeto supondría a su dignidad dejar que les atenace una enfermedad genética remediable. Cuando el beneficio sea cierto, podremos suscribir la afirmación del profesor Demmer: «el que la intervención tenga lugar en células somáticas o en las germinales, no implicará diferencia alguna esencial» <sup>28</sup>. Habla desde el punto de vista ético. Se conseguirá así frenar la progresiva degeneración de la especie humana, debida, en parte, a que el progreso médico impide la extinción natural de algunos defectos, al permitir que los afectados lleguen vivos a la edad fecunda.

La recomendación n.º 934 de la Asamblea Parlamentaria de Europa, votada en enero 1982, pedía a los 21 estados miembros que tutelasen un supuesto derecho de sus ciudadanos a recibir «el patrimonio genético no manipulado artificialmente». Ninguno de los gobiernos afectados ha seguido la recomendación; ¿tan sagrada es la herencia genética que no podemos tocarla ni para mejorarla? No olvidemos que viene deteriorada espontáneamente por atentados contra la salud de los progenitores y por el azar de combinaciones defectuosas. Lo que empeora la naturaleza irracional ¿no ha de poder enderezarlo la razón humana? «Una intervención estrictamente terapéutica que tenga como objeto la curación de enfermedades diversas, como las que provienen de deficiencias cromosómicas, será en principio considerada como deseable, a condición de que tienda a la verdadera promoción del bienestar personal del hombre, sin atentar contra su integridad ni deteriorar sus condiciones de vida. Una intervención tal se sitúa en efecto en la lógica de la tradición moral cristiana» 29

#### Recombinación genética con fines perfectivos

La Constitución de la OMS, firmada el año 1948 por los representantes de las 61 naciones fundadoras, contiene en su primer párrafo una definición de la salud, calificada de «concepción visionaria» por su primer director, el doctor Brock Shisholm: «salud es el estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de dolencia o enfermedad». Este modo de expresarse coloca en el horizonte del terapeuta, aparte la acción asistencial y preventiva, la promoción de la mejor dota-

ción biológico-psíquica posible en el individuo al que presta sus cuidados, en su descendencia y en el conjunto de la sociedad. No es raro que este contexto haya suscitado el deseo de aplicar la recombinación genética a mejorar las condiciones del individuo y aun de la humanidad. Se nos plantean con ello los problemas inherentes a una terapia perfectiva o potenciadora y eugenésica. No pretendo afirmar que las hipótesis que paso a considerar hayan de ser algún día posibles. Hoy, desde luego, no lo son.

El paso de la terapia preventiva a la perfectiva de las cualidades propias del hombre es gradual. Nadie dudará en calificar de reparadora la administración de suficiente hormona del crecimiento (debemos también su asequibilidad obvia al clonaje bacteriano) para que los nuevos miembros de una familia anómalamente corta de talla adquieran la altura normal. ¿Calificaríamos del mismo modo un tratamiento semejante para que el hijo crezca más que sus padres, cuando éstos alcanzan la estatura media en el lugar? ¿Valdría lo mismo de una dosis superior, destinada a procurarle ventajas adicionales en las competiciones de básket, por ejemplo?

Si no hubiesen de surgir dificultades adicionales, sería siempre mejor conseguir los efectos perseguidos con la administración de hormonas mediante la inserción de los genes que las producen<sup>30</sup>. Los interrogantes formulados con el supuesto del crecimiento adecuado o extraordinario facilitarán al lector la comprensión de cuatro diversas hipotéticas aplicaciones de la recombinación genética como terapia potenciadora o eugenésica: la primera tendería a cubrir una deficiencia que, sin constituir una enfermedad, deja al sujeto en condiciones de inferioridad frente a la media estadística. La segunda potenciaría en el sujeto una o varias cualidades por encima de esta media. La tercera procuraría a la descendencia del beneficiado, su linaje, cierta excelencia en el disfrute de determinadas cualidades: altura, fuerza, inteligencia, etc. La cuarta finalmente pretendería dotar al hombre de prerrogativas, en sí mismas o por su intensidad, ajenas a la especie humana.

Cubrir una deficiencia en altura, fuerza física, etc., frente a las variantes consideradas normales, puede éticamente equipararse a las intervenciones terapéuticas. El objetivo propuesto está claramente definido y se trata de eliminar efectos perjudiciales sin riesgos diversos de los considerados hasta aquí.

El ejemplo aducido de exagerar el crecimiento para otorgar alguna ventaja en las competiciones de básket pone ya de relieve una dificultad inherente al predominio en determinadas cualidades por encima del nivel habitual, aun dando por establecido que la ventaja en ellas no suponga merma en alguna otra. En el supuesto contemplado se imponen al interesado las incomodidades que comporta en la vida ordinaria una altura anormal. La preponderancia aparente en cualquier tipo de facultades conlleva además cierta presión ambiental para que el favorecido con ellas concentre su actividad en determinado tipo de actividades (básket. en el caso propuesto) con alguna merma de libertad en la elección. Esta dificultad no merecería ser considerada, si la nueva dotación genética hubiese sido elegida libremente por el interesado suficientemente informado, pero el éxito de la operación exige haber intervenido en estadios muy precoces del desarrollo, cuando algunas contrapartidas no han podido ser convenientemente valoradas 31. Las predilecciones de los padres, tutores o pedagogos no tienen por qué coincidir con las del educando y las instancias de éstos podrían llegar a la coacción (en la denominada «temor reverencial» por lo menos). Son sabidas las frustraciones a que ha dado lugar el empeño de algunos padres por decidir la orientación profesional del hijo, forjada, tal vez, con la secreta aspiración de lograr en él lo que no pudieron conseguir personalmente.

Tal proceder significaría un abuso por parte de los responsables, que no tiene por qué cerrar el paso a una posible mejor dotación de quien damos por supuesto que conserva las condiciones biológicas de las facultades específicas del ser humano: razón y libertad, y no queda bloqueado en otras posibilidades hasta impedir su máxima realización personal.

Si ceñimos nuestra atención al hecho de una recombinación genética encaminada a mejorar con suficientes garantías las posibilidades de alguno, la moral solamente debe exigir dos condiciones especiales: que rija el proceso una antropología suficientemente atenta a las cualidades humanas en su conjunto (incluidas, por consiguiente, su apertura a la trascendencia y una acertada escala de valores) y que la intervención no atente contra la identidad individual del sujeto. Ésta debe permanecer incólume a lo largo de toda la vida <sup>32</sup>.

La alternativa de no intervenir se impone siempre que existe algún peligro de perjudicar al interesado, si es que éste no ha podido dar un consentimiento libre y competentemente informado. Me inclino a creer que, con esta condición y suficientemente motivado por la caridad o por el deseo de beneficiar a toda la humanidad con el progreso científico 33, podría uno someterse a la experiencia indicada incluso con algún peligro, siempre proporcionado, de perder la identidad. Equivaldría al heroísmo de arriesgar la vida por un bien apreciado como más excelente.

Una tercera hipotética recombinación genética procuraría a la descendencia de los beneficiados cierta ventaja en el disfrute de determinadas cualidades humanas: fuerza, inteligencia, etc. También aquí podemos reducir a dos las condiciones éticas propias del supuesto, aparte las indicadas en la aplicación anterior: mantener la apertura del ser a la propia trascendencia y no condicionar negativamente la de los no favorecidos. Atentar contra cualquiera de estas prerrogativas supondría falta de respeto a la dignidad de toda persona humana, soberana en sí misma e insubordinable a cualquier objetivo que no sea el de su propio desarrollo autónomo integral con la plena realización de sí misma.

Por el contrario, puestos a salvo los condicionantes indicados, nada puede objetarse al deseo de mejorar la dotación biológica humana, si se procura que alcance a los más posibles. De acuerdo con las posibilidades antiguas, que no permitían atender más que al fenotipo, con los aditamentos (tan importantes al menos como los genéticos) del entorno geográfico, del ambiente cultural, del mundo de las relaciones sociales, etc.; siempre se ha procurado esto sin objeción ética con la elección del cónyuge y la atención prestada a su linaje<sup>34</sup>. El criterio de valoración ética estriba aquí, como en todo recurso a una técnica de por sí honesta, en la finalidad perseguida y en el predominio de los beneficios fundadamente esperados sobre los riesgos asumidos. Éstos, con todo, son muchos; tal vez excesivos.

Hemos recensionado ya entre las cualidades propias del ser humano cierta capacidad de expansión, que lo impele a ser más en las diversas facetas de su propio ser. Cualquier potenciación de determinadas cualidades, que lo condicionase bioquímicamente a un determinado tipo de actividad e implicase atrofia de otras facultades, cuestionaría enormemente la pretendida mejora. No negamos que el desarrollo de los aspectos más humanos pueda compensar con creces la pérdida de vigor en otros, pero, cuando la acción ha de afectar a las generaciones futuras, las dificultades se multiplican.

Debemos ante todo reconocer que no existe un genotipo ideal humano. Nadie tiene autoridad para establecer qué cualidades deben prevalecer en el hombre *perfecto*. Ni la inteligencia es más noble que el amor o la libertad, ni la sensibilidad artística y el afecto son menos humanos que la razón. La experiencia enseña además que las predilecciones generalizadas cambian con el tiempo y que suelen ser los epígonos de ideólogos reduccionistas, quienes se han empeñado siempre en corregir la escala de valores en vigor. Nadie sabe qué tipo de predominio en las facultades ha de favorecer más, a la larga, la vida social, y la irrupción en la dotación genética importa una nueva manera de ser hereditaria, cuya continuidad no podría frenarse a placer y de inmediato.

No sería lícito mejorar las cualidades individuales de algunos a costa de las posibilidades de plena realización ajena, y no hay duda de que una situación colectiva de privilegio impele a afirmarse en la prepotencia, constriñendo los otros a nivel inferior con manifiesta falta de equidad y aun de justicia. La manipulación de genes podría procurar una generación de esclavos bioquímicamente condicionados para un determinado tipo de trabajos e incapaces de otra cosa. El mundo feliz de Aldous Huxley podría hacerse realidad en manos de quien disponga de los laboratorios adecuados y de la técnica biológica. Esto comportaría una sociedad petrificada en una jerarquización arbitraria, opresiva, inhumana. Los inferiores vendrían privados de la inalienable apertura del hombre a hacerse y ser más, lo cual resulta en cualquier hipótesis moralmente inaceptable.

si

m

h

ec

ge

ló

ci

gi

SC

n

m

el

pa

de

Z

la

ta

se

ág

VC

ne

jo

de

m

es

tie

CC

ín

lo

el

hı

al

za

ca

m

to

la

E

to

fr

E

de

y

de

La trascendencia social de esta tercera terapia germinal potenciadora urge ciertamente vigilancia, control y cauces que garanticen una línea de auténtico progreso ya en el futuro inmediato para los individuos concretos integralmente considerados y también para la humanidad a la larga. Asusta, sobre todo, pensar en que el Estado o poderes fácticos paralelos puedan imponer una política eugenésica, programando el futuro a partir de una concepción antropológica materialista y reductivista, o basada en pretendidos privilegios de raza. La posible incidencia de los efectos a largo plazo urge una política estatal que sepa superar cualquier ideología parcial, los intereses de grupo y el protagonismo de los partidos.

El temor al abuso pide ciertamente una regulación sensible y eficaz, pero no debe privar de la recombinación genética propuesta a posibles beneficiarios. El que la desigualdad, inicialmente al menos, introducida diera pie a la explotación de los no promovidos o a una injusta determinación de éstos, sería atribuible al abuso de poder, pero no justificaría el condenar sin más una verdadera promoción humana, que debe procurarse lo más universal posible. El abuso no justifica condenar el uso de una intervención benéfica. Lo que tenía o podía tener lugar ciegamente (la ciencia maneja, y debe tener, como tal, solamente en cuenta, el nivel predicamental, el de las causas segundas) en largos espacios de tiempo pasa a manos del hombre, quien podrá realizarlo con intensidad y en poco tiempo. Sería, con todo, difícil exagerar el necesario sentido de la responsabilidad personal y social, cuando se accede a tomar las riendas de la evolución humana. No debemos, ciertamente, asumir la iniciativa antes de saber hacia dónde dirigimos el cambio.

Aunque se trataría de técnicas totalmente diversas, vale la pena hacer mención aquí de la clonación de individuos y de la producción de alguno mediante la fusión de diversas dotaciones genéticas en una quimera humana, dado que los medios de comunicación social aluden a ellas, confundiéndolas con la recombinación genética y viendo en ellas medios para reproducir o acumular condiciones de vida privilegiadas. La primera ha tenido éxito solamente con algunos anfibios; la segunda se ha llevado a cabo con ratones. Aquélla basa sus intentos en la teórica posibilidad de que el núcleo diploide de cualquier célula corporal, colocado en lugar del de un óvulo fecundado, provea a éste de la dotación genética capaz de organizar y desarrollar un cuerpo en todo semejante al del dador. La aludida experiencia con ratones fusionó bajo una sola membrana pelúcida (rasgadas las otras) tres embriones de características diversas, y el único individuo resultante incorporaba, como en un mosaico, células genéticamente diversas de acuerdo con los tres genomas originales. Se ha imaginado que el éxito de una operación semejante con seres humanos podría sumar en la quimera resultante las cualidades supuestamente óptimas de los embriones fusionados: inteligencia, sensibilidad, belleza, fuerza 35. Por imposibles que parezcan las hipótesis, quiero notar que la clonación supone una reproducción totalmente asexuada, indigna del ser humano, y que la quimera se formaría mediante la eliminación provocada de subjetividades personales. Una y otra técnica resultan, por consiguiente, éticamente inaceptables. «Toda cría de hombres atenta contra la dignidad humana» 36.

Mucho más difícil de justificar, desde el punto de vista ético, resultaría una cuarta hipotética terapia potenciadora y eugenésica, que pretendiera dotar al hombre de prerrogativas, en sí mismas o por su intensidad, ajenas a la especie humana. En ella habría que tener aún más en cuenta la advertencia del Magisterio eclesiástico, el cual urge que toda intervención en la dotación genética respete el origen de la vida humana y la naturaleza biológica común, fundamento de la libertad, «evitando manipulaciones que tienden a modificar el patrimonio genético y a crear grupos de hombres diferentes con el riesgo de provocar en la sociedad nuevas marginaciones» 37. De todos modos, unas líneas antes ha aprobado, con las debidas condiciones, «intervenciones no estrictamente terapéuticas, por ejemplo, intervenciones encaminadas a mejorar la condición biológica humana» 38. Aunque el autor debió pensar en la hipótesis anterior, pienso que estas palabras valen también de ésta.

En el supuesto actual no se trataría ya de alterar el código genético para potenciar cualidades propias del ser humano, sino de dotar a éste con nuevas cualidades no propias de su naturaleza. El hecho de que se haya planteado el caso suponiendo siempre una hibridación entre gameto humano y animal, explica que la hipótesis haya sido considerada siempre inaceptable por atentar contra el respeto debido a la dignidad humana.

Si se hiciese algún día posible el enriquecimiento cierto de un ser humano con alguna cualidad super-erogatoria, como sería, por ejemplo, la agudeza en la visión que hoy parece propia del águila, no veo por qué habría de condenarse radicalmente ese nuevo dominio del hombre sobre la naturaleza inferior: sería otra manera de *humanizarla*. Aparte los requisitos ya exigidos para mejorar lícitamente el conjunto de facultades humanas (hipótesis 3.ª), debería urgirse aquí el mantener incólume la base biológica común de intercomunicación personal, como tutela de la identidad específica y condición de la dimensión social propia del hombre.

En todas las hipótesis indicadas doy por supuesto que se mantiene el origen de la nueva vida en una relación matrimonial, que conserva unidos los significados amoroso y procreador de la unión íntima <sup>39</sup>. Mientras se trabajaba en la traducción de este artículo, la Congregación para la Doctrina de la Fe promulgó en Roma, el 22 de febrero 1987, la Instrucción sobre el respeto de la vida humana naciente y la dignidad de la procreación. Respuesta a algunas cuestiones de actualidad, que proclama de nuevo con fuerza esta enseñanza, así como otros puntos marginales respecto a nuestras reflexiones éticas sobre la manipulación genética.

Supondría una grave confusión entre los diversos niveles de causalidad, suponer que la pretensión de asumir el curso de la evolución por parte del hombre implica una sustracción del dominio de Dios. Éste se ejerce a nivel de causa primera por el efecto continuado de la creación y conservación del ser salido de la nada, al que ha configurado de acuerdo con leyes precisas. El que éstas parezcan determinar el curso de los acontecimientos, o estar sujetas a leyes estadísticas, o abandonadas al azar es fruto de la consideración humana a nivel de causas segundas. El hombre asume el poder sobre lo creado en la medida en que descubre las causalidades a este nivel y aprende a encauzarlas y dominarlas por medio de la técnica. No hay sustracción alguna al Creador. La razón asume la delegación confiada por éste a ella desde el primer momento 40.

#### APÉNDICE: ALGUNAS CUESTIONES VINCULADAS AL TEMA

#### Fecundación in vitro

La fecundación «in vitro» y la recombinación genética nada tienen que ver en sí mismas y en las técnicas empleadas <sup>41</sup>; se basan en conocimientos distintos y persiguen objetivos diversos. La principal explicación de la frecuencia con que se mezclan y aun confunden las cuestiones suscitadas por una y otra radica en que, tratándose del ser humano, la primera facilita y resulta prácticamente necesaria para aplicar la segunda y en que ambas han tenido que afrontar el problema del estatuto jurídico del embrión. El que la bioética se haya establecido como ciencia con el propósito de indagar los problemas éticos a que da lugar la investigación biológica en general, pero haya centrado de hecho sus preocupaciones en las técnicas de la reproducción y en las de la recombinación genética, desarrolladas casi simultáneamente, acentúa la tendencia a juntar y trastocar la doble problemática.

#### Informe genético

El informe genético. La biotecnología está perfeccionando el conocimiento del genoma celular. A través de él afina cada vez más el juicio sobre anomalías celulares y describe mejor el perfil genético de un individuo y, en parte, el de su familia. El poder que de ahí deriva ha de ser fuente de grandes beneficios para la persona, su descendencia y la humanidad. Pero no deja de plantear, como toda ambigua realidad humana, serios interrogantes.

Ante un grupo de especialistas en leucemia, se congratulaba Juan Pablo II de que los progresos en el terreno de la genética «han permitido individuar la causa de muchas formas de leucemia y llevar a cabo diagnósticos más precisos, incluso a veces precoces, con la posibilidad de intervenir más a tiempo» 42. Y había ya mostrado satisfacción, porque «la investigación de la biología moderna permite esperar que... los más pequeños y débiles seres humanos podrán ser curados durante su vida uterina o inmediatamente después del nacimiento» 43.

No hay duda de que el consejo genético, brindado con prudencia y con el oportuno apoyo moral, permitirá obrar con mayor responsabilidad en la elección de cónyuge 44. La ética nada puede objetar al conocimiento de la base biológica de una persona por parte de otros, si acceden a él con la venia expresa, o legítimamente presunta, del interesado, como se da por supuesto en los casos citados. Pero no puede dejar de urgir el respeto debido a la intimidad personal. Este derecho, condición de libertad subjetiva en la vida social, puede hallarse amenazado de diversos modos por quien acceda al informe genético ajeno. Bastará enumerar algunos peligros y señalar los puntos de referencia éticamente firmes en su disponibilidad.

Dejo de lado las repercusiones a que puede dar lugar, en posibles derechos de los vinculados genéticamente con el titular del informe. Ya hemos indicado que éste puede sentirse éticamente obligado a no procrear, dada la importancia de las taras que, con un determinado porcentaje de probabilidades, transmitiría a su descendencia. Pero, además, la mala salud de ésta grava pesadamente a terceros: a los familiares en primer lugar, y también al Estado o Seguridad Social y al patrimonio genético de la humanidad. De ahí no se sigue, con todo, que pueda intervenir la autoridad nacional o internacional prohibiendo el matrimonio y el procrear, o imponiendo la esterilización. Faltaría el presupuesto racional de la ley, que exige proporción entre la función legalizada y el fin pretendido, además de la necesidad de la intervención, cuando se trata de mermar derechos personales prioritarios, como es el caso. Caben alternativas de persuasión y disuasión que los mantienen incólumes.

Más grave sería aún que la amniocentesis y otros métodos aptos para el diagnóstico prenatal difundiesen la impresión de que no debe nacer el hijo malformado. «La enfermedad de un individuo humano de ningún modo da base para matarlo» <sup>45</sup>. Algo muy grave habríamos perdido, si el derecho a procurarse una descendencia genéticamente bien dotada diese pie a pensar que los hijos tienen derecho a no nacer con defectos y que nos incumbe la obligación de quitarles la vida para respetarles ese derecho <sup>46</sup>. El aborto se convertiría en mero juicio médico, y éste supondría sentencia de muerte para el inocente menos favorecido. No cabe imaginar perversión mayor de los profesionales de la salud.

Cara al trabajo, el perfil genético de una persona facilitará la elección del puesto para el que es más apto, lo cual supone mayor gratificación personal y un rendimiento más provechoso. Sería un abuso aprovecharse de la ficha para limitar las posibilidades de trabajo a algunos. El derecho a ganarse la vida con el propio trabajo tiene preferencia sobre los beneficios de la empresa, supuesta una capacidad media de rendimiento normal en el conjunto de los contratados.

No hay duda de que el informe genético permitirá también establecer con mayor exactitud las primas de seguros. Sería entonces injusto seguir contabilizando en ella la tasa debida al margen de error actual, que habrá sido en gran parte restringido.

Bastan los ejemplos indicados para mostrar que determinados usos del informe genético pueden ampliar la esfera de libertad en derechos personales de primera importancia, pero también atentar contra ellos; pueden promover la equidad, pero pueden también dar pie a injusticias en el orden económico y social.

#### NOTAS

- PREVOSTI, ANTONIO: Darwinismo y mendelismo, en En el centenario de Mendel: La Genética ayer y hoy, Ed. Alhambra, Madrid 1983, pp. 335-355.
- 2. Para una precisa comprensión de los fundamentos científicos y técnicos, ver: Moretti, Jean Marie y de Dinechin, Olivier: Le défi génétique, Ed. Centurion, Paris 1982, pp. 11-35; Alonso, Carlos: La ingeniería genética en la biotecnología, en o.c. en nota 1, pp. 259-293; o bien la obra, mucho más completa, Lacadena, Juan-Ramón: Genética, Ed. A.G.E.S.A., Madrid 1981.
- ARCHER, LUIS J.: Temas biológicos e problemas humanos, Ed. Brotéria, Lisboa 1981, cap. 1, pp. 9-32.
- La misma distribución adopta en su estudio, predominantemente social y jurídico: Murray, Thomas H.: Ethical Issues in Genetic Engineering, en Social Research 52 (1985) 471-489.
- 5. Ibídem, p. 471.
- Jonas, Hans: Ethics and Biogenetic Art, en Social Research 52 (1985) 491-504.
- 7. Hemos de reconocer que la alegre irresponsabilidad con que polucionamos el aire y el agua, fuentes primarias de la vida, y con que explotamos las primeras materias hasta agotarlas, no garantiza que hayamos de ser prudentes y bienhechores al servirnos de la biotecnología.
- 8. SINGER, M. y SOLL, D.: Carta a los Presidentes de la National Academy of Sciences y del National Institute of Medicine en nombre de los participantes a la Gordon Conference on Nucleic Acids (1973), en Science 181 (1973) 1114; BERG, P. y otros miembros del Commitee on Recombinant DNA Molecules de la National Academy of Sciences: en Science 185 (1974) 303; Dr. RANDALL CL., Secretario General del National Council of Churches, Rabbi MANDELBAUM, B., Secr. Gen. de la Synagogue Council of America, Bishop KELLY, TH., Secr. Gen. de la United States Catholic Conference, Carta al Presidente de la Commission for Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical an Behavioral Research, 20-VI-1980, en Splicing Life, U.S. Government Printing Office, Washington 1984, pp. 95-96; etc.
- BÖCKLE, FRANZ: Die herausforderung des Christen durch die Biotechnik, Zentralkomitee der deutscher Katholiken, Versammlung 23-24 November 1984, TOP 6, p. 7.
- 10. AUER, ALFONS: Gentechnologie-eine Hearusforderung an die Ethik, en Theologische Quartalschrift 162 (1982) 261. «La mera comprobación de que la manipulación genética da lugar a un cambio profundo de la naturaleza, no significa argumento alguno contra ella», REITER JOHANNES: Gen-Technologie und Moral. Brauchen wir eine Gen-Ethik?, en Stimmen der Zeit 200 (1982) 570-571, cita en p. 570.
- 11. Murray, Thomas H.: art. cit. en nota 4, pp. 479-484.
- RAWLS, JOHN: A theory of Justice, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts 1972. Reduce a dos los principios éticos de la justicia: 1) derecho de toda persona al máximo ejercicio de la libertad

- y 2) doble condición para que las desigualdades sociales y económicas sean aceptables: a) que se prevea que la ventaja servirá a todos y cada uno, b) que ésta corresponda a situaciones abiertas a todos.
- Pío XII: Discurso a los participantes en el «Primer Simposio Internacional de Genética Médica, 7 de setiembre 1953, AAS 45 (1953) 596-607, citas en p. 605.
- 14. Ibídem, cita en p. 607.
- 15. Gn 9, 5-7.
- 16. CONCILIO VATICANO II: Gaudium et spes, n. 24.
- 17. Pío XII: supra, nota 14.
- 18. SAN AGUSTÍN: Confesiones, 1, 1.
- 19. Jonas, Hans: art. cit. en nota 6, p. 494.
- 20. Ibídem, pp. 501-502.
- 21. Ibídem, pp. 502-503, n. 5.
- 22. JUAN PABLO II: Discurso a los médicos especializados en leucemia, 15 de noviembre 1985, AAS 78 (1986) 359-362, cita en p. 362; repite al respecto la enseñanza de la Sda. Congregación para la Doctrina de la Fe en su «Declaración sobre la eutanasia», 5 de mayo 1980, AAS 72 (1980) 542-552.
- CUYAS, MANUEL: El trasplante y recambio de órganos humanos: aspectos éticos, en Labor Hospitalaria 16 (1984) 228-236.
- 24. Ver infra, apéndice 2. Las experiencias con embriones.
- 25. AUER, ALFONS: art. cit. en nota 10, p. 262.
- JUAN PABLO II: Discurso a un grupo de biólogos experimentadores,
   de octubre 1982, AAS 75 (1983) 35-39, cita en p. 38.
- Ver RAMSEY PAUL, Fabricated man. The ethics of genetic control, Yale University Press, New Haven. London 1970, p. 117.
- DEMMER, KLAUS: Identità personale e integrità biologica, en La mente umana, Ed. Orizzonte Medico, Roma 1984, pp. 217-239, cita en p. 236. Ver también RAMSEY, PAUL: o.c. en nota 27, pp. 44-45.
- JUAN PABLO II: Discurso a los miembros de la 35 Asamblea de la Organización Mundial de la Salud, 29 de octubre 1983, AAS 79 (1984) 389-395, cita en pp. 292-293.
- 30. Jonas, Hans: art. cit. en nota 20.
- 31. CUYAS, MANUEL: Reflexiones éticas sobre el «doping». Dos casos de «doping» éticamente complejos: el «doping cualitativo» y el «doping» hormonal, en Apuntes de Medicina Deportiva 17 (1980) 23-28 y 73-76. En las pp. 75-76 estudio el tratamiento de adolescentes femeninas con hormonas masculinas a fin de conseguir un desarrollo muscular manipulado.
- DEMMER, KLAUS: art. cit. en nota 28 y Liceità dell'ardita sperimentazione del trapianto cerebrale, en Trapianto di cuore e trapianto di cervello, Ed. Orizzonte Medico, Roma 1983, pp. 150-169, ver pp. 154-155.
- 33. Ver nota 12.
- 34. DEMMER, KLAUS: art. cit. en nota 28, p. 237.
- 35. ABEL, FRANCESC: The Rational and the Reasonable in Biology. Genetic Engineering with Human Beings, ponencia ciclostilada en «Vth European Conference of Pax Romana-ICMICA». Innsbruck (Austria), 30 de agosto - 3 de setiembre 1985; Annex pp. 4-5.

CO

DI

ne

de

de

ga

H

ter

de

de

se

de

pa

SO

en

po

ter

vír

de

po da cu ba pe

- BÖCKLE, FRANZ: art. cit. en nota 9, p. 7. Coinciden en el rechazo Jo-NAS, HANS, art. cit. en nota 6, p. 503; REITER, JOHANNES: art. cit. en nota 10, p. 571, etc.
- 37. JUAN PABLO II: disc. cit. en nota 29, p. 393.
- 38. Ibídem.
- 39. «Este tipo de intervención no debe atentar contra el origen de la vida humana, a saber, la procreación, vinculada a la unión no solamente biológica, sino también espiritual de los padres aunados por la alianza matrimonial» JUAN PABLO II, ibídem; RAMSEY, PAUL: o.c. en nota 27, pp. 32-52.
- Sobre otras repercusiones de la Biología en el pensamiento teológico, véase ARCHER, LUIS J.: o.c. en nota 2, pp. 137-171.
- 41. BÖCKLE, FRANZ: art. cit. en nota 9, p. 2.
- 42. JUAN PABLO II: disc. cit. en nota 22, pp. 359-360.
- 43. JUAN PABLO II: disc. cit. en nota 26, p. 38.
- RAMSEY, PAUL: o.c. en nota 27, pp. 96-103.
   BÖCKLE, FRANZ: art. cit. en nota 9, p. 7.
- 46. CALLAHAN, DANIEL: The WHO Definition of Health, en The Hastings Center Studies 1 (1973, n.° 3) 77-87, cita en p. 83.

### Documentación



## RES CARTAS HISTÓRICAS

Las tres cartas que traducimos para nuestros lectores tienen un valor histórico. Las dos primeras muestran la preocupación de los científicos sobre los peligros inherentes al ADN recombinante y que alcanzó su punto más álgido en la conferencia de Asilomar (California) en febrero de 1975. La tercera carta recibió la dolorida crítica de Alexander Capron, que presidió la President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research manifestando que los líderes religiosos han dictado sentencia contra el posible uso de una terapéutica por parte de pacientes que sufren graves trastornos genéticos, sólo por la incapacidad o falta de voluntad de encontrar unos medios primorosamente afinados que impidan todo abuso.

Pautas para las moléculas híbridas de ADN

(1973)

Los que asistieron a la Conferencia Gordon sobre ácidos nucleicos en 1973 propusieron mandar la siguiente carta a Philip Handler, presidente de la Academia Nacional de las Ciencias, y a John R. Hogness, presidente del Instituto Nacional de Medicina. Una mayoría deseaba también hacer pública la carta en más sitios.

Le escribimos en nombre de una serie de científicos para hablar de un asunto que es causa de seria preocupación. Varios de los informes científicos presentados en la Conferencia Gordon sobre Investigación en Ácidos Nucleicos de este año (11-15 de junio, 1973, New Hampton, New Hampshire) indicaban que en el momento actual tenemos la capacidad técnica de unir, covalentemente, moléculas de ADN de diversas fuentes. Los adelantos científicos de hace más de dos años hacen razonable y conveniente generar homologías de secuencias superpuestas en los extremos de diferentes moléculas de ADN. Las homologías de secuencias pueden entonces ser usadas para combinar las moléculas mediante el enlace de hidrógeno de Watson y Crick. La aplicación de métodos existentes permite el posterior enlace covalente de dichas moléculas. Esta técnica podría ser usada, por ejemplo, para combinar ADN de virus animales con ADN bacteriano, o también se podrían unir los ADN de diferentes orígenes víricos. De esta forma se podrían crear, eventualmente, nuevos tipos de plásmidos o virus híbridos con actividad biológica de naturaleza impredecible. Estos experimentos ofrecen un interesante y apasionante potencial para el avance del conocimiento de procesos biológicos fundamentales y el alivio de problemas de salud humana. Ciertas moléculas híbridas de este estilo pueden parecer peligrosas a los que trabajan en el laboratorio y al público. Aunque no se conoce aún ningún peligro, la prudencia sugiere que se considere seriamente el riesgo potencial.

Una mayoría de los que asistían a la Conferencia votaron por comunicarle su preocupación por esta materia a usted y al Presidente del Instituto de Medicina, a quien también se le mandará esta carta. Los conferenciantes propusieron que las Academias establecieran un comité de estudio para deliberar sobre este problema y recomendar acciones o pautas concretas si se creyera oportuno. También podrían tratarse problemas relacionados con éste tales como los riesgos que entraña la actual preparación a gran escala de virus animales.

> Maxine Singer Sala 9N-119, Edificio 10, Instituto Nacional de la Salud, Bethesda, Maryland 20014

Dieter Soll Departamento de Biofísica y Biología Molecular, Universidad de Yale, New Haven, Connecticut 06520

Science, Vol. 181, N.º 4105 (1973) pp. 1114

#### Posibles azares biológicos de moléculas de ADN recombinante

Adelantos recientes en técnicas de aislamiento y reunión de segmentos de ADN permiten ahora la construcción de moléculas de ADN recombinante biológicamente activas in vitro. Por ejemplo, las endonucleasas de restricción del ADN, que generan fragmentos de ADN que contienen extremos cohesivos especialmente apropiados para la re-unión, han sido utilizados para crear nuevos tipos de plásmidos bacterianos que funcionan biológicamente llevando marcadores de resistencia a los antibióticos y para conectar ADN de Xenopus laevis ribosomal a ADN de un plásmido bacteriano. Este último plásmido recombinante se ha demostrado que replica establemente en Escherichia coli donde sintetiza ARN que es complementario al ADN de X. laevis ribosomal<sup>2</sup>. Del mismo modo, segmentos de ADN cromosomal de Drosophila han sido incorporados en ADN de plásmidos y de bacteriófagos para que produzcan moléculas híbridas que puedan infectar y replicar en E. coli3.

Varios grupos de científicos están ahora planeando usar esta tecnología para crear ADN recombinantes a partir de una variedad de otras fuentes víricas, animales y bacterianas. Aunque semejantes experimentos probablemente faciliten la solución de importantes problemas biológicos teóricos y prácticos, también conducirían a la creación de nuevos tipos de elementos de ADN infecciosos cuyas propiedades biológicas no pueden predecirse completamente por adelantado.

Nos preocupa seriamente el que alguna de estas moléculas artificiales de ADN recombinante pudiera resultar biológicamente arriesgada. Un riesgo potencial en los experimentos actuales deriva de la necesidad de usar una bacteria como la E. coli para clonar las moléculas de ADN recombinante y ampliar su número. Comúnmente existen cepas de *E. coli* en la zona del intestino humano y son capaces de intercambiar información genética con otros tipos de bacterias, algunas nocivas para el hombre. Así, nuevos elementos introducidos en la *E. coli* pueden diseminarse ampliamente entre las poblaciones animales, vegetales y en el mismo ser humano con efectos imposibles de prever.

Los científicos que asistieron a la Conferencia de Investigación Gordon sobre ácidos nucleicos en 1973 expresaron su preocupación por estas nuevas posibilidades que están surgiendo y solicitaron que la Academia Nacional de las Ciencias tomara en consideración estas materias. Los miembros abajo firmantes de un comité que actuaba en nombre de y con el respaldo de la Asamblea de las Ciencias de la Vida del Consejo de Investigación Nacional sobre esta materia propusieron las siguientes recomendaciones:

Primera y más importante, que hasta que los riesgos potenciales de dichas moléculas de ADN recombinante se hayan evaluado mejor o hasta que se hayan desarrollado métodos adecuados para evitar su difusión, todos los científicos del mundo se adhieran a la decisión de los miembros de este comité de aplazar voluntariamente los siguientes tipos de experimentos:

Tipo 1: Construcción de nuevos plásmidos bacterianos de replicación autónoma que puedan conducir a la introducción de determinantes genéticos para resistencia antibiótica o formación de toxinas bacterianas en cepas bacterianas que por el momento no llevaran esos determinantes; o construcción de nuevos plásmidos bacterianos que contengan combinaciones de resistencia a antibióticos clínicamente útiles a no ser que esos plásmidos ya existan por naturaleza.

Tipo 2: El enlace de todos los ADN o segmentos de ADN de virus oncogénicos o de otros animales con elementos de ADN de replicación autónoma tales como plásmidos bacterianos u otros ADN víricos. Tales moléculas de ADN recombinante podrían ser más fácilmente diseminadas en poblaciones bacterianas en humanos y otras especies aumentando así posiblemente la incidencia de cáncer u otras enfermedades.

En segundo lugar, se debería sopesar detenidamente los planes para enlazar fragmentos de ADN animales a ADN de plásmidos bacterianos o ADN de bacteriófagos a la luz del hecho de que muchos tipos de ADN de células animales contienen secuencias comunes a RNA de los virus tumorales. Teniendo en cuenta que el enlace de cualquier ADN extraño con un sistema de réplica de ADN crea nuevas moléculas de ADN recombinante cuyas propiedades biológicas no pueden ser predichas con certeza, estos experimentos no se deberían emprender a la ligera.

En tercer lugar, se solicita del director de los Institutos Nacionales de la Salud que considere de forma inmediata el establecer un comité asesor encargado de:

- Supervisar un programa experimental para evaluar los riesgos biológicos y ecológicos potenciales de los tipos de moléculas de ADN recombinante arriba mencionados.
- Desarrollar procedimientos que minimicen la difusión de tales moléculas en poblaciones humanas y otras.
- III. Trazar pautas a ser seguidas por investigadores que trabajen con moléculas de ADN recombinante potencialmente peligrosas.

Y por último, se debería convocar a principios del año próximo una reunión internacional de científicos de todo el mundo implicados en este tema a fin de revisar el progreso científico en este terreno y de seguir discutiendo formas adecuadas de tratar los azares biológicos potenciales de moléculas de ADN recombinante.

Las recomendaciones anteriores están hechas con la conciencia de que (I) nuestra preocupación se basa en juicios de riesgo potencial más que demostrado ya que hay pocos datos experimentales disponibles sobre los riesgos de tales moléculas de ADN y (II) de que la adhesión a nuestras recomendaciones principales supondrá posponer o posiblemente abandonar ciertos tipos de experimentos que científicamente valen la pena. Es más, somos conscientes de muchas dificultades teóricas y prácticas implicadas en la evaluación de los peligros humanos de dichas moléculas de ADN recombinante. Sin embargo, nuestra preocupación por las posibles consecuencias desafortunadas de la aplicación indiscriminada de estas técnicas nos motiva a exhortar a todos los científicos que trabajan en este campo a que se unan a nosotros en el acuerdo de no iniciar experimentos

del tipo 1 y 2 antes mencionados hasta que se haya llegado a alguna solución de las cuestiones pendientes.

Paul Berg, Chairman David Baltimore Herbert W. Boyer Stanley N. Cohen Ronal D. Davis David S. Hogness

Daniel Nathans Richard Roblin James D. Watson Sherman Weissman Norton D. Zinder

Comité para las Moléculas de ADN recombinante.
Asamblea de Ciencias de la Vida.
Consejo Nacional de Investigación,
Academia Nacional de las Ciencias.
Washington, D.C. 20418,

#### **BIBLIOGRAFÍA**

- S. N. Cohen, A. C. Y. Chang, H. Boyer y R. B. Helling, *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 70, 3240 (1973); A. C. Y. Chang y S. N. Cohen, *ibid.*, 71, 1030 (1974).
- J. F. Morrow, S. N. Cohen, A. C. Y. Chang, H. Boyer, H. M. Goodman, R. B. Helling, *Ibid.*, en prensa.
- D. S. Hogness, resultados no publicados; R. W. Davis, resultados no publicados; H. W. Boyer, resultados no publicados.
- 4. M. SINGER y D. SOLL, Science 181, 1114 (1973).

Science, Vol. 185, N.º 4148 (1974), pp. 303.

### Problemas éticos y religiosos de la ingeniería genética

Estamos avanzando con rapidez hacia una era de peligro fundamental desencadenado por el rápido crecimiento de la ingeniería genética. Aunque puede que haya oportunidad de hacer el bien, la misma palabra sugiere el peligro. ¿Quién va a determinar cómo se sirve mejor al bien humano cuando se están proyectando nuevas formas de vida? ¿Quién va a controlar la experimentación genética y sus resultados que podrían tener implicaciones inauditas para la supervivencia humana? ¿Quién se beneficiará y quién soportará las consecuencias adversas, directas o indirectamente?

Estas no son preguntas triviales. Son preguntas morales, éticas y religiosas. Tratan de la naturaleza fundamental de la vida humana y la dignidad y valor del ser humano individual.

Con la decisión del Tribunal Supremo de permitir patentes de nuevas formas de vida —una finalidad que hubiera sido inimaginable cuando se escribieron las leyes para patentes— es obvio que estas leyes tienen que volver a ser examinadas. Pero el tema va mucho más allá de las patentes.

Las nuevas formas de vida pueden tener un potencial dramático para mejorar la vida humana ya sea curando enfermedades, corrigiendo deficiencias genéticas o engullendo capas de petróleo. Pueden también, sin embargo, tener ramificaciones imprevistas y a veces el remedio puede ser peor que el problema original. Nuevas sustancias químicas que al final se demuestra que son mortíferas pueden ser estrictamente controladas o prohibidas, pero puede que no seamos capaces de «hacer retroceder» una nueva forma de vida. Porque, a diferencia del DDT o el DES —los cuales eran de uso extendido antes de que se descubrieran sus trágicos efectos secundarios—las formas de vida se reproducen y crecen por su cuenta y son, pues, infinitamente más difíciles de contener.

El control de tales formas de vida por un individuo o grupo plantea una amenaza potencial a toda la humanidad. La historia nos ha mostrado que siempre habrá quien considere oportuno «corregir» nuestras estructuras mentales o sociales por medios genéticos, según corresponde a su visión de la humanidad. Esto es tanto más peligroso cuanto que las herramientas básicas para hacerlo están finalmente

a nuestro alcance. Los que quisieran hacer de Dios se sentirán más

También sabemos por experiencia que sería ingenuo e injusto pedir a las corporaciones privadas que abandonaran el afán de lucro en lo que respecta a la ingeniería genética. Las corporaciones privadas desarrollan y venden sus nuevos productos para hacer dinero, tanto si esos productos son automóviles o nuevas formas de vida. Pero, cuando los productos son nuevas formas de vida, con todos los riesgos que ello comporta, ¿no debería haber criterios más amplios que el lucro para determinar su uso y distribución? Dada la responsabilidad que tenemos para con Dios y nuestro prójimo, ¿tenemos derecho a dejar que la experimentación y propiedad de nuevas formas de vida sigan adelante sin reglamentación pública?

Hay que examinar estos problemas, y hay que hacerlo ahora. No es suficiente el que lo examinen sólo el sector comercial, científico o médico. Lo han de examinar los individuos y los grupos que representan el interés público más amplio. Por el interés a largo plazo de toda la humanidad, nuestro gobierno ha de emprender una exploración en profundidad de todo el espectro de problemas implicados en la ingeniería genética para determinar antes de que sea demasiado tarde la vigilancia y controles que sean necesarios.

Habiendo hecho un estudio detenido, creemos que en este momento ningún organismo o comité del gobierno está ejerciendo la vigilancia o control adecuados ni tratando las cuestiones éticas fundamentales de forma prioritaria. Por ello, queremos pedir que el Presidente Carter establezca la manera de que los representantes de un amplio espectro de nuestra sociedad consideren estas materias y asesoren al gobierno sobre su papel necesario.

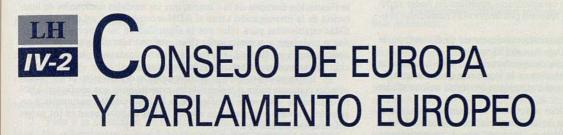
También queremos pedir a los oportunos Comités del Congreso que inicien inmediatamente un proceso de revisión de nuestras leyes de patentes haciendo los cambios necesarios para tratar con las nuevas cuestiones relacionadas con el patentar formas de vida. Además pediremos a nuestro gobierno que colabore con otros gobiernos, con los organismos internacionales oportunos, tales como las Naciones Unidas, con el fin de crear pautas internacionales acerca de la ingeniería genética.

Finalmente, prometemos nuestros propios esfuerzos para examinar los problemas religiosos y éticos que plantea la ingeniería genética. La comunidad religiosa debe tratar y tratará estas cuestiones fundamentales de una forma más urgente y organizada.

Dr. Claire Randall
Secretario General
Consejo Nacional de las Iglesias

Rabí Bernard Mandelbaum Secretario General Consejo de la Sinagoga de América

Obispo Thomas Kelly Secretario General Conferencia Católica de los Estados Unidos



El Consejo de Europa adoptó el 26 de enero de 1982 la recomendación 934 relativa a la ingeniería genética. Este documento reconoce el potencial benéfico de las tecnologías de ingeniería genética y muestra su preocupación en la aplicación de las mismas para corregir defectos genéticos humanos. Habla del derecho a heredar las características genéticas, pero el lenguaje resulta todavía ambivalente al rechazar la manipulación y aceptar la corrección de defectos génicos. Subyacente queda la preocupación por la identidad de la persona y la defensa de su dignidad.

El 16 de marzo de 1989 el Parlamento Europeo adoptó la resolución sobre los problemas éticos y jurídicos de la manipulación genética que abarca: la terapéutica génica de células somáticas que se acepta; la mejora positiva del acervo genético que se rechaza; la protección de los trabajadores ante posibles análisis del genoma para su selección como alternativa a la mejora del ambiente del lugar del trabajo; la defensa de la intimidad; la defensa del embrión y otras cuestiones que muestran la progresiva maduración ética y jurídica que en los últimos seis años ha tenido lugar en nuestra sociedad.

#### Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa: Recomendación 934 relativa a la Ingeniería Genética

(Texto adoptado por la Asamblea el 26 de enero de 1982)

#### LA ASAMBLEA

1. Consciente de la inquietud que provoca en la opinión pública la aplicación de nuevas técnicas científicas de recombinación artificial de materiales genéticos provenientes de organismos vivos, designadas con el nombre de «ingeniería genética».

- Considerando que esta inquietud se debe a dos causas disintas:
- a) La relativa a la incertidumbre reinante sobre las consecuencias de la investigación genética en la salud, seguridad y medio ambiente.
- b) La relativa a los problemas jurídicos, sociales y éticos que a largo plazo surgen con la posibilidad de conocer y manipular las características genético hereditarias de un individuo.
- 3. Considerando las repercusiones de la investigación en la salud, seguridad y medio ambiente, y que:
- a) Las técnicas de ingeniería genética ofrecen un inmenso potencial agrícola e industrial que, en los decenios próximos, podrá ayudar a resolver los problemas mundiales de producción alimentaria, de energía y de materias primas.

 b) El descubrimiento y puesta a punto de estas técnicas representa un logro fundamental del conocimiento científico y médico (universalidad del código genético). a nuestro alcance. Los que quisieran hacer de Dios se sentirán más

También sabemos por experiencia que sería ingenuo e injusto pedir a las corporaciones privadas que abandonaran el afán de lucro en lo que respecta a la ingeniería genética. Las corporaciones privadas desarrollan y venden sus nuevos productos para hacer dinero, tanto si esos productos son automóviles o nuevas formas de vida. Pero, cuando los productos son nuevas formas de vida, con todos los riesgos que ello comporta, ¿no debería haber criterios más amplios que el lucro para determinar su uso y distribución? Dada la responsabilidad que tenemos para con Dios y nuestro prójimo, ¿tenemos derecho a dejar que la experimentación y propiedad de nuevas formas de vida sigan adelante sin reglamentación pública?

Hay que examinar estos problemas, y hay que hacerlo ahora. No es suficiente el que lo examinen sólo el sector comercial, científico o médico. Lo han de examinar los individuos y los grupos que representan el interés público más amplio. Por el interés a largo plazo de toda la humanidad, nuestro gobierno ha de emprender una exploración en profundidad de todo el espectro de problemas implicados en la ingeniería genética para determinar antes de que sea demasiado tarde la vigilancia y controles que sean necesarios.

Habiendo hecho un estudio detenido, creemos que en este momento ningún organismo o comité del gobierno está ejerciendo la vigilancia o control adecuados ni tratando las cuestiones éticas fundamentales de forma prioritaria. Por ello, queremos pedir que el Presidente Carter establezca la manera de que los representantes de un amplio espectro de nuestra sociedad consideren estas materias y asesoren al gobierno sobre su papel necesario.

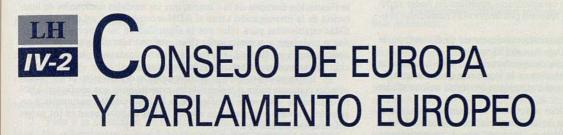
También queremos pedir a los oportunos Comités del Congreso que inicien inmediatamente un proceso de revisión de nuestras leyes de patentes haciendo los cambios necesarios para tratar con las nuevas cuestiones relacionadas con el patentar formas de vida. Además pediremos a nuestro gobierno que colabore con otros gobiernos, con los organismos internacionales oportunos, tales como las Naciones Unidas, con el fin de crear pautas internacionales acerca de la ingeniería genética.

Finalmente, prometemos nuestros propios esfuerzos para examinar los problemas religiosos y éticos que plantea la ingeniería genética. La comunidad religiosa debe tratar y tratará estas cuestiones fundamentales de una forma más urgente y organizada.

Dr. Claire Randall
Secretario General
Consejo Nacional de las Iglesias

Rabí Bernard Mandelbaum Secretario General Consejo de la Sinagoga de América

Obispo Thomas Kelly Secretario General Conferencia Católica de los Estados Unidos



El Consejo de Europa adoptó el 26 de enero de 1982 la recomendación 934 relativa a la ingeniería genética. Este documento reconoce el potencial benéfico de las tecnologías de ingeniería genética y muestra su preocupación en la aplicación de las mismas para corregir defectos genéticos humanos. Habla del derecho a heredar las características genéticas, pero el lenguaje resulta todavía ambivalente al rechazar la manipulación y aceptar la corrección de defectos génicos. Subyacente queda la preocupación por la identidad de la persona y la defensa de su dignidad.

El 16 de marzo de 1989 el Parlamento Europeo adoptó la resolución sobre los problemas éticos y jurídicos de la manipulación genética que abarca: la terapéutica génica de células somáticas que se acepta; la mejora positiva del acervo genético que se rechaza; la protección de los trabajadores ante posibles análisis del genoma para su selección como alternativa a la mejora del ambiente del lugar del trabajo; la defensa de la intimidad; la defensa del embrión y otras cuestiones que muestran la progresiva maduración ética y jurídica que en los últimos seis años ha tenido lugar en nuestra sociedad.

#### Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa: Recomendación 934 relativa a la Ingeniería Genética

(Texto adoptado por la Asamblea el 26 de enero de 1982)

#### LA ASAMBLEA

1. Consciente de la inquietud que provoca en la opinión pública la aplicación de nuevas técnicas científicas de recombinación artificial de materiales genéticos provenientes de organismos vivos, designadas con el nombre de «ingeniería genética».

- Considerando que esta inquietud se debe a dos causas disintas:
- a) La relativa a la incertidumbre reinante sobre las consecuencias de la investigación genética en la salud, seguridad y medio ambiente.
- b) La relativa a los problemas jurídicos, sociales y éticos que a largo plazo surgen con la posibilidad de conocer y manipular las características genético hereditarias de un individuo.
- 3. Considerando las repercusiones de la investigación en la salud, seguridad y medio ambiente, y que:
- a) Las técnicas de ingeniería genética ofrecen un inmenso potencial agrícola e industrial que, en los decenios próximos, podrá ayudar a resolver los problemas mundiales de producción alimentaria, de energía y de materias primas.

 b) El descubrimiento y puesta a punto de estas técnicas representa un logro fundamental del conocimiento científico y médico (universalidad del código genético).

- c) La libertad de investigación científica -valor fundamental de nuestras sociedades y condición para su adaptación a las transformaciones del panorama mundial- conlleva deberes y responsabilidades, especialmente en lo que concierne a la salud y seguridad del público en general y de los trabajadores científicos, así como en la no contaminación medio ambiente.
- d) A la luz de los conocimientos y de la experiencia científica de la época, la incertidumbre que reinaba en cuanto a las repercusiones de los experimentos de ingeniería genética sobre la salud, seguridad y medio ambiente, era un motivo legítimo de inquietud al inicio de los años 70, hasta el punto que en aquel momento indujo a la comunidad científica a solicitar el abstenerse de ciertos tipos de experimentos.

e) Los conocimientos y la experiencia científica han permitido, en estos últimos años, el clarificar y disipar una buena parte de las incertidumbres que rodeaban la investigación experimental, hasta el punto de llevar a un relajamiento de las medidas de control y de limitación instauradas o previstas inicialmente.

- f) El público en general y los trabajadores de los laboratorios deben, en todos los países, beneficiarse de un nivel estricto y comparable de protección contra los riesgos que implica la manipulación de micro-organismos patógenos en general, tanto si se recurre o no a técnicas de ingeniería
- 4. Considerando los problemas jurídicos, sociales y éticos, tratados por la 7.ª Audición parlamentaria pública del Consejo de Europa (Copenhague, 25 y 26 mayo 1981) sobre ingeniería genética y derechos humanos se afirma que:
- a) Los derechos a la vida y a la dignidad humana garantizados por los artículos 2 y 3 de la Convención europea de Derechos del Hombre implican el derecho a heredar las características genéticas sin haber sufrido ninguna manipulación (texto francés) [sin haber sido cambiadas artificialmente (texto inglés)].

b) Este derecho debe ser anunciado expresamente en el contexto de

la Convención europea de los Derechos del Hombre.

- c) El reconocimiento explícito de este derecho no debe oponerse al desarrollo de la aplicación terapéutica de la ingeniería genética (terapia de genes), llena de promesas para el tratamiento de ciertas enfermedades transmitidas genéticamente.
- d) La terapia de genes no debe practicarse ni experimentarse sin el consentimiento libre e informado de los interesados o, en el caso de experimentación sobre embriones, fetos o menores, con el consentimiento libre e informado de los padres o tutores.
- e) Los límites de la aplicación terapéutica legítima de las técnicas de ingeniería genética deben estar definidas con claridad, dadas a conocer a los investigadores y experimentadores, y estar sujetas a revisiones
- f) Deberían elaborarse las grandes líneas de regulación en vistas a proteger a los individuos de las aplicaciones de estas técnicas con fines no terapéuticos.
- 5. Formulando el deseo de que la Fundación Europea de la Ciencia mantenga en estudio:
- a) Procedimientos y criterios para la autorización del empleo en medicina, en agricultura y en industria, de los productos de técnicas de ADN recombinante.
- b) Los efectos de la comercialización de las técnicas del ADN recombinante, en la financiación y orientación de la investigación fundamental en biología molecular.
  - 6. Invita a los gobiernos de los Estados miembros:
- a) A tener en cuenta las nuevas valoraciones que han tenido lugar en estos últimos años entre la comunidad científica, en lo referente a los niveles de riesgo de la investigación que comporte técnicas de ADN recombinante, y de adaptar sus sistemas de vigilancia y control en función de estas nuevas valoraciones.
- b) A estipular la evaluación periódica de los niveles de riesgo de la investigación que comporte técnicas del ADN recombinante, dentro del marco reglamentario previsto para la valoración de los riesgos ligados a la investigación que implique la manipulación de micro-organismos en general.
  - 7. Recomienda que el Comité de Ministros:
- a) Elabore un acuerdo europeo sobre lo que consiste una aplicación legítima de las técnicas de ingeniería genética a los seres humanos (inclui-

das las generaciones futuras), desarrolle las legislaciones nacionales en consecuencia, y promueva la consecución de acuerdos análogos a nivel

- b) Provea el reconocimiento expreso en la Convención europea de los derechos humanos, del derecho a un patrimonio genético que no hava sufrido ninguna manipulación, salvo por la aplicación de ciertos principios reconocidos como plenamente compatibles con el respeto a los derechos humanos (por ejemplo en el dominio de las aplicaciones terapéu-
- c) Provea la confección de una lista de enfermedades graves susceptibles de ser tratadas por la terapia de los genes con el consentimiento del interesado (aunque ciertas intervenciones hechas sin el consentimiento al igual que la práctica en vigor para otras formas de tratamiento médico, pueden ser consideradas como compatibles con el respeto de los derechos del hombre siempre que una enfermedad muy grave tenga el riesgo de transmitirse a la descendencia del interesado).

fe

tu

en

m

hr

mi

cid

ge

no

co

con

COS

hu

pú

- d) Determine las normas que rijan la preparación, depósito, custodia y uso de la información genética de los individuos, con particular énfasis en proteger los derechos a la vida privada de las personas implicadas de acuerdo con las convenciones y resoluciones del Consejo de Europa relativas a la protección de datos.
- e) Examine si los niveles de protección de la salud y de la seguridad del público en general y de los empleados de laboratorio que se ocupen de experimentos o de aplicaciones industriales relacionados con microorganismos, e incluyendo los micro-organismos sometidos a técnicas de ADN recombinante son suficientes y comparables en toda Europa, y si la legislación y los mecanismos institucionales existentes ofrecen un marco suficiente para asegurar a este fin su verificación y su revisión periódicas.
- f) Procure, por los controles periódicos efectuados en relación con la Fundación Europea de la Ciencia, que las medidas nacionales de limitación de la investigación sobre el ADN recombinante, así como las medidas establecidas para velar por la seguridad en los laboratorios, tiendan a converger y a evolucionar (bien que por vías distintas) hacia una armonización en Europa, a la luz de los nuevos datos y de la investigación de las nuevas valoraciones de los riesgos.

g) Examine el proyecto de recomendación del Consejo de las comunidades europeas sobre el registro de los experimentos que impliquen ADN recombinante y sobre su notificación a las autoridades nacionales y regionales, en vista a la puesta en común de sus disposiciones en los países

del Consejo de Europa.

h) Examine la patente de los micro-organismos modificados genéticamente por técnicas ADN recombinante.

#### Resolución del Parlamento Europeo sobre los problemas éticos y jurídicos de la manipulación genética

(16 marzo 1989)

- Vistas las propuestas de resolución doc. 2-420/84, 2-596/84, 2-630/84, 2-638/84, 2-715/84, B2-148/86, B2-1665/85, B2-534/86, B2-619/86, B2-704/86, B2-989/86, B2-72/88.

Vista la propuesta del Presidente de la Comisión, formulada ante el Parlamento Europeo el 15 de enero de 1985, relativa al derecho de iniciativa 1.

- Vistos los resultados de las audiencias llevadas a cabo por la Comisión de Asuntos Jurídicos y de Derechos de los Ciudadanos los días 27 a 29 de noviembre de 1985 y 19 a 21 de marzo de 1986.

· Vistos los trabajos preliminares que ha realizado en el ámbito de la biotecnología, especialmente mediante el informe Viehoff<sup>2</sup>.

- Visto su dictamen de 15 de febrero de 1989 sobre la propuesta de la Comisión relativa a un programa plurianual específico de investigación en salud: diagnóstico genético, análisis del genoma humano (COMM (88) 424 final - SYN 146)3.
- · Visto el informe de la Comisión de Asuntos Jurídicos y de Derechos de los Ciudadanos y las opiniones de las Comisiones de Medio Ambiente, Salud Pública y Protección del Consumidor, de Derechos de la Mujer y de Asuntos Políticos (doc. A2-327/88).
- A) Considerando los conocimientos adquiridos por la ciencia y la investigación en los últimos años, en el ámbito de la ingeniería

genética, y los progresos ulteriores que una y otra pronostican para el futuro.

- B) Considerando los resultados de la investigación y su aplicación en la lucha contra la esterilidad humana.
- C) Considerando que la ingeniería genética ejerce ya hoy un profundo influjo en la vida social.
- D) Considerando de modo particular que el análisis del genoma brinda, por una parte, la posibilidad de mejorar el diagnóstico, la prevención y la terapia, pero que, por otra, entraña el riesgo de que se impongan criterios eugénicos y preventivos, de que se empleen los análisis genéticos como instrumentos para el control social y la segregación de capas enteras de la población, de que se seleccionen fetos y embriones según propiedades exclusivamente genéticas, y de que se provoquen alteraciones sustanciales en nuestra convivencia social.
- E) Considerando que no existen métodos científicos seguros para calibrar las consecuencias, a medio y largo plazo, de la liberación en el medio ambiente, en principio irreversible, de organismos manipulados genéticamente.
- F) Profundamente consternado por el hecho de que se esté experimentando con la liberación de tales organismos.
- G) Considerando que se debe respetar la dignidad y la autodeterminación de la mujer en las medidas legislativas necesarias.
- H) Considerando que el problema del aborto se diferencia de las cuestiones tratadas en la presente resolución y que nadie puede invocar dichas cuestiones en la discusión sobre el tema del aborto.

#### En relación con el método

Expresa su intención de estudiar las cuestiones sociales, económicas, ecológicas, sanitarias, éticas, y jurídicas que plantean los nuevos avances de la ingeniería genética desde la fase misma de investigación y desarrollo, y de evaluarlas de manera concreta.

Debiendo incluirse aquí los efectos secundarios (sociales) eventualmente indeseados y no intencionados.

- 2. Pide a la Comisión de las Comunidades Europeas que haga suyas las valoraciones éticas y jurídicas del Parlamento y presente, en el ámbito de sus competencias, propuestas de actos jurídicos comunitarios.
- 3. Pide a los Gobiernos y a los Parlamentos de los Estados miembros que tomen las iniciativas pertinentes en sus respectivos ámbitos de competencias y espera de ellos intervenciones paralelas en las organizaciones internacionales de las que son miembros sus Estados.
- 4. Pide a la Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa y a su Comité de Ministros que emprendan iniciativas similares.
- 5. Resuelve, con este objeto, tomar la iniciativa de crear una comisión internacional, compuesta de forma pluralista para la valoración ética, social y política de los resultados de la investigación del genoma humano y de su posible aplicación, cuyas tareas serán:
- a) Producir una visión de conjunto de los programas, objetivos y resultados de la investigación relacionada con el estudio del genoma humano y ponerla a disposición de la opinión pública y de los responsables de las decisiones políticas.
- b) Formular opiniones respecto de estos programas de investigación y, cuando éstos cuenten con el apoyo de la Comunidad Europea, seguir su desarrollo y controlar su aplicación.
- c) Fijar los principios del uso de los resultados de los análisis genéticos del ser humano y presentarlos a la discusión pública.
- d) Fomentar y organizar conferencias internacionales y otras formas de intercambio permanente de información y de opiniones sobre este tema con objeto de alcanzar acuerdos a nivel mundial y sentar principios éticos para el uso de los conocimientos que resulten del análisis del genoma humano.
- e) Apoyar las decisiones del Parlamento Europeo, de la Comisión y del Consejo en todas las acciones al respecto mediante informaciones, opiniones y una adecuada información y participación de la opinión pública.
- f) Dicha comisión estará integrada por diputados del Parlamento Europeo, de los Parlamentos nacionales, miembros de las organizaciones

que representan en particular a los grupos especialmente afectados (mujeres, trabajadores asalariados, consumidores, minusválidos, empleados en el sector sanitario) así como por expertos.

6. Desea que esta comisión disponga de los fondos necesarios para mantener una secretaría permanente e independiente de otras instituciones, para poder reunirse con regularidad y sobre todo para financiar los necesarios trabajos científicos.

#### En relación con el marco jurídico

- 7. Subraya de nuevo la libertad fundamental de la ciencia y de la investigación.
- 8. Considera las restricciones a la libertad de la ciencia y de la investigación, impuestas en particular por los derechos de terceros y de la sociedad por ellos constituida, como la expresión legal de la responsabilidad social y global de la actividad del investigador y de la investigación.
- Reconoce como derechos que determinan dichas restricciones, ante todo, la dignidad del individuo y la dignidad del conjunto de todos los individuos.
- Considera como tarea irrenunciable del legislador definir estas restricciones.
- 11. Considera que la función de los comités de ética y de las organizaciones profesionales de derecho público consiste exclusivamente en concretar las normas establecidas por los legisladores.

#### En relación con el análisis del genoma en general

- 12. Exige como condición indispensable para el empleo de análisis genéticos:
- a) Que éstos, así como el asesoramiento correspondiente, tengan exclusivamente como fin el bienestar de las personas afectadas, que se basen exclusivamente en el principio de la libre decisión y que los resultados de un reconocimiento de los afectados se les comunique por expreso deseo de éstos. Ello significa asimismo que ningún médico tiene el derecho de informar a familiares de las personas afectadas sin el consentimiento de éstas.
- b) Que en ningún caso se utilicen con el fin científicamente dudoso y políticamente inaceptable de lograr una «mejora positiva» del acervo genético de la población, de conseguir una selección negativa de rasgos genéticamente indeseables o de establecer «normas genéticas».
- c) Que el principio de la autodeterminación individual de la persona examinada tenga absoluta prioridad sobre la presión económica del sistema sanitario ya que cada individuo tiene el derecho inalienable tanto de conocer sus genes como de no conocerlos.
- d) El trazado de un mapa génico sólo podrá ser llevado a cabo por un médico; se deberá prohibir la transmisión, la recopilación, el almacenamiento y la valoración de datos genéticos por parte de organismos estatales o de organizaciones privadas.
- e) Que, debido a su peligrosidad, no se elaboren estrategias genéticas con vistas a solucionar problemas sociales, ya que esto destruiría nuestra capacidad para considerar la vida humana como una realidad compleja que jamás podrá comprenderse plenamente mediante un único método científico.
- f) Que los conocimientos obtenidos mediante análisis genéticos sean absolutamente dignos de crédito y faciliten datos claros acerca de situaciones clínicas precisas y definidas cuyo conocimiento sea de inmediata utilidad sanitaria para los propios interesados.

#### En relación con el análisis del genoma en trabajadores

- 13. Subraya que la selección de trabajadores individualmente propensos a determinados riesgos no pueden constituir en ningún caso una alternativa a la mejora del ambiente del lugar de trabajo.
- Exige que se prohíba de forma jurídicamente vinculante la selección de los trabajadores según criterios genéticos.
- 15. Pide que se prohíban en general los análisis genéticos en los reconocimientos médicos sistemáticos.
- 16. Pide que se prohíban las investigaciones genéticas previas a la contratación de los trabajadores de uno y otro sexo por parte de los empresarios con objetivos de carácter médico-laboral y que

sólo se permitan aquellas que éstos decidan libremente, realizadas por un facultativo de uno u otro sexo de su elección, aunque no por un médico de la empresa, y en relación con la salud actual y sus posibles peligros debidos a las condiciones de un determinado lugar de trabajo; que los resultados se comuniquen exclusivamente a los interesados y que su posible difusión sólo se efectúe por parte de los interesados mismos; y que se persiga judicialmente cualquier violación de los límites del derecho de información.

- 17. Subraya el derecho de los trabajadores de uno y otro sexo afectados a que se les informe minuciosamente sobre los análisis propuestos y sobre el significado de los posibles resultados, a que se les aconseje antes de que se realicen dichos análisis y a rehusarse a someterse a análisis genéticos en cualquier momento, sin tener que declarar el motivo de su negativa y sin que dicha decisión les acarree consecuencias, sean positivas o negativas.
- 18. Pide que se prohíba la conservación de datos genéticos de los trabajadores de uno y otro sexo y que dichos datos se protejan, mediante medidas especiales, contra el uso indebido por parte de terceros.

#### En relación con el análisis del genoma para seguros

- 19. Hace constar que las compañías de seguros no tienen ningún derecho a exigir que se realicen análisis genéticos antes o después de la firma de un contrato de seguro ni a que se comuniquen los resultados de análisis genéticos ya realizados y que los análisis genéticos no pueden convertirse en condición previa para la firma de un contrato de seguro.
- Considera que la compañía de seguros no tiene ningún derecho a obtener información sobre los datos genéticos que el asegurado conoce.

#### En relación con el análisis del genoma y los procedimientos judiciales

21. Pide que los análisis genéticos en los procedimientos judiciales sólo puedan realizarse con carácter excepcional y exclusivamente por orden judicial y en ámbitos estrechamente delimitados; y que se puedan utilizar únicamente aquellas partes del análisis del genoma que revisten importancia para el caso y que no permiten ningún tipo de deducciones sobre la totalidad de la información hereditaria.

#### En relación con la terapéutica génica somática

- 22. Considera la transferencia génica en células somáticas humanas como una forma de tratamiento básicamente defendible siempre que se informe debidamente al afectado y que se recabe su consentimiento.
- 23. Considera también como premisa el examen riguroso de los fundamentos científicos para dicha transferencia con el fin de averiguar si se hallan suficientemente desarrollados como para que se pueda responder de un intento de aplicar este tratamiento; que se trata, por tanto, de sopesar el beneficio y el riesgo.
- 24. Expresa su deseo de que se elabore un catálogo de indicaciones, claro y jurídicamente reglamentado, sobre las posibles enfermedades a las que podrá aplicarse esta forma de terapéutica, catálogo que se revisará periódicamente conforme a los avances de la ciencia médica.
- 25. Propugna que se reconsideren los conceptos de enfermedad y de tara genética para evitar el peligro de que se definan en términos médicos como enfermedades o taras hereditarias lo que no son sino simples desviaciones de la normalidad genética.
- 26. Insiste en que la terapia genética se pueda llevar a cabo únicamente en centros reconocidos y por un personal cualificado.

#### En relación con las intervenciones de la ingeniería genética en la línea germinal humana

27. Insiste en que deberán prohibirse categóricamente todos los intentos de recomponer arbitrariamente el programa genético de los seres humanos.

- 28. Exige la penalización de toda transferencia de genes a células germinales humanas.
- 29. Expresa su deseo de que se defina el estatuto jurídico del embrión humano con objeto de garantizar una protección clara de la identidad genética.

n

rı

n

E

la

le

30. Considera asimismo que aun una modificación parcial de la información hereditaria constituye una falsificación de la identidad de la persona que, por tratarse ésta de un bien jurídico personalísimo, resulta irresponsable e injustificable.

#### En relación con la investigación realizada en embriones

- 31. Recuerda que el cigoto requiere protección y que, por lo tanto, no puede ser objeto de experimentación de forma arbitraria; opina que una reglamentación de este problema mediante directrices profesionales en el ámbito de la Medicina resulta insuficiente.
- 32. Pide que se definan con carácter jurídicamente vinculante los posibles campos de aplicación de la investigación, del diagnóstico y de las terapéuticas, particularmente también prenatales, de manera que las intervenciones sobre los embriones humanos vivos o sobre fetos o bien los experimentos sobre éstos estén justificados sólo si presentan una utilidad directa (y que no se puede realizar de otra manera) para beneficio del niño en cuestión y de la madre y si respetan la integridad física y psíquica de la mujer en cuestión.
- 33. Pide que se lleve a cabo un «screening» en recién nacidos solamente en casos de enfermedades curables y basándose en el principio de la libre decisión y que la no realización de este análisis no vaya emparejada con ningún tipo de inconvenientes.
- 34. Pide que se prohíba y se sancione penalmente la transmisión de estos datos.
- 35. Considera que sólo se podrá autorizar la utilización de embriones o de fetos muertos con fines diagnósticos cuando exista un motivo reconocido que lo justifique.
- 36. Pide la prohibición penal del mantenimiento de la vida, por métodos artificiales, de embriones humanos con el fin de efectuar, en el momento oportuno, extracciones de tejidos o de órganos.
- 37. Exige que los embriones humanos muertos se utilicen con fines terapéuticos o científicos únicamente de la forma en que se lleva a cabo con cadáveres humanos.

#### En relación con la utilización de embriones con fines comerciales e industriales

38. Pide que se persiga penalmente toda utilización de embriones o fetos con fines comerciales e industriales, lo cual se aplica tanto a la producción de embriones fecundados «in vitro» con este fin como a la importación de embriones o fetos de terceros países.

#### En relación con la crioconservación

- 39. Propugna que sólo se crioconserven embriones humanos por un tiempo limitado para la implantación destinada al exclusivo embarazo de la mujer a la que se hayan extraído óvulos con esta finalidad.
- 40. Pide que se prohíba bajo sanción el tráfico con embriones crioconservados para fines científicos, industriales o comerciales.

#### En relación con la clonación

41. Considera que la prohibición bajo sanción es la única reacción viable a la posibilidad de producir seres humanos mediante clonación, así como con respecto a todos los experimentos que tengan como fin la clonación de seres humanos.

#### En relación con las quimeras y los híbridos

- 42. Pide que se prohíba mediante sanción:
- La producción de embriones híbridos que contengan información

hereditaria de distinto origen, cuando se utilice ADN humano para obtener un conjunto celular capaz de desarrollo.

- La fecundación de un óvulo humano con semen procedente de animales o la fecundación de un óvulo animal con semen procedente de seres humanos, con el fin de obtener un conjunto celular capaz de desa-
- La transferencia de los conjuntos celulares o embriones mencionados a una mujer.
- Todos los experimentos dirigidos a producir quimeras e híbridos a partir de material hereditario humano y animal.

#### En relación con la investigación y las aplicaciones militares

- 43. Hace un llamamiento para que se amplíe a los posibles ámbitos de aplicación de la ingeniería genética la «Convención sobre la prohibición del desarrollo, la producción y el almacenamiento de armas bacteriológicas (biológicas) y toxínicas y sobre su destrucción de 10 de abril de 1972.
- 44. Pide una prohibición legal de la investigación en armamento de categoría C, suprimiendo con ello la insostenible diferenciación entre investigación ofensiva y defensiva, tal como la contempla todavía el convenio de 1972.

#### En relación con las cuestiones de seguridad

- 45. Expresa su deseo de que se elaboren y entren en vigor directivas detalladas sobre la seguridad en el laboratorio para las instalaciones de investigación genética y para los centros de producción correspondientes que establezcan normas vinculantes:
- Sobre la manipulación de los microorganismos patógenos y la clasificación de los microorganismos (incluidos aquellos que han sido modificados genéticamente) y gérmenes patógenos de acuerdo con los peligros que puedan derivarse de dicha manipulación y en particular de acuerdo con su capacidad de interacción con otros organismos.
- Sobre las cualificaciones demostrables del personal empleado que le capaciten para tener siempre en cuenta los peligros hasta ahora desconocidos de estas nuevas técnicas y para actuar de la forma correspondiente.
- 46. Pide que se prohíba la liberación de organismos modificados genéticamente en tanto la Comunidad no haya establecido normas vinculantes de seguridad y pide a las comisiones competentes del Parlamento Europeo que examinen si no debe decretarse una prohibición total, debido al riesgo biológico residual no cuantificable ni cualificable.
- 47. Encarga a su Presidente que transmita la presente resolución así como el informe de su comisión al Consejo, a la Comisión, a los Parlamentos y Gobiernos de los Estados miembros de la Comunidad Europea y a la Secretaría General del Consejo de Europa.



## DECLARACIONES DE ASOCIACIONES PROFESIONALES

La Asociación Médica Mundial ha adoptado la declaración siguiente con objeto de ayudar a los médicos a resolver los problemas éticos y profesionales que se les plantean debido a los avances científicos en el campo de la genética. (39 Asamblea Mundial, Madrid, octubre 1987).

### Asociación Médica Mundial

(1987)

#### ASESORAMIENTO GENÉTICO E INGENIERÍA GENÉTICA

#### Asesoramieto genético

Existen dos campos fundamentales en el diagnóstico genético:

- 1. Selección y evaluación de los futuros padres antes de la concepción, con el fin de detectar cualquier enfermedad genética, para así predecir la probabilidad de que se conciba un niño afectado por ella.
- 2. Examen intrauterino después de la concepción, con ultrasonografía, amniocentesis y fetoscopia, entre otras pruebas, para determinar el estado del feto.

Los médicos que trabajan en asesoramiento genético tienen el deber ético de proporcionar a los futuros padres la información básica que les permita a éstos tomar una decisión con conocimiento de causa respecto a la concepción del niño. Al suministrar esta información a las parejas que deciden procrear, los médicos deben respetar las normas éticas y profesionales que rigen la práctica médica en la comunidad establecidas por la Asociación Médica Nacional miembro de la AMM, o por cualquier organización médica competente.

El avance de la tecnología ha permitido una mayor precisión en la predicción y detección de desórdenes genéticos. En el caso de detectarse un defecto genético en el feto, los futuros padres pueden recurrir o no al aborto. Los médicos, por razones morales personales, pueden oponerse o no a la contracepción, a la esterilización y al aborto en el marco del asesoramiento genético. Tanto si están a favor como en contra de estos métodos, los médicos deben evitar imponer sus valores morales personales y sustituir el juicio moral de los futuros padres por el suyo. Los médicos que consideren que la contracepción, la esterilización y el aborto van en contra de sus valores morales y de su conciencia, pueden tomar la decisión de no practicar estos métodos. No obstante, si las circunstancias lo requieren, el médico tiene la obligación de advertir a los futuros padres que existe un problema genético potencial y que deberían acudir a un especialista cualificado para un asesoramiento genético médico.

#### Ingeniería genética

A medida que se desarrolla la investigación en el campo de las manipulaciones genéticas, la comunidad científica, los médicos, los sectores profesionales afectados, el Gobierno y el público deben establecer normas adecuadas a fin de reglamentar esta investigación.

En el caso de que la sustitución de un gen por un ADN normal se convierta en una realidad práctica para el tratamiento de trastornos humanos, y cuando esto pase, la Asociación Médica Mundial insta a que se tomen en consideración los factores siguientes:

1. Si la manipulación se lleva a cabo en un establecimiento de investigación, debería tenerse en cuenta la Declaración de la Asociación Méhereditaria de distinto origen, cuando se utilice ADN humano para obtener un conjunto celular capaz de desarrollo.

- La fecundación de un óvulo humano con semen procedente de animales o la fecundación de un óvulo animal con semen procedente de seres humanos, con el fin de obtener un conjunto celular capaz de desa-
- La transferencia de los conjuntos celulares o embriones mencionados a una mujer.
- Todos los experimentos dirigidos a producir quimeras e híbridos a partir de material hereditario humano y animal.

#### En relación con la investigación y las aplicaciones militares

- 43. Hace un llamamiento para que se amplíe a los posibles ámbitos de aplicación de la ingeniería genética la «Convención sobre la prohibición del desarrollo, la producción y el almacenamiento de armas bacteriológicas (biológicas) y toxínicas y sobre su destrucción de 10 de abril de 1972.
- 44. Pide una prohibición legal de la investigación en armamento de categoría C, suprimiendo con ello la insostenible diferenciación entre investigación ofensiva y defensiva, tal como la contempla todavía el convenio de 1972.

#### En relación con las cuestiones de seguridad

- 45. Expresa su deseo de que se elaboren y entren en vigor directivas detalladas sobre la seguridad en el laboratorio para las instalaciones de investigación genética y para los centros de producción correspondientes que establezcan normas vinculantes:
- Sobre la manipulación de los microorganismos patógenos y la clasificación de los microorganismos (incluidos aquellos que han sido modificados genéticamente) y gérmenes patógenos de acuerdo con los peligros que puedan derivarse de dicha manipulación y en particular de acuerdo con su capacidad de interacción con otros organismos.
- Sobre las cualificaciones demostrables del personal empleado que le capaciten para tener siempre en cuenta los peligros hasta ahora desconocidos de estas nuevas técnicas y para actuar de la forma correspondiente.
- 46. Pide que se prohíba la liberación de organismos modificados genéticamente en tanto la Comunidad no haya establecido normas vinculantes de seguridad y pide a las comisiones competentes del Parlamento Europeo que examinen si no debe decretarse una prohibición total, debido al riesgo biológico residual no cuantificable ni cualificable.
- 47. Encarga a su Presidente que transmita la presente resolución así como el informe de su comisión al Consejo, a la Comisión, a los Parlamentos y Gobiernos de los Estados miembros de la Comunidad Europea y a la Secretaría General del Consejo de Europa.



## DECLARACIONES DE ASOCIACIONES PROFESIONALES

La Asociación Médica Mundial ha adoptado la declaración siguiente con objeto de ayudar a los médicos a resolver los problemas éticos y profesionales que se les plantean debido a los avances científicos en el campo de la genética. (39 Asamblea Mundial, Madrid, octubre 1987).

### Asociación Médica Mundial

(1987)

#### ASESORAMIENTO GENÉTICO E INGENIERÍA GENÉTICA

#### Asesoramieto genético

Existen dos campos fundamentales en el diagnóstico genético:

- 1. Selección y evaluación de los futuros padres antes de la concepción, con el fin de detectar cualquier enfermedad genética, para así predecir la probabilidad de que se conciba un niño afectado por ella.
- 2. Examen intrauterino después de la concepción, con ultrasonografía, amniocentesis y fetoscopia, entre otras pruebas, para determinar el estado del feto.

Los médicos que trabajan en asesoramiento genético tienen el deber ético de proporcionar a los futuros padres la información básica que les permita a éstos tomar una decisión con conocimiento de causa respecto a la concepción del niño. Al suministrar esta información a las parejas que deciden procrear, los médicos deben respetar las normas éticas y profesionales que rigen la práctica médica en la comunidad establecidas por la Asociación Médica Nacional miembro de la AMM, o por cualquier organización médica competente.

El avance de la tecnología ha permitido una mayor precisión en la predicción y detección de desórdenes genéticos. En el caso de detectarse un defecto genético en el feto, los futuros padres pueden recurrir o no al aborto. Los médicos, por razones morales personales, pueden oponerse o no a la contracepción, a la esterilización y al aborto en el marco del asesoramiento genético. Tanto si están a favor como en contra de estos métodos, los médicos deben evitar imponer sus valores morales personales y sustituir el juicio moral de los futuros padres por el suyo. Los médicos que consideren que la contracepción, la esterilización y el aborto van en contra de sus valores morales y de su conciencia, pueden tomar la decisión de no practicar estos métodos. No obstante, si las circunstancias lo requieren, el médico tiene la obligación de advertir a los futuros padres que existe un problema genético potencial y que deberían acudir a un especialista cualificado para un asesoramiento genético médico.

#### Ingeniería genética

A medida que se desarrolla la investigación en el campo de las manipulaciones genéticas, la comunidad científica, los médicos, los sectores profesionales afectados, el Gobierno y el público deben establecer normas adecuadas a fin de reglamentar esta investigación.

En el caso de que la sustitución de un gen por un ADN normal se convierta en una realidad práctica para el tratamiento de trastornos humanos, y cuando esto pase, la Asociación Médica Mundial insta a que se tomen en consideración los factores siguientes:

1. Si la manipulación se lleva a cabo en un establecimiento de investigación, debería tenerse en cuenta la Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki sobre investigación biomédica que implique a sujetos humanos.

- Si la manipulación no se realiza en un establecimiento de investigación, deberán observarse todas las normas habituales relativas a la práctica médica y a la responsabilidad profesional, incluidos los principios de la Declaración de Helsinki.
- 3. Se debe discutir detalladamente el procedimiento propuesto con el paciente. El consentimiento del paciente o de su representante jurídico debe ser informado, voluntario y por escrito.
- 4. No debe haber ningún virus peligroso o no deseado en el ADN viral que contiene el gen sustituto o corrector.
- El ADN insertado debe funcionar normalmente dentro de la célula receptora con objeto de evitar cualquier trastorno metabólico que pudiese dañar los tejidos sanos y la salud del paciente.
- Debería evaluarse la eficacia de la terapia genética con la mayor precisión posible. Esto comprenderá la determinación de la historia natural de la enfermedad y el examen de seguimiento de las generaciones posteriores.
- Estos procedimientos no deberían abordarse en el futuro más que tras un minucioso examen acerca de la disponibilidad y eficacia de cualquier otra terapia posible.

#### Consejos Europeos de Investigación Médica

(1988)

#### TERAPIA DEL GEN HUMANO

Durante la última década se efectuaron grandes progresos en la forma de comprender, a nivel molecular, la estructura y organización del material genético de los organismos vivientes, incluyendo al hombre. Estos progresos se deben a la aplicación de la tecnología del ADN recombinante, la cual, a pesar de los primeros temores, ha sido usada sin ningún peligro en laboratorios de todo el mundo bajo la dirección de simples orientaciones. Genes animales y humanos han sido aislados y caracterizados; y los apropiados productos de los genes, como proteínas y hormonas, han sido expresados, después de la introducción de genes en células de cultivo en el laboratorio. Otro progreso —la expresión de genes específicos, después de su introducción en animales de laboratorio- ha señalado la posibilidad de que ciertos defectos genéticos en el hombre se puedan corregir, aplicando las mismas técnicas. La discusión sobre esta posibilidad ha adelantado mucho en los Estados Unidos, y la asociación de «Consejos Europeos de Investigación Médica» (EMRG) considera que éste es el momento de dar unas normas directrices a las naciones que son miembros de la misma, sobre la conducta a seguir en la investigación de la terapia del gen humano.

#### Consideraciones generales

Ámbito de la Terapia del Gen

La consideración central de este documento es la corrección de defectos genéticos específicos de enfermos individuales. Esta consideración debería ser distinguida de la aplicación de la terapia del gen que pretende perfeccionar características generales humanas, tales como la apariencia física o la inteligencia, lo cual da origen a profundos problemas éticos, y debería ser desestimada.

#### Distinción entre Terapia Somática y Germinal

Genes extraños pueden ser insertados en células somáticas (es decir, cualquier célula del cuerpo, excepto las germinales), o en células germinales o células que les dan origen (es decir, células jóvenes del embrión). La inserción de material genético en células somáticas y su subsiguiente trasplante no es fundamentalmente diferente de cualquier otra forma de trasplante de órganos o de una transfusión de sangre.

La inserción del gen en huevos fertilizados o embriones jóvenes es fundamentalmente diferente porque estos genes se pasarían a los descendientes en sucesivas generaciones. La terapia germinal del gen no debería ser considerada.

#### Experiencia con Sistemas Experimentales

La terapia somática del gen en los animales ha dado resultados decepcionantes, y no puede alardear de ninguna «curación» <sup>1</sup>. Esto ha sido debido, principalmente, a la ineficacia del método de insertar genes en células somáticas, tales como células tronculares de la médula ósea y al bajo nivel de expresión después de la transfección. Más alentadores han sido los resultados con perros <sup>2</sup>, pero se necesitará más éxito en los sistemas experimentales antes que se pueda justificar el probarlos en el hombre.

p

iı

iı

d

la

el

SE

V

la

vi

el

DI

la

E

de

ta

da

de

ci

ra

#### Candidato: enfermedades genéticas y tejidos como dianas para la terapia genética somática

Las enfermedades genéticas ocurren con una frecuencia que se estima del 40-50 por 1.000 de la población. Pueden ser debidas a defectos de un único gen o a interacciones de un número de genes. Otras enfermedades pueden tener un componente genético, pero pueden ser también influenciadas de manera significativa por la contribución de factores del medio ambiente. Defectos de un único gen como la fenilcetonuria (1 por 10.000 nacimientos) y la distrofia muscular (1 por 5.000 nacimientos) afectan a 1-2 % de niños recién nacidos.

En lo que se estima para el futuro, las enfermedades que se podrán tratar con la terapia del gen serán las debidas exclusivamente a desórdenes de un único gen. Enfermedades en las que el gen afectado no ha sido identificado o en las que la expresión del gen normal es muy compleja no serían apropiadas para la investigación en un futuro próximo. Candidatos para la terapia del gen serían enfermedades que son invariablemente fatales o severamente incapacitantes, para las cuales las posibles terapias que se disponen al presente, como el transplante de médula ósea, no son siempre posibles o llevan consigo un gran nivel de riesgo.

Los desórdenes de la médula ósea son el blanco para una pronta investigación porque ya se posee una experiencia substancial de extirpación, tratamiento y recambio de células medulares en pacientes. Desórdenes como la deficiencia de adenosindeaminasa y de purinnucleásido fosforilasa, que resultan en una inmunodeficiencia, serían dianas apropiadas a pesar de que ambas ocurren raramente. Aunque la expresión del gen de globina está estrechamente regulada, las hemoglobinopatías serían también apropiadas para el estudio, ya que se poseen muchos conocimientos sobre el mecanismo de regulación a nivel molecular. La habilidad de las células medulares transfectadas para corregir defectos genéticos en otros tejidos, como el cerebro en la enfermedad de Lesch-Nyhan, es menos cierta y debería dársele una prioridad más baja. La posibilidad de implantar células fibroblásticas modificadas o células epidérmicas podría también ser considerada en el futuro.

#### Tecnología y seguridad de introducción de genes en las células

En principio, los genes se pueden introducir en células humanas fuera del cuerpo para ser re-implantadas más tarde, o las células pueden ser tratadas «in situ». Hay varias posibles técnicas para la introducción de genes normales en células humanas. Aunque la transfección directa del ADN es al presente un medio ineficiente para modificar el gran número de células que se necesitan para la terapia, en el futuro se podrán desarrollar técnicas mejores. Técnicas de recombinación dirigidas a un sitio especial, que simplemente cambian un gen deficiente con una copia normal, son también, al presente ineficaces, y se han recibido informes sobre la producción de cambios después de la aplicación de este método. Sin embargo, este método es, en pricipio, atractivo, y progresos en los próximos años podrán aumentar su valor práctico en la terapia humana.

Gran atención se ha enfocado en los vectores virales, en particular los retrovirus, para introducir genes dentro de las células. El virus vector debe ser inhabilitado a fin de que no se reduplique subsiguientemente, y no debe haber ningún virus «ayudante» activo (empleado para empaquetar el vector incapacitado) en las preparaciones del vector. Ambos peligros pueden ser evitados con las técnicas modernas de producción. Vectores específicos para tejidos particulares y células están en vías de desarrollo, y vectores que ocurren normalmente en las especies que deben ser tratadas son probablemente los más útiles.

La seguridad es una consideración de mucha importancia en la introducción de genes en las células. No ha de haber ninguna posibilidad de producción de «ayudantes» activos, que posiblemente inducen cáncer, o virus vectores debidos a la recombinación entre vectores incapacitados o virus ayudantes. También es posible que la inserción de un gen dentro del material genético o de la célula tratada podría (por medio de una «inserción promotora») activar la expresión de los genes que toman parte en la inducción de cáncer o causar disturbios dañosos en la regulación o función de las células. Además, la inserción podría conducir a un re-arreglo o re-colocación de algunos genes huéspedes que se sabe que están mezclados en la inducción de cáncer (oncogenes). Se debería notar, sin embargo, que ciertos tratamientos médicos en uso, como quimioterapia de cáncer. inmunosupresión, y radiación, también llevan consigo un riesgo de predisposición para el cáncer. Finalmente, será necesario asegurar que la expresión del gen introducido es estable y suficiente para la producción de un efecto terapéutico.

Las técnicas de introducción de genes en las células, ya dentro o inicialmente fuera del cuerpo, no deberían producir la difusión de esos genes o ninguno de los vectores a otras células, en particular células germinales, dentro del cuerpo o a personas en contacto con el paciente. A este respecto, se debería ejercer una gran precaución con métodos que se destinen a la introducción de genes en tejidos específicos, dentro del cuerpo.

La manipulación *in vitro* debe asegurar que el gen sea introducido en una gran proporción de células tronculares que se les dé una ventaja proliferativa por medio de procedimientos que seleccionen específicamente las células que contienen el gen. Parece que las células en el ciclo de división son más susceptibles a la acertada introducción del gen por vectores retrovirales, y métodos especiales, como el uso de factores de crecimiento, se puedan necesitar para asegurarse de que todas las células que deben ser tratadas estén en el ciclo. Técnicas para seleccionar, y consiguientemente asegurar, la superviencia de las células tratadas después de su trasplantación en el paciente necesitarán ser investigadas y puede que requieran el uso de drogas tóxicas, con la posible complicación de resistencia a la droga, de manera especial si las terapias selectivas tienen que ser aplicadas durante largos períodos.

#### Consideraciones éticas

La terapia del gen de células somáticas por reimplantación de las células del propio paciente es en principio semejante a las terapias de rutina corriente, como el trasplante de un órgano, y por consiguiente no levanta nuevos temas éticos. Los juicios sobre la ética de la terapia del gen en el hombre se aplicarán inicialmente a casos individuales y requerirán la valoración de los factores como seguridad, eficacia, tratamientos alternativos, y prognosis -en otras palabras, el balance entre riesgo y beneficio para el enfermo-. En un futuro próximo, el tratamiento por la terapia del gen podría ser justificado en casos de enfermedades invariablemente fatales o que pongan la vida en peligro, para las cuales no existe tratamiento alternativo. El enfermo debería entender las cuestiones que implica y normalmente debería pedírsele que diera un consentimiento informado sobre el tratamiento, aunque problemas legales asociados con el «consentimiento» dado por los padres en lugar de un niño podrían presentar dificultades. Si el mal causado por el desorden genético en un paciente en particular es irreversible, entonces quizás no dé lugar a una intervención por medio de la terapia del gen. En el futuro, se podría considerar para el tratamiento de fetos antes del nacimiento para prevenir el daño causado por una temprana manifestación del defecto, en algunos desórdenes.

#### Regulación

Directivas nacionales sobre la forma de llevar a cabo la terapia del gen son esenciales. Debería haber un cuerpo nacional experto a fin de asegurar la confianza del público en la introducción de un nuevo y sofisticado tratamiento. Además, comités éticos locales deberían subsiguientemente considerar y aprobar las peticiones. Un cuerpo central debería controlar la valoración de las primeras pruebas en terapia del gen humano.

#### Sumario

- 1. El fin de la terapia del gen, que estamos considerando al momento, es la corrección de defectos genéticos; tentativas para acrecentar características humanas generales no deben ser consideradas. Sólo podría considerarse la terapia del gen somático en tejidos particulares del cuerpo, que no diera por resultado cambios hereditarios. La terapia germinal, para la introducción de modificaciones genéticas hereditarias no es aceptable. Además, avances técnicos en la expresión de los genes transferidos en células somáticas serán necesarios antes que una terapia del gen pueda ser conseguida con éxito, incluso en modelos animales; mientras tanto, pruebas en el hombre no están justificadas.
- El «candidato» de enfermedades genéticas más apropiado para una pronta investigación del tratamiento por la terapia del gen son los desórdenes producidos por un único gen que ha sido identificado y determinada su regulación.
- 3. En un futuro próximo, es probable que el éxito en la introducción de genes normales en células humanas se obtenga usando vectores retrovirales incapacitados, aunque otras técnicas puedan avanzar rápidamente. Se requiere mucho más trabajo para el desarrollo de vectores seguros de retrovirus específicos para la especie y específicos para el tejido. Los métodos de introducción del gen no deberían resultar en la propagación del gen o vector a otros tejidos dentro del cuerpo o a personas en contacto con el enfermo. La posibilidad de un crecimiento significativo de la predisposición del enfermo al cáncer debería ser evaluada a fin de considerar los riesgos y beneficios del tratamiento. Además, la expresión y regulación del gen que ha sido insertado debería ser estable y suficiente para asegurar un efecto terapéutico.
- 4. Las consideraciones éticas que se aplican a cada nuevo tratamiento clínico se aplican a la terapia del gen, y en primer lugar, se requerirá la valoración de cada caso individual. En un futuro próximo, es probable que esta terapia sea clínicamente justificada en enfermos individuales con enfermedades invariablemente fatales o que pongan la vida en peligro, a condición de que se obtenga el consentimiento informado y no haya otro tratamiento alternativo.
- Un organismo nacional debería considerar todas las propuestas para la terapia del gen y asegurarse de que las orientaciones nacionales acordadas sean aplicadas. Las pruebas iniciales deben ser controladas por un organismo central.

#### NOTAS

 WILLIAMS, D. A. y ORKIN, S. H.: Teoría somática del gen. Estado presente y futuros prospectos. J Clin Invest 1986, 77; 1053-56.

 KWOK, W. W., SCHEUNING, F., STEAD, R. B. y MILLER, A. D.: Transferencia retroviral de genes en células caninas progenitales homopoiéticas en cultivo. Un modelo de la terapia del gen humano. Proc. Natl. Acad. Sci. 1986; 83: 4552-55.

## Comité Ad Hoc de la Sociedad Americana de Genética Humana (ASHG) para el estudio de la tecnología del ADN

(1987)

#### BANKING Y ANÁLISIS DEL ADN

#### Puntos que hay que tener en cuenta

Esta publicación sobre *Banking* y Análisis del DNA es la que aprobó finalmente la Sociedad Americana de genética humana. Otras versiones hechas con anterioridad no pretendían ser usadas para circulación, atribución o para ser citadas. Estos puntos de consideración tienen como finalidad ofrecer una información a la vez correcta y autorizada sobre la materia que se ha venido estudiando hasta el 9 de octubre de 1987. Estas publicaciones dan por supuesto que la ASHG no pretende prestar otros servicios médicos o profesionales. Sus contenidos tienen sólo carácter de sugerencias. Los lectores deben usar su juicio profesional o a su vez consultar a otras autoridades y deberán cerciorarse de que información más reciente puede haber sido divulgada por la ASHG o por otras autoridades.

#### Prefacio

El análisis del ADN es una utilísima fuente de información que va creciendo continuamente. El banco para la preservación del ADN que se requerirá para análisis en tiempo futuro va aumentando por momentos.

El análisis del ADN efectuado con fines clínicos difiere de otros muchos ensayos clínicos de muy diversas maneras. En primer lugar, la gran estabilidad del ADN permite formular preguntas que sólo se contestarán a largo plazo pues no podían haberse previsto cuando se obtuvo el ADN. Segundo, como los análisis del ADN llevan consigo análisis de ligamiento, un concepto que no es familiar al profano ni a muchos profesionales sanitarios, se corre un riesgo muy significativo de dar una interpretación incorrecta de los resultados. Tercero, el rápido avance de las posibilidades diagnósticas del ADN confiere una responsabilidad muy especial de estar al corriente de las mismas a los que proveen estos servicios.

Los próximos *Puntos de consideración* se ofrecen en primer lugar para ayudar y asegurar que los pacientes y familiares de los que sufren enfermedades genéticas obtengan y entiendan la información que necesitan y desean. Para que esto tenga lugar se requiere que los profesionales expertos en *counseling*, banco de datos y análisis asuman sus responsabilidades individuales.

#### Puntos a considerar

Por el presente, «un laboratorio de diagnóstico de ADN» se refiere:

- A un centro o institución que analiza el ADN para obtener información sobre el diagnóstico de una enfermedad o predisposición a ella, el diagnóstico de un portador o una identificación.
- Un banco de ADN es también un centro que almacena ADN para análisis futuros.
- 1. ¿Debería un Laboratorio Diagnóstico de ADN o un Banco de ADN aceptar muestras directamente de pacientes o solamente de los sanitarios profesionales?

Un laboratorio de diagnóstico de ADN debería aceptar solamente muestras a petición de sanitarios profesionales y no a petición de individuos o familiares sin la intervención de profesionales sanitarios. El profesional sanitario debería:

- a) Determinar qué información genética necesita la familia.
- b) Determinar si el análisis del ADN daría con probabilidad tal información.
- Explicar los posibles resultados de tales análisis y el significado de cada uno.
- d) Discutir la exactitud del método.
- e) Explicar los riesgos previsibles, e. g., la identificación de la no paternidad.
- f) Identificar los miembros de la familia cuyas muestras pueden ser precisas.
- g) Facilitar la recogida de muestras.
- Explicar el sentido y significado de los resultados obtenidos en cada examen.
- Explicar las circunstancias bajo las cuales las muestras sometidas pueden volver a ser analizadas.

El sanitario profesional que asume el papel de consejero debe tener un cierto conocimiento de la genética humana. Se sabe que en ciertos centros el mismo individuo puede tomar la responsabilidad para aconsejar y analizar.

Si una persona deposita en el banco el ADN sin una evaluación genética, tal evaluación es deseable antes que el ADN sea analizado.

2. ¿A quién pertenece el ADN en el Banco?

El ADN depositado en el Banco pertenece al que lo ha depositado, a no ser que se haya convenido lo contrario. Por lo tanto, el término *donador* que implica una donación es inapropiado.

to

d

S

E

ci

d

lı

3. ¿Cómo puede minimizarse el riesgo de malos entendidos entre el depositario y el Banco de ADN?

La mejor manera de evitar malos entendidos entre el depositario y el Banco de ADN es que el Banco informe al interesado por adelantado y por escrito sobre el modo de proceder del Banco. Se recomienda que el documento que se entregue al depositario esclarezca los siguientes puntos:

- a) Los servicios que se prestarán.
- b) La duración del depósito.
- c) Las condiciones bajo las cuales se usará el ADN para fines que no han sido especificados por el depositario, como por ejemplo investigación.
- Riesgos asociados con el Banking del ADN, tales como la pérdida de muestras.
- f) Un acuerdo mutuamente aceptado de mantener contacto entre el depositario y el Banco.
- 4. ¿Bajo qué circunstancias, si hay alguna, debería el Laboratorio de diagnóstico de ADN dar resultados a otra persona que no fuera el paciente?

Los resultados de los análisis del ADN deberían ser entregados al sanitario profesional, quien a su vez tiene la obligación de informar al paciente o a sus familiares de los resultados y su significado. Este proceso debería evitar el informar innecesariamente a personas que no están interesadas en saber su genotipo o informar a otra del genotipo de otro miembro de la familia. Los resultados de los exámenes del ADN, como los de los demás exámenes médicos, están sujetos a los principios médicos de confidencialidad tradicionales y deberían ser comunicados a otros solamente con el expreso permiso del paciente.

5. ¿Bajo qué condiciones, si dan alguna, debería un Banco de ADN o un Laboratorio transferir ADN depositado a otra persona diferente del paciente?

Un Laboratorio de ADN debe obtener permiso expreso antes de transmitir el ADN de un paciente a otra persona. A no ser que se hayan descubierto líneas celulares inmortales, el ADN de un paciente es limitado y sus necesidades deben tener prioridad.

6. ¿Cuál es la responsabilidad del diagnóstico de un Laboratorio de ADN por la exactitud de los resultados proporcionados?

Los resultados de ligamientos del ADN deberían manifestarse en términos de *probabilidad* de una enfermedad o de ser portador, al profesional sanitario que sometió las muestras. El laboratorio es responsable de los errores debidos a la incorrecta técnica del laboratorio o a impropia estimación de probabilidad al interpretar los resultados del análisis del ADN. El error debido a una incorrecta explicación del grado de parentesco de los miembros de la familia es responsabilidad de ésta o del sanitario profesional que envió las muestras. Si una muestra de ADN se pierde o se vuelve inútil, el banco o el laboratorio tiene la responsabilidad de requerir otra segunda muestra al sanitario profesional responsable del caso. Si el paciente la pide o el laboratorio desea hacerlo por propia iniciativa y tiene el permiso del paciente, las muestras pueden ser reanalizadas más tarde.

7. ¿Bajo qué circunstancias se permite usar el ADN que ha sido depositado para fines que no tienen conexión con la petición original del depositario?

Esto estará permitido solamente cuando el depositario así lo dice expresamente. Sería ideal que los deseos del depositario fueran precisados cuando se recoge la muestra.

8. Mínimos estándares requeridos para obtener seguridad de calidad en los bancos de ADN.

Un banco de ADN debería ocupar un espacio separado de sus otras funciones, especialmente aparte de otros tipos de trabajo con ADN, y debe tener unas facilidades de almacén seguras y con señales de alarma. El banco debería mantener un manual con los métodos de procedimiento y debería formar un número de empleados en técnicas meticulosas. Las muestras deberían ser codificadas a fin de que pocas personas tengan acceso a la identidad de los depositarios. Se deberían mantener registros escritos para saber el recibo, disposición y archivador de cada muestra. Todas las muestras deberían ser divididas y guardadas en más de un lugar. Los ejemplares de control deberían ser analizados antes de archivarlos y durante cierto período de tiempo a fin de asegurarse de que patrones de fragmentos de restricción no han sido afectados durante el tiempo de archivo. Estas recomendaciones no deberían ser tomadas como una declaración comprehensiva de control de calidad.

9. ¿Cómo podría ser demostrada la competencia de un director de laboratorio de ADN?

Un individuo que dirige un laboratorio donde se llevan a cabo análisis para fines clínicos debería demostrar su competencia pasando un examen que requiriera analizar muestras de análisis y diera evaluaciones de riesgo correctos en base a los resultados.

10. ¿Deberían los bancos de ADN y/o los laboratorios de diagnóstico de ADN ser oficialmente reconocidos?

Un modo de proceder para el reconocimiento voluntario de directores de Bancos de ADN y Laboratorios de ADN debería ser establecido a fin de que los directores pudieran ser juzgados por sus

11. ¿Qué papel debería jugar la «American Society of Human Genetics» a fin de asegurar que los bancos y los laboratorios de ADN satisfacen las necesidades del paciente?

La Sociedad Americana de Estudios de Genética Humana debería publicar los arriba indicados Puntos de consideración para las operaciones de los Bancos de ADN y los laboratorios de ADN y darlas a conocer a renombrados «profesionales de salud» y representantes del Gobierno. Debería recomendar un modo de proceder para establecer un certificado para directores de bancos de ADN y laboratorios de ADN. Debería pedir acceso para examinar a todos los que podrían beneficiarse. Debería ir hacia adelante en la educación necesaria de otros cuya profesión es la salud. Debería explicar problemas que tengan relación social y ética a medida que van apareciendo.



## ALOCUCIONES DE JUAN PABLO II SOBRE INGENIERÍA GENÉTICA

En su discurso del 23 de octubre de 1982 y del 29 de octubre de 1983, Su Santidad el Papa Juan Pablo II expresó extensamente su preocupación por la ingeniería genética, señalando la ambigüedad de estos progresos tecnológicos. Por una parte, hay que celebrarlos en la medida en que se utilizan para favorecer el desarrollo de la persona según el designio del creador (producción de alimentos, desarrollo, curación de enfermedades) pero hay que condenarlos si no tienen en cuenta la dignidad de la persona

y el bien integral de la misma. El talante de estos dos discursos muestra una gran confianza en la ciencia y en los investigadores.

Éstos han de trabajar con modelos experimentales -animales o tejidos- pero no pueden utilizar cigotos humanos si no es para corregir defectos génicos, una vez satisfechos los requisitos académicos del paso de la investigación animal a la experimentación humana, que se pretende terapéutica.

#### Discurso del Papa ante la Academia Pontificia de las Ciencias

(23 octubre 1982)

#### LA EXPERIMENTACIÓN EN BIOLOGÍA DEBE CONTRIBUIR AL BIEN INTEGRAL DEL HOMBRE

El Santo Padre recibió en audiencia, en la mañana del sábado 23 de octubre de 1982, a los participantes a una semana de estudios organizada por la Academia Pontificia de las Ciencias, que reunió a especialistas de la biología experimental moderna. Al comienzo de la audiencia, el presidente de la Academia Pontificia de las Ciencias, Carlos Chagas, presentó brevemente al Papa los trabajos de este grupo. Juan Pablo II respondió con el siguiente discurso.

#### Señor presidente, señoras y señores

- 1. Deseo expresaros mi profunda gratitud por vuestra visita v expresaros mis mejores deseos en vuestras actividades de las cuales el profesor Chagas me acaba de hablar. Permitidme, ante todo, expresar mi felicitación al presidente de la Academia Pontificia de las Ciencias por el intenso trabajo realizado en los diversos campos científicos y por las iniciativas tomadas para el bien de la humanidad entera, como la reciente llamada contra la guerra nuclear, aprobada por unos 40 presidentes de Academias de todas las nacionalidades y por otros científicos reunidos el 23 y 24 de septiembre último en la Casina Pío IV, sede de nuestra propia Academia.
- 2. El trabajo que habéis realizado durante estos días, además de su alto valor científico, representa también un gran interés para la religión. Mi predecesor Pablo VI, en el discurso que pronunció ante la ONU el 4 de octubre de 1965, habló en calidad de «experto en humanidad». Esta experiencia está ciertamente ligada a la sabiduría misma de la Iglesia, pero procede igualmente de la cultura, de la cual las ciencias naturales son una expresión cada vez más importante.

En mi discurso en la UNESCO el 2 de junio de 1980, declaraba

Un banco de ADN debería ocupar un espacio separado de sus otras funciones, especialmente aparte de otros tipos de trabajo con ADN, y debe tener unas facilidades de almacén seguras y con señales de alarma. El banco debería mantener un manual con los métodos de procedimiento y debería formar un número de empleados en técnicas meticulosas. Las muestras deberían ser codificadas a fin de que pocas personas tengan acceso a la identidad de los depositarios. Se deberían mantener registros escritos para saber el recibo, disposición y archivador de cada muestra. Todas las muestras deberían ser divididas y guardadas en más de un lugar. Los ejemplares de control deberían ser analizados antes de archivarlos y durante cierto período de tiempo a fin de asegurarse de que patrones de fragmentos de restricción no han sido afectados durante el tiempo de archivo. Estas recomendaciones no deberían ser tomadas como una declaración comprehensiva de control de calidad.

9. ¿Cómo podría ser demostrada la competencia de un director de laboratorio de ADN?

Un individuo que dirige un laboratorio donde se llevan a cabo análisis para fines clínicos debería demostrar su competencia pasando un examen que requiriera analizar muestras de análisis y diera evaluaciones de riesgo correctos en base a los resultados.

10. ¿Deberían los bancos de ADN y/o los laboratorios de diagnóstico de ADN ser oficialmente reconocidos?

Un modo de proceder para el reconocimiento voluntario de directores de Bancos de ADN y Laboratorios de ADN debería ser establecido a fin de que los directores pudieran ser juzgados por sus

11. ¿Qué papel debería jugar la «American Society of Human Genetics» a fin de asegurar que los bancos y los laboratorios de ADN satisfacen las necesidades del paciente?

La Sociedad Americana de Estudios de Genética Humana debería publicar los arriba indicados Puntos de consideración para las operaciones de los Bancos de ADN y los laboratorios de ADN y darlas a conocer a renombrados «profesionales de salud» y representantes del Gobierno. Debería recomendar un modo de proceder para establecer un certificado para directores de bancos de ADN y laboratorios de ADN. Debería pedir acceso para examinar a todos los que podrían beneficiarse. Debería ir hacia adelante en la educación necesaria de otros cuya profesión es la salud. Debería explicar problemas que tengan relación social y ética a medida que van apareciendo.



## ALOCUCIONES DE JUAN PABLO II SOBRE INGENIERÍA GENÉTICA

En su discurso del 23 de octubre de 1982 y del 29 de octubre de 1983, Su Santidad el Papa Juan Pablo II expresó extensamente su preocupación por la ingeniería genética, señalando la ambigüedad de estos progresos tecnológicos. Por una parte, hay que celebrarlos en la medida en que se utilizan para favorecer el desarrollo de la persona según el designio del creador (producción de alimentos, desarrollo, curación de enfermedades) pero hay que condenarlos si no tienen en cuenta la dignidad de la persona

y el bien integral de la misma. El talante de estos dos discursos muestra una gran confianza en la ciencia y en los investigadores.

Éstos han de trabajar con modelos experimentales -animales o tejidos- pero no pueden utilizar cigotos humanos si no es para corregir defectos génicos, una vez satisfechos los requisitos académicos del paso de la investigación animal a la experimentación humana, que se pretende terapéutica.

#### Discurso del Papa ante la Academia Pontificia de las Ciencias

(23 octubre 1982)

#### LA EXPERIMENTACIÓN EN BIOLOGÍA DEBE CONTRIBUIR AL BIEN INTEGRAL DEL HOMBRE

El Santo Padre recibió en audiencia, en la mañana del sábado 23 de octubre de 1982, a los participantes a una semana de estudios organizada por la Academia Pontificia de las Ciencias, que reunió a especialistas de la biología experimental moderna. Al comienzo de la audiencia, el presidente de la Academia Pontificia de las Ciencias, Carlos Chagas, presentó brevemente al Papa los trabajos de este grupo. Juan Pablo II respondió con el siguiente discurso.

#### Señor presidente, señoras y señores

- 1. Deseo expresaros mi profunda gratitud por vuestra visita v expresaros mis mejores deseos en vuestras actividades de las cuales el profesor Chagas me acaba de hablar. Permitidme, ante todo, expresar mi felicitación al presidente de la Academia Pontificia de las Ciencias por el intenso trabajo realizado en los diversos campos científicos y por las iniciativas tomadas para el bien de la humanidad entera, como la reciente llamada contra la guerra nuclear, aprobada por unos 40 presidentes de Academias de todas las nacionalidades y por otros científicos reunidos el 23 y 24 de septiembre último en la Casina Pío IV, sede de nuestra propia Academia.
- 2. El trabajo que habéis realizado durante estos días, además de su alto valor científico, representa también un gran interés para la religión. Mi predecesor Pablo VI, en el discurso que pronunció ante la ONU el 4 de octubre de 1965, habló en calidad de «experto en humanidad». Esta experiencia está ciertamente ligada a la sabiduría misma de la Iglesia, pero procede igualmente de la cultura, de la cual las ciencias naturales son una expresión cada vez más importante.

En mi discurso en la UNESCO el 2 de junio de 1980, declaraba

y ahora quisiera repetíroslo, a vosotros científicos, que existe «una relación orgánica y coherente entre la cultura... y la religión». Debo igualmente confirmar ante esta ilustre asamblea, lo que dije en mi alocución del 3 de octubre de 1981 a la Academia Pontificia de las Ciencias, con ocasión de su semana anual de estudios:

«Tengo una confianza firme en la comunidad científica mundial y de una manera particular en la Academia Pontificia de las Ciencias, convencido de que, gracias a ellas, los progresos y las investigaciones biológicas, como toda otra investigación científica y su aplicación tecnológica, se cumplirán dentro de un total respeto a las normas morales, salvaguardando la dignidad de los hombres, su libertad y su igualdad». Y añadí: «Es necesario que la ciencia esté siempre acompañada y guiada por la sabiduría propia del patrimonio espiritual permanente de la humanidad y que se inspire en el plan de Dios inscrito en la creación, antes de que fuera anunciado por su palabra».

3. La ciencia y la sabiduría que, en sus expresiones más verdaderas y más variadas constituyen la herencia más apreciada de la humanidad, están al servicio del hombre. La Iglesia está llamada, por su vocación esencial, a favorecer el progreso del hombre puesto que, como lo escribí en mi primera encíclica: «...El hombre es el primer camino que la Iglesia debe recorrer en el cumplimiento de su misión: es el primer camino y el camino fundamental de la Iglesia, camino trazado por el mismo Jesucristo». (Redemptor hominis, 14). El hombre representa también para vosotros el fin último de la investigación científica, el hombre en su totalidad, en su espíritu y en su cuerpo, incluso si el objeto inmediato de las ciencias que vosotros profesáis es el cuerpo con todos sus órganos y todos sus tejidos. El cuerpo humano no es independiente del espíritu, de la misma manera que el espíritu no es independiente del cuerpo, en razón de la profunda unidad y de la relación mutua que existen entre el uno y el otro.

La unidad sustancial entre el espíritu y el cuerpo, e indirectamente con el cosmos, es tan esencial que toda la actividad humana, incluso la más espiritual, está en cierta manera impregnada y coloreada por la condición corporal; a su vez el cuerpo debe estar dirigido y guiado hacia su destino final por el espíritu. No hay duda de que las actividades de la persona humana se desprenden del centro personal del individuo, predispuesto por el cuerpo, al cual el espíritu está sustancialmente unido. De aquí la gran importancia, para la vida del espíritu, de las ciencias que promueven el conocimiento de la realidad y actividad corporal.

4. No tengo por lo tanto razón alguna para inquietarme a propósito de las experiencias biológicas realizadas por científicos que, como vosotros, tienen un profundo respeto por la persona humana, y estoy seguro de que ellas van a contribuir al bien integral del hombre. Por otro lado, condeno, del modo más explícito y formal, las manipulaciones experimentales realizadas sobre el embrión humano, desde su concepción hasta su muerte, no puede ser manipulado para ningún fin. En efecto, como el Concilio Vaticano II lo ha enseñado, el hombre «es la única criatura sobre la tierra que Dios ha querido por sí misma» (Gaudium et Spes, 24). La iniciativa de estos científicos que han manifestado su desaprobación ante las experiencias que violan la libertad humana es digna de estima, y yo alabo a aquellos que se esfuerzan, dentro de un respeto total a la dignidad y a la libertad humana, por establecer las reglas y los límites en las experiencias que se realizan en el hombre.

Las experiencias que vosotros habéis tratado van encaminadas a un mayor conocimiento de los mecanismos más íntimos de la vida, por medio de modelos artificiales como el cultivo de tejidos y la experimentación sobre cierto tipo de animales genéticamente seleccionados. Además, habéis mencionado un cierto número de experiencias a realizar sobre embriones animales que os permitirán conocer mejor el proceso de la diferenciación celular.

Hay que señalar que nuevas técnicas, como el cultivo de células y de tejidos, han conocido un desarrollo notable que permite realizar progresos muy importantes en el campo de las ciencias biológicas y que estas técnicas son complementarias de las experiencias hechas en animales. Es cierto que los animales están al servicio del hombre y que por ello pueden ser objeto de experimentación. Sin embargo, deben ser tratados como criaturas de Dios, destinadas a ser-

vir al bien del hombre, pero sin que éste abuse de ello. Y es por esto que la disminución de las experiencias realizadas sobre animales, que se han hecho progresivamente menos necesarias, corresponde al plan y al bien de toda la creación.

5. He visto con satisfacción que entre los temas tratados en el curso de vuestra semana de estudios, habéis centrado vuestra atención sobre las experiencias «in vitro» que han permitido obtener resultados en el tratamiento de las enfermedades producidas por defectos cromosómicos.

de

p

cc

m

19

de

tic

se

es

ti

a

gı

SU

CL

la

id

lic

te

tra

de

tic

CC

el

ur

pa

ló

ni

nı

te

Y cabe esperar, volviendo a vuestras actividades, que las nuevas técnicas de modificación del código genético, en casos particulares de enfermedades genéticas o cromosómicas, serán motivo de esperanza para las numerosas personas afectadas por estas enfermedades.

Se puede también pensar que, mediante la transferencia de genes, se podrán tratar ciertas enfermedades específicas, como la anemia falciforme que, en muchos países, afecta a individuos de una misma raza. Se puede decir lo mismo de otras enfermedades hereditarias que pueden ser evitadas gracias al progreso de la experimentación biológica.

Las investigaciones de la biología moderna permiten esperar que la transferencia y mutación de genes puedan mejorar la situación de aquellos que están afectados por enfermedades cromosómicas; así los más pequeños y los más débiles de los seres humanos podrán ser tratados durante su vida intrauterina o en el período que sigue inmediatamente al nacimiento.

6. Finalmente, quisiera recordar, además de estos casos que acabo de citar y que se benefician de la experimentación biológica, los importantes avances para el aumento de la producción alimentaria y la obtención de nuevas especies vegetales, en bien de todos, y especialmente de aquellos que más lo necesitan.

Termino estas reflexiones personales, que muestran cuánto apruebo y animo vuestas valiosas investigaciones, reafirmando que todas ellas deben estar subordinadas a los principios morales y valores, que respetan y realizan en toda su plenitud la dignidad del hombre. Formulo el deseo y la esperanza de que los científicos de los países que han desarrollado las técnicas más avanzadas tendrán suficientemente en cuenta los problemas de las naciones en vías de desarrollo y que, fuera de todo oportunismo económico y político que reproduzca los esquemas del antiguo colonialismo bajo una nueva forma técnica y científica, pueda establecerse un intercambio fructífero y desinteresado. Este intercambio debe ser el de la cultura en general y el de la ciencia en particular, compartido por científicos de naciones con grados diferentes de desarrollo, y que se pueda formar en cada país un núcleo de especialistas de alto nivel científico.

Pido a Dios, que es el Padre misericordioso de todos los hombres, y en particular de los más abandonados, de aquellos que no tienen ni los medios ni el poder de defenderse por ellos mismos, de orientar las aplicaciones científicas hacia la producción de nuevos recursos alimentarios, ya que uno de los más grandes retos que la humanidad tiene que afrontar, además del riesgo de un holocausto nuclear, es el hambre de los pobres de este mundo. A esta intención y por el pleno y auténtico progreso del hombre, creado a imagen y semejanza de Dios, imploro sobre vosotros y sobre vuestras actividades científicas abundantes bendiciones divinas.

L'Osservatore Romano

#### Alocución a la Asociación Médica Mundial

(30 octubre 1983)

#### EL MÉDICO Y LOS DERECHOS DEL HOMBRE

...El tercer punto me lo sugiere un tema muy importante abordado durante el curso de vuestra Asamblea general en Venecia: los derechos del ser humano ante ciertas nuevas posibilidades de la medicina, en especial la «manipulación genética» que plantea a la conciencia moral de cada hombre un serio interrogante. ¿Cómo conciencia

liar tal manipulación con la concepción que reconoce al hombre una dignidad innata y una autonomía intangible?

Una intervención estrictamente terapéutica, que se fije como objetivo la curación de diversas enfermedades, como las debidas a deficiencias cromosómicas, será, en principio, considerada como deseable siempre que tienda a la verdadera promoción del bienestar personal del hombre, sin atentar contra su integridad o deteriorar sus condiciones de vida. Una tal intervención se enmarca, en efecto, en la lógica de la tradición moral cristiana, como lo dije ante la Academia Pontificia de las Ciencias el 23 de octubre de 1982 (cf. AAS 75, 1983, Pars I, pp. 37-38).

Pero ahora la cuestión vuelve a cobrar actualidad. En efecto, es de gran interés saber si una intervención sobre el patrimonio genético que sobrepase los límites de la terapéutica en sentido estricto debe ser considerada también moralmente aceptable. Para que esto sea así es necesario que se respeten algunas condiciones y que se acepten ciertas premisas. Permitidme que os recuerde algunas.

La naturaleza biológica de cada hombre es intangible en el sentido de que es constitutiva de la identidad personal del individuo a todo lo largo de toda su historia. Cada persona humana, en su singularidad absolutamente única, no está constituida solamente por su espíritu, sino también por su cuerpo. Así, en el cuerpo y por el cuerpo se toca la persona misma en su realidad concreta. Respetar la dignidad del hombre significa, en consecuencia, salvaguardar esta identidad del hombre «corpore et anima unus», como dice el Concilio Vaticano II (const. Gaudium et Spes, n. 14, 1). Es precisamente teniendo como base esta visión antropológica como se deben encontrar los criterios fundamentales respecto a las decisiones que se han de tomar cuando se trate de intervenciones no estrictamente terapéuticas, por ejemplo las intervenciones que aspiran a la mejora de la condición biológica humana.

En particular, este género de intervención no debe atentar contra el origen de la vida humana, es decir, la procreación vinculada a la unión no solamente biológica, sino también a la espiritual de los padres, unidos por el lazo del matrimonio; debe, en consecuencia, respetar la dignidad fundamental de los hombres y la naturaleza biológica común que constituye la base de la libertad, evitando las manipulaciones que tienden a modificar el patrimonio genético y a crear grupos de hombres diferentes, a riesgo de provocar en la sociedad nuevas marginaciones.

Por otra parte, las actitudes fundamentales que inspiran las intervenciones de las cuales hablamos no deben proceder de una mentalidad racial y materialista, apuntando a un bienestar humano en realidad reductor. La dignidad del hombre trasciende su condición biológica.

La manipulación genética se vuelve arbitraria e injusta cuando reduce la vida a un objeto, cuando olvida que tiene que vérselas con un sujeto humano, capaz de inteligencia y de libertad, respetable independientemente de sus limitaciones; o cuando la trata en función de criterios no basados en la realidad integral de la persona humana, a riesgo de atentar contra su dignidad. En este caso expone al hombre al capricho de otro, despojándole de su autonomía.

El progreso científico y técnico, sea el que sea, debe pues observar el mayor respeto a los valores morales, los cuales constituyen una salvaguarda de la dignidad de la persona humana. Y puesto que, en el orden de los valores médicos, la vida es el bien supremo y el más radical del hombre, es necesario un principio fundamental: primero impedir todo perjuicio, después buscar y seguir el bien.

A decir verdad, la expresión «manipulación genética» sigue siendo ambigua y ha de ser objeto de un verdadero discernimiento moral, porque encubre, por una parte, ensayos aventurados, tendentes a promover no sé qué superhombre y, por otra parte, ensayos terapéuticos orientados a la corrección de anomalías, como algunas enfermedades hereditarias, sin hablar de las aplicaciones benéficas en los campos de la biología animal y vegetal útiles en la producción de alimentos. Para estos últimos casos (corrección de enfermedades hereditarias) algunos comienzan a utilizar el término de «cirugía genética» para indicar mejor que el médico interviene no para modificar la naturaleza sino para ayudarla a desarrollarse en su propia línea, la línea de la creación, la línea querida por Dios. Trabajando en este terreno, evidentemente delicado, el investigados se adhiere al designio de Dios. Dios ha querido que el hombre sea el rey de la creación.

A vosotros, cirujanos, especialistas de laboratorio y médicos de medicina general, Dios os hace el honor de cooperar con todas las fuerzas de vuestra inteligencia a la obra de la creación iniciada el primer día del mundo. Hay que rendir homenaje al inmenso progreso realizado en este sentido con la medicina de los siglos diecinueve y veinte. Pero, como veis, hoy es más necesario que nunca superar la separación entre la ciencia y la ética, volver a encontrar su unidad profunda. Es precisamente del hombre de quien vosotros os ocupáis, del hombre cuya dignidad salvaguarda precisamente la ética...

L'Osservatore Romano



## BIBLIOGRAFÍA

#### Montserrat Roca, Rosa Martínez, Francesca Argimon i Francesc Abel

Institut Borja de Bioètica

En la relación bibliográfica que ofrecemos se han tenido en cuenta los siguientes criterios: 1) Que no fuera excesivamente extensa. 2) Que fuera relativamente asequible. La totalidad de la bibliografía puede consultarse en el Instituto Borja de Bioética de Sant Cugat del Vallès. 3) Que se limitara a la ingeniería genética en sentido estricto, evitando, por lo tanto, incluir bibliografía sobre tecnologías de reproducción asistida, diagnóstico prenatal o consejo genético. 4) Procurar, en lo posible, separar los libros monográficos de artículos publicados en revistas o en libros no monográficos. 5) No desglosar por autores los diversos artículos editados en un mismo libro monográfico.

#### LIBROS

ABELSON, P. H. (ed.): Biotechnology & Biological Frontiers. Washington: AAAS, 1984.

ANDERSON, W. F., et al.: Human Gene Therapy. Preclinical Data Document. Submitted to: Human Gene Therapy Subcommittee. Recombinant DNA Advisory Committee. National Institutes of Health. Washington: U.S. Government Printing Office, 1987.

BARBERO SANTOS, M. (ed.): Ingeniería Genética y Reproducción Asistida. Madrid: Marino Barbero Santos, 1989.

Basic molecular and cell biology. Articles from the BMJ, London, Br. Med. J., 1988.

Biomedical Ethical Issues: a digest of Law and Policy development. Binghamton, N.Y.: Vail-Ballow Press, Inc., 1983.

Bio Technology and the Changing Role of Government. Paris: OECD, 1988.

Byk, Ch. (ed.): Ethique et droit en Amerique du Nord face au developpement des sciences biologiques et medicales. 1. Raport de Mission, 2. Documents Annexes. Paris: Ministère de la Justice. Direction des Affaires Civiles et du Sceau, 1986.

CARLSON, E. A.: Genes, Radiation, and Society. The Life and Work

liar tal manipulación con la concepción que reconoce al hombre una dignidad innata y una autonomía intangible?

Una intervención estrictamente terapéutica, que se fije como objetivo la curación de diversas enfermedades, como las debidas a deficiencias cromosómicas, será, en principio, considerada como deseable siempre que tienda a la verdadera promoción del bienestar personal del hombre, sin atentar contra su integridad o deteriorar sus condiciones de vida. Una tal intervención se enmarca, en efecto, en la lógica de la tradición moral cristiana, como lo dije ante la Academia Pontificia de las Ciencias el 23 de octubre de 1982 (cf. AAS 75, 1983, Pars I, pp. 37-38).

Pero ahora la cuestión vuelve a cobrar actualidad. En efecto, es de gran interés saber si una intervención sobre el patrimonio genético que sobrepase los límites de la terapéutica en sentido estricto debe ser considerada también moralmente aceptable. Para que esto sea así es necesario que se respeten algunas condiciones y que se acepten ciertas premisas. Permitidme que os recuerde algunas.

La naturaleza biológica de cada hombre es intangible en el sentido de que es constitutiva de la identidad personal del individuo a todo lo largo de toda su historia. Cada persona humana, en su singularidad absolutamente única, no está constituida solamente por su espíritu, sino también por su cuerpo. Así, en el cuerpo y por el cuerpo se toca la persona misma en su realidad concreta. Respetar la dignidad del hombre significa, en consecuencia, salvaguardar esta identidad del hombre «corpore et anima unus», como dice el Concilio Vaticano II (const. Gaudium et Spes, n. 14, 1). Es precisamente teniendo como base esta visión antropológica como se deben encontrar los criterios fundamentales respecto a las decisiones que se han de tomar cuando se trate de intervenciones no estrictamente terapéuticas, por ejemplo las intervenciones que aspiran a la mejora de la condición biológica humana.

En particular, este género de intervención no debe atentar contra el origen de la vida humana, es decir, la procreación vinculada a la unión no solamente biológica, sino también a la espiritual de los padres, unidos por el lazo del matrimonio; debe, en consecuencia, respetar la dignidad fundamental de los hombres y la naturaleza biológica común que constituye la base de la libertad, evitando las manipulaciones que tienden a modificar el patrimonio genético y a crear grupos de hombres diferentes, a riesgo de provocar en la sociedad nuevas marginaciones.

Por otra parte, las actitudes fundamentales que inspiran las intervenciones de las cuales hablamos no deben proceder de una mentalidad racial y materialista, apuntando a un bienestar humano en realidad reductor. La dignidad del hombre trasciende su condición biológica.

La manipulación genética se vuelve arbitraria e injusta cuando reduce la vida a un objeto, cuando olvida que tiene que vérselas con un sujeto humano, capaz de inteligencia y de libertad, respetable independientemente de sus limitaciones; o cuando la trata en función de criterios no basados en la realidad integral de la persona humana, a riesgo de atentar contra su dignidad. En este caso expone al hombre al capricho de otro, despojándole de su autonomía.

El progreso científico y técnico, sea el que sea, debe pues observar el mayor respeto a los valores morales, los cuales constituyen una salvaguarda de la dignidad de la persona humana. Y puesto que, en el orden de los valores médicos, la vida es el bien supremo y el más radical del hombre, es necesario un principio fundamental: primero impedir todo perjuicio, después buscar y seguir el bien.

A decir verdad, la expresión «manipulación genética» sigue siendo ambigua y ha de ser objeto de un verdadero discernimiento moral, porque encubre, por una parte, ensayos aventurados, tendentes a promover no sé qué superhombre y, por otra parte, ensayos terapéuticos orientados a la corrección de anomalías, como algunas enfermedades hereditarias, sin hablar de las aplicaciones benéficas en los campos de la biología animal y vegetal útiles en la producción de alimentos. Para estos últimos casos (corrección de enfermedades hereditarias) algunos comienzan a utilizar el término de «cirugía genética» para indicar mejor que el médico interviene no para modificar la naturaleza sino para ayudarla a desarrollarse en su propia línea, la línea de la creación, la línea querida por Dios. Trabajando en este terreno, evidentemente delicado, el investigados se adhiere al designio de Dios. Dios ha querido que el hombre sea el rey de la creación.

A vosotros, cirujanos, especialistas de laboratorio y médicos de medicina general, Dios os hace el honor de cooperar con todas las fuerzas de vuestra inteligencia a la obra de la creación iniciada el primer día del mundo. Hay que rendir homenaje al inmenso progreso realizado en este sentido con la medicina de los siglos diecinueve y veinte. Pero, como veis, hoy es más necesario que nunca superar la separación entre la ciencia y la ética, volver a encontrar su unidad profunda. Es precisamente del hombre de quien vosotros os ocupáis, del hombre cuya dignidad salvaguarda precisamente la ética...

L'Osservatore Romano



## BIBLIOGRAFÍA

#### Montserrat Roca, Rosa Martínez, Francesca Argimon i Francesc Abel

Institut Borja de Bioètica

En la relación bibliográfica que ofrecemos se han tenido en cuenta los siguientes criterios: 1) Que no fuera excesivamente extensa. 2) Que fuera relativamente asequible. La totalidad de la bibliografía puede consultarse en el Instituto Borja de Bioética de Sant Cugat del Vallès. 3) Que se limitara a la ingeniería genética en sentido estricto, evitando, por lo tanto, incluir bibliografía sobre tecnologías de reproducción asistida, diagnóstico prenatal o consejo genético. 4) Procurar, en lo posible, separar los libros monográficos de artículos publicados en revistas o en libros no monográficos. 5) No desglosar por autores los diversos artículos editados en un mismo libro monográfico.

#### LIBROS

ABELSON, P. H. (ed.): Biotechnology & Biological Frontiers. Washington: AAAS, 1984.

ANDERSON, W. F., et al.: Human Gene Therapy. Preclinical Data Document. Submitted to: Human Gene Therapy Subcommittee. Recombinant DNA Advisory Committee. National Institutes of Health. Washington: U.S. Government Printing Office, 1987.

BARBERO SANTOS, M. (ed.): Ingeniería Genética y Reproducción Asistida. Madrid: Marino Barbero Santos, 1989.

Basic molecular and cell biology. Articles from the BMJ, London, Br. Med. J., 1988.

Biomedical Ethical Issues: a digest of Law and Policy development. Binghamton, N.Y.: Vail-Ballow Press, Inc., 1983.

Bio Technology and the Changing Role of Government. Paris: OECD, 1988.

Byk, Ch. (ed.): Ethique et droit en Amerique du Nord face au developpement des sciences biologiques et medicales. 1. Raport de Mission, 2. Documents Annexes. Paris: Ministère de la Justice. Direction des Affaires Civiles et du Sceau, 1986.

CARLSON, E. A.: Genes, Radiation, and Society. The Life and Work

- of H. J. Muller. Ithaca and London: Cornell University Press, 1981.
  CHAGAS, C. (ed.): Study Week on: Modern Biological Experimentation. October 18-23, 1982. Civitate Vaticana: Pontificia Academia Scientiarum, 1984.
- CHERFAS, J.: Man Made Life. A Genetic Engineering Primer. Oxford: Basil Blackwell, 1982.
- CIROTTO, C. PRIVITERA, S.: La sfida dell'ingegneria genetica tra scienza e morale. Assisi: Cittadella Editrice, 1985.
- DEL SENNO, L. (ed.): Difetti genetici. Milano: Le Scienze Quaderni. 1989; (51).
- ETZIONI, A.: Genetic Fix. New York: Macmillan Publishing Co., Inc., 1973.
- FULLER, W. (ed.): Responsabilité biologique. Paris: Hermann, 1974.
  GAFO, J. (ed.): Fundamentación de la Bioética y manipulación genética. Madrid: UPCM, 1988.
- Gentechnologie und verantwortung. Symposium der Max-Planck-Gesellschaft Schloss Ringberg/Tegernsee, Mai 1985. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1986.
- HAMILTON, M. P. (ed.): The New Genetics and the Future of Man. Grand Rapids, Michigan: William B. Eerdmans Publishing Co., 1972.
- HÄRING, B.: Ética de la manipulación. En medicina, en control de la conducta y en genética. Barcelona: Herder, 1978.
- Hérédité et manipulations génétiques. Paris: Pour la Science S.A.R.L., 1984.
- HILTON, B., et al (eds.): Ethical Issues in Human Genetics. Genetic Counseling and the Use of Genetic Knowledge. New York: Plenum Press, 1973.
- Human Gene Therapy OTA Background Paper. Washington: OTA
   U.S. Congress, 1984.
- JUENGST, E. T. (ed.): Patterns of Reasoning in Medical Genetics. Dordrecht: Theoretical Medicine 1989; 10 (2).
- KOSHLAND, D. E., jr. (ed.): Biotechnology. The Renewable Frontier. Washington: AAAS, 1986.
- La ingeniería genética en la biotecnología. (Cuadernos CDTI 4, 2.ª ed.). Madrid: CDTI/Ministerio de Industria y Energía, 1982.
- LACADENA, J. R.: La Genética. Una narrativa histórico-conceptual. Madrid: Alhambra, 1986.
- LACADENA, J. R. (ed.): En el centenario de Mendel: La genética ayer y hoy. Madrid: Alhambra, 1984.
- Manipulación genética y moral cristiana. Madrid: Fundación Universitaria San Pablo, 1988.
- Manipulating life. Ethical Issues in Genetic Engineering. Geneva: World Council of Churches, 1982.
- Mapping our genes. The Genome Projects: How Big, How Fast? Washington: U.S. Congress OTA, 1988.
- MENDEL, A.: Les manipulations génétiques. Paris: Seuil, 1980.
- MERTENS, Th. R.: Human Genetics. Readings on the implications of Genetic Engineering. New York. John Wiley & Sons, Inc., 1975.
- MORANGE, M.: Une lecture du vivant. Histoire et Epistémologie de la Biologie Moléculaire. (Catalyses 1). Louvain-la-Neuve: CIA-CO Editeur, 1986.
- MORETTI, J.-M., DINECHIN, O. DE: El desafío genético. Manipulaciones, diagnóstico precoz, inseminación, contracepción. Barcelona: Herder, 1985.
- National Research Council. Mapping and sequencing the human genome. Washington: National Academy Press, 1988.
- New Developments in Biotechnology. I. Ownership of Human Tissues and Cells. 4. U.S. Investment in Biotechnology. Washington: OTA U.S. Congress, 1987-88.
- PAOLETTI, R. A. (ed.): Selected Readings: Genetic Engineering and Bioethics. New York: MSS Information Corporation, 1972.
- PARISI, F., SPALLA, C.: La rivoluzione biotecnologica: processi, prodotti e promesse. Milano: Edizioni Scientifiche e Tecniche Mondadori, 1985.
- President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research: Splicing Life: A Report on the Social and Ethical Issues of Genetic Engineering with Human Beings. Washington: U.S. Government Printing Office, 1982.
- RAMSEY, P.: El hombre fabricado. Madrid: Ediciones Guadarrama, 1973.
- Recombinant DNA Safety Considerations. Safety considerations for industrial, agricultural and environmental applications of orga-

nisms derived by recombinant DNA techniques. Paris: OECD, 1986.

BI

Bo

Bo

Bo

BI

Bi

BI

B

BI

BI

D

D

D

D

D

D

D

D

D

D

D

E

E

E

E

E

E

- Research with Recombinant DNA. An Academy Forum, March, 1977. Washington: National Academy of Sciences, 1977.
- SALIWANCHIK, R.: Legal protection for microbiological and genetic engineering inventions. Reading, Mass.: Addison-Wesley Publishing Company, 1982.
- SERRA, A., NERI, G. (eds.): Nuova genetica uomo e società. Atti del Simposio «Il gene: una scoperta per la scienza, l'uomo e la società». Roma 4-5 dicembre 1984. Nel centenario della morte di Gregor Mendel. Milano: Vita e Pensiero, 1986.
- SERRA, A. et. al.: Medicina e genetica verso il futuro. L'Aquila -Roma: Japadre Editore, 1986.
- SHANNON, T. A.: What are they saying about Genetic Engineering? Mahwah, N. J.: Paulist Press, 1985.
- SAPHIRO, M. H. (ed.): Biological and Behavioral Technologies and the Law. New York: Praeger Publishers, 1982.
- The Social Impact of Biotechnology. Dublin: European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions, 1987.
- The Patenting of Recombinant DNA. (ITEST Workshop 81). Sant Louis, Mo, 1981.
- Tra Biologia ed Etica: la vita, l'uomo, l'ambiente. III Congreso Nazionale, Milano. Ott. 1988. Roma: Coscienza 1989; (2-3-4).
- WATSON, J. D., et al.: ADN recombinante. Introducción a la Ingeniería Genética. Barcelona: Labor, 1986.
- WILLIAMSON, R. (ed.): Genetic Engineering, Vol. 1-4. London: Academic Press, 1981.
- ZILINSKAS, R. A., ZIMMERMAN, B. K. (eds.): The gene-splicing wars. Reflections on the recombinant DNA controversy. New York: AAAS Macmillan, 1986.

#### REVISTAS Y ARTÍCULOS EN LIBROS NO MONOGRÁFICOS

- Action Alert: The bio-revolution. Cornucopia or Pandora's box? (meeting report). IME Bulletin, 1988; (45):20.
- AISENBERG, J.: Commercialization of research: so far. Nature, 1982; 297:617.
- Alonso, C.: La ingeniería genética y una nueva biotecnología. Razón y Fe, 1981; 204: 47-57.
- Anderson, W. F., Fletcher, J. C.: Gene therapy in human beings: When is it ethical to begin? N. Engl. J. Med., 1980; 303: 1293-97.
- Anderson, W. F.: Human gene therapy. Scientific and ethical considerations. J. Med. Philos., 1985; 10:275-91.
- Anderson, W. F.: Human gene therapy: Why draw a line? J. Med. Philos., 1989; 14:681-93.
- ANDERSON, W. F.: Prospects for human gene therapy. Science, 1984; 226:401-9.
- ANDERSON, W. F.: El tratamiento de las enfermedades genéticas. Mundo Científico, 1986; 6:620-30.
- Annas G. J.: Who's affraid of the human genome? Hastings Center Report, 1989; 19(4):19-21.
- ARCHER, L.: Genetic Engineering and Human Freedom. Brotéria Genética, 1989; 10(85):49-62.
- Are germs lines special? Nature, 1988; 331:100.
- Arranz, M.: Manipulación genética del hombre del futuro. Communio, 1984; 6:533-47.
- Asociación Médica Mundial. Asesoramiento genético y manipulaciones genéticas. Noticias Médicas, 14-X-1987:10.
- AUTIERO, A.: Legitimazione etica della ricerca biologica. Rivista di Teologia Morale, 1987; 19(75):37-46.
- BANKOWSKI, Z.: Genética, medicina y ética. Salud Mundial, Dic. 1988:3-5.
- BEAN, L. R.: Entrepreneurial science and the university. Hastings Center Report, 1982; 12(5):5-9.
- BEAUDET, A. L.: Bibliography of Cloned Human and Other Selected DNA's. Am. J. Hum. Genet., 1985; 37:386-406.
- Biology frontiers pose ethics questions. News Report, 1988; 38(7): 19-21.
- BISHOP, D. H. L.: Release of genetically altered viruses into the environment. Br. Med. J., 1988; 296:1685-6.
- BLANC, M.: La irresistible ascensión de la terapéutica genética. Mundo Científico, 1986; 6:310-12.

BLANCO, M.: Reparación del material genético. Investigación y Ciencia, 1980; (40)6-15.

Blotting one's copy. Lancet, 1986; 2:21-22.

BÖCKLE, F. Biotécnica y dignidad humana. Cuadernos de Orientación Familiar, 1987; (107):7-21.

BONÉ, E.: Le génie génétique au prisme de l'ethique. Revue Theologique de Louvain, 1986; 17:156-91.

BOONE, C. K.: Bad axioms in Genetic Engineering. Hastings Center Report, 1988; 18(4):9-13.

BOTTAZZI, V.: L'ingegneria genetica per biotecnologie avanzate. Vita e Pensiero, 1987; 70:111-21.

BROVEDANI, E.: Le applicazioni dell'ingegneria genetica. Aggiornamenti Sociali, 1986; 37:605-19.

BROVEDANI, E.: Il brevetto di organismi viventi ottenuti con l'ingegneria genetica. Aspetti scientifici, giuridici et etici. Aggiornamenti Sociali, 1988; 39:245-57.

Brovedani, E.: L'ingegneria genetica. Aspetti scientifico-tecnici. Aggiornamenti Sociali, 1986; 37:517-34.

Brovedani, E.: Ingegneria genetica. Interrogativi e problemi etici. Aggiornamenti Sociali, 1988, 39:31-50.

BROVEDANI, E.: Progetto genoma. Aspetti scientifico-tecnici, prospettive e implicazioni etiche. Aggiornamenti Sociali, 1989; 40:487-507.

Brovedani, E.: Verso la terapia genica umana. Prospettive e implicazioni etiche. Aggiornamenti Sociali, 1988; 39:591-611.

BURN, J.: Clinical Genetics. Br. Med. J., 1983; 287:999-1000.

CALLAHAN, D. Arguing the morality of Genetic Engineering. En: Hiller MD (ed.) Medical Ethics and the Law: Implications for Public Policy. Cambridge, Mass: Ballinger, 1981, p. 441-449.

CAPECCHI, M. R.: Altering the Genome by Homologous Recombination. Science, 1989; 244:1288-92.

CLINE, M. J.: Gene Therapy: Current Status. Am. J. Med., 1987; 83:291-7.

COHEN, S. N.: Gene manipulation. N. Engl. J. Med., 1976; 294:883-889.

CUCCHIARA, D., GRASSI., A.: I diritti dell uomo e ingegneria genetica: aspetti giuridici. Medicina e Morale, 1981; 21:349-57.

CULLITON, B. J.: Gene Transfer Test: So Far, So Good. Science, 1989; 245:1325.

CUYAS, M.: Problematica etica della manipolazione genetica. Rassegna di Teologia, 1987; 21:471-97.

DAVIS, B. D.: Bacterial Domestication: Underlying Assumptions. Science, 1987; 235:1332-35.

DAVIS, B. D.: Ethical and technical aspects of genetic intervention. N. Engl. J. Med., 1971; 285:799-801.

DAVIS, B. D.: Profit sharing between proffessors and the university? N. Engl. J. Med., 1981; 304:1232-1235.

DAVIS, B. D.: Prospects for genetic intervention in man. Science, 1970; 170:1279-1283.

DAVIS, B. D.: The two faces of Genetic Engineering in man. Science, 1983; 219:1381.

DEMMER, K.: Gene technologies and man: The ethical implications of a contemporary challenge. En: Human Life: Its Beginnings and Development. Louvain-la-Neuve: CIACO Editeur, 1988.

DEMMER, K.: Genotecnologie e uomo. Vita e Pensiero, 1984; 67:46-57.

DICKSON, D.: Industry funds in universities: new guidelines emerge from Pajaro Dunes. Nature, 1982; 296:381-382.

DNA Banking and DNA Analysis: Points to Consider. American Society of Human Genetics: Ad Hoc Committee on DNA Technology. Am. J. Hum. Genet., 1988; 42:781-3.

DULBECCO, R. A.: Turning Point in Cancer Research. Sequencing the Human Genome. Science, 1986; 231:1055-6.

DUVE CH. DE: The second genetic code. Nature, 1988; 333:117-8.
EDELMAN, B.: Dossier: El derecho y el ser vivo. Mundo Científico, 1989; 9:1012-22.

EGOZCUE, J.: Las manipulaciones genéticas. Jano. 1980; (427):50-57.
EIBACH, U.: Der Mensch als Schöpfer von Leben. Kerygma und Dogma, 1988; 34:282-303.

EIBACH, U.: Gen-Ethik. Menschenwürde kontra Forschungsfreiheit. Evangelische Kommentare, 1986; 19:644-47.

ENGELHARDT, H. T.: Persons and humans: refashioning ourselves in a letter image and likeness. Zygon, 1984; 19:281-295.

Ethical dilemmas in the biological manipulation of life. En: Abrecht,

P. (ed.). Faith and Science in an Unjust World: Report of the World Council of Churches' Conference on Faith, Science and the Future. Vol. 2: Reports and Recommendations. Geneva: World Council of Churches, 1980, pp. 52-65.

Ethics and genetics. Synapse, 1989; 5(2):7-12.

An extract from «Prospects and risks of gene technology»: The Report of the Enquete Commission to the Bundestag of the Federal Republic of Germany. Bioethics, 1988; 2:254-63.

FEDERMAN, D. D.: Mapping the X-Chromosome. Mining Its p's and q's. N. Engl. J. Med., 1987; 317:161-62.

Fingerprinting Trials. Nature, 1989; 339:491-2.

FLETCHER, J. C.: Ethical Issues in and beyond Prospective Clinical Trials of Human Gene Therapy. J. Med. Philos., 1985; 10:293-309.

FLETCHER, J. C.: Genetic Engineering. En: Eggenberger, D. (ed.) New Catholic Encyclopedia. Vol. 16 - Supplement 1967-1974. New York: McGraw-Hill, 1974, pp. 188-192.

 FRANÇA, O.: Reproducción humana y manipulación genética. Vocabulario básico y datos históricos. Sal Terrae, 1986; 74:507-18.
 FRIEDMAN, T., ROBLIN, R.: Gene therapy for human genetic disea-

se? Science, 1972; 175:949-55.

FRIEDMANN, TH.: Progress toward human Gene Therapy. Science, 1989; 244:1275-81.

Frontiers in recombinant DNA. Science, 1987; 236:1223-68.

El futuro de las biotecnologías. Mundo Científico, 1987; 7 (n.º 71 monográfico):700-809.

GAFO, J.: El fascinante reto de la «ingeniería genética». Sal Terrae, 1986; 74:519-34.

GARCÍA CARDONA, G.: Sabiduría e ilusiones de la genética: Un nuevo desafío al humanismo científico. Javeriana, 1989; 57:125-35.

Gene Therapy in Man. Recommendations of European Medical Research Councils. Lancet, 1988; 1:1271-2.

Gene therapy. Lancet, 1989; 1:193-4.

Gene Therapy.

- Neufeld, E. F.: Enzyme replacement.

- Roblin, R. O.: Gene therapy via transformation.

Roblin, R. O.: Gene therapy via transduction.
 Poste, G.: Cell fusion and hybridization.

- Mirtz, B.: Production of four parents individuals.

- Shin, R. L.: Ethical Issues.

In: W. T. Reich (ed.). Encyclopedia of Bioethics. New York: Free Press, Macmillan, 1978, pp. 513-27.

Gene Therapy: How ripe the time? Lancet, 1981; 1(8213):196-7. Gene-Splicing Debate Heats Up in Germany. Larger Public Sector Role Sought on Biotech. Science, 1986; 232:13-15.

Genes in Medicine. Science 1989; 246:746-51.

La genética y la herencia. Mundo Científico, 1984; 4 (n.º 38 monográfico):699-811.

Genetique: Jusqu'on iront les chercheurs? (dossier). Sciences & Avenir, 1989; (513):21-34.

GLOVER, S.: Dos and don'ts of genetic release. Nature, 1988; 333:297-8.

GOGLIA, G.: La ingegneria genetica: aspetti scientifici et implicazioni morali. Medicina e Morale, 1980; 20:136-74.

GOOSENS, M.: L'exploration du génome humain. Implications médicales. Etudes, 1989; 370:51-63.

GROBSTEIN, C., FLOWER, M.: Gene therapy: proceed with caution. Hastings Center Report, 1984; 14(2):13-17. HIRSCHHORN, R.: Therapy of Genetic Disorders. N. Engl. J. Med.,

1987; 316:623-24.

Les industries de la vie Sciences & Avenir 1987: (n° spécial 66) 98 pp.

Les industries de la vie. Sciences & Avenir, 1987; (n.º spécial 66) 98 pp. JASANOFF, S.: Biology and the Bill of Rights: Can Science Reframe the Constitution? Am. J. Law. Med., 1987; 13:249-89.

JOHNSTONE, B. V: La tecnología genética: perspectiva teológico moral. Moralia, 1989; 11:297-314.

KASS, L. R.: The New Biology: What Price Relieving Man's State? Science, 1971; 174:779-88.

KOLATA, G.: How safe are engineered organisms. Science, 1985; 229:34-35.

KOSHLAND, D. E. et al. The Biotechnology issue (colección de artículos). Science, 1986; 232:1361-1403.

KOSHLAND, D. E.: The engineering of species. Science, 1989; 244:1233.

KOSHLAND, D. E. et al.: Frontiers in Recombinant DNA (colección de artículos). Science, 1987; 236:1223-68.

- KOSHLAND, D. E.: A «One License One Hearing» Policy. Science, 1986; 232:561.
- KOSHLAND, D. E.: Sequences and Consequences of the Human Genome. Science, 1989; 246:189.
- KOSHLAND, D. E.: Sequencing the Human Genome. Science, 1987; 236:505.
- LACADENA, J. R.: Posibilidades actuales de la manipulación genética humana. Ciencia, creencia, ética y moral. En: Manipulación genética y moral cristiana. Fund. Univer. San Pablo-CEU, 1988.
- LACADENA, J. R.: Problemas genéticos con dimensión ético-religiosa. En: Ética y Biología. Madrid: Centro de Estudios Sociales del Valle de los Caídos, 1981, pp. 75-120.
- LACADENA, J. R.: El proyecto «Genoma Humano». Razón y Fe, 1989; 219:43-55.
- LANDER, E. S.: DNA fingerprinting on trial. Nature, 1989; 339:501-5.
  LAPPÉ M.: The Limits of Genetic Inquiry. Hastings Center Report, 1987; 17(4):5-10.
- LEDLEY, F. D.: Somatic gene therapy for human disease: Background and prospects. Part I-II. The Journal of Pediatrics, 1987; 110:1-8, 167-74.
- LEWIN, R.: Proposal to Sequence the Human Genome Stirs Debate. Science, 1986; 232:1598-1600.
- LLANO ESCOBAR, A.: Problemas ético-morales de la biogenética emergente. Theologica Xaveriana, 1985; 35:211-34.
- LÓPEZ AZPITARTE, E.: Ingeniería genética: posibilidades técnicas y problemas éticos. Proyección, 1988; 35:127-140.
- LORENZETTI, L.: L'ingegneria genetica e riproduttiva. Problemi etici. Credere Oggi, 1987; 7(42):50-63.
- LORENZETTI, L.: Manipolazione Genetica. Alle soglie dell'intervento sull'identità personale: Con quale morale? Il Regno attualittà, 1985; 30:220-21.
- MAHONEY, J.: The future of man, a further study of the ethics of human genetic development. Month, 1979; 12:293-298.
- Mapping the human genome. Lancet, 1987; 1:1121-2.
- MARX, J. L: Gene Therapy So near and yet so far away. Science, 1986; 232:824-25.
- McCormick, R.: Genetic Technology and our common future. America, 1985; 152:337-42.
- McCormick, R. A.: Genetic Engineering. Genetic Medicine: Notes on the Moral Literature. En: Notes on Moral Theology 1965 through 1980. Washington: University Press of America 1981, pp. 278-90, 401-22.
- McGourty, Ch.: Human Genome Initiative. Public debates on ethics. Nature, 1989; 342:603.
- McKusick, UA.: Mapping and sequencing the human genome. N. Engl. J. Med. 1989; 320:910-15.
- MERCOLA, K. E. y CLINE, M. J.: The potentials of inserting new genetic information. N. Engl. J. Med., 1980; 303:1297-300.
- MILLER, H. I.: The case for qualifying «case by case». Science, 1987; 236:133.
- MOTULSKY, A. G.: Impact of genetic manipulation on society and medicine. Science, 1983; 219:135-40.
- MURRAY, T. H.: Ethical issues in Genetic Engineering. Social Research, 1985; 52:471-89.
- Nelson, J. R.: Genetic Engineering: federal ethics commission hears theologians. Hospital Progress, 1982; 63:42-47.
- The New Harvest: geneticallly engineered species (several articles). Science, 1989; 244; 1275-317.
- Nogués, R. M.: La Biotecnologia en «El Desafiament de les noves tecnologies». Qüestions de Vida Cristiana, 1987; (139):14-24.
- NOLAN, K., y SWENSON, S.: New Tools, New Dilemmas: Genetic Frontiers. Hasting Center Report, 1988; 18(5): 40-6.
- OLSON, M. et al.: A Common Language for Physical Mapping of the Human Genome. Science, 1989; 245:1434-5.
- OMENN, G. S.: Taking university research into the marketplace: mechanisms and lessons. N. Engl. J. Med., 1982; 307:694-700.
- PLAUCHU, H.: Modifier le vivant? Les progrès de la génétique. Projet, 1984; 1108-14.
- PTASHNE, M.: Activadores génicos. Investigación y Ciencia, 1989; (150):18-25.
- RADMAN, M. y WAGNER, R.: Fidelidad de la duplicación del ADN. Investigación y Ciencia, 1988; (145):20-8.
- RAHNER, K.: The problem of genetic manipulation. En: Theological Investigations. Vol. IX. New York: Herder and Herder.

- RAMSEY, P., CALLAHAN, D.: Genetic Engineering: less than fully adequate arguments. Hastings Center Report, 1979; 9(6): 46-47.
- Release of genetically altered viruses into the environment. Br. Med. J., 1988; 296:1685-6.
- ROBERTS, L.: Ethical Questions Haunt New Genetic Technologies. Science, 1989; 243:1134-6.
- ROBERTS L.: Human gene transfer test approved. Science, 1989; 243:473.
- ROBERTS, L.: New Game Plan for Genoma Mapping. Science, 1989; 245:1438-40.
- ROSE, S.: DNA in medicine: human perfectibility. Lancet, 1984; 2:1380-3.
- ROWLY, P. T.: Genetic Discrimination. Rights and Responsabilities of Tester and Testee: Summary of a Workshop Sponsored by the Social Issues Committee, Am. Soc. of Hum. Genet. Nov. 2, 1986. Am. J. Hum. Genet., 1988; 43:105-6.
- SASS, H. M.: A critique of the enquete commission's report on gene technology. Bioethics 1988; 2:264-75.
- SASS, H. M.: Philosophical and moral aspects of manipulation and of risk. Swiss Biotech. 1987; 5:50-56.
- SCHÄFER-GUIGNIER, O.: Sciences du vivant et sens de la vie. Revue de Theologie et de Philosophie, 1988; 120-293-315.
- SCHROEDER, L. O.: Informed consent in the Age of Genetic Engineering. World Medical Journal, 1988; 35:93-6.
- SERRA, A.: Verso la manipolazione genetica de'uomo? Promesse, prospettive e problemi. La Civiltà Cattolica, 1985; 136:431-44, 550-62.
- SERRA, A.: Interrogativi etici dell'ingegneria genetica. Medicina e Morale, 1984; 224:306-21.
- SGRECCIA, E.: Bioetica e genetica. Manipolazioni genetiche. En: Bioetica. Manuale per medici e biologi. Milano: Vita e Pensiero, 1986.
- SHAPIRO, L. J. et al.: New frontiers in genetic medicine. Annals of Internal Medicine, 1986; 104:527-39.

B

A

Ar

Ca

Cá

Te

FC

(in

Ba

Tit

C./

Do

Pol

Pro

Ru

ап

En

LA

He

- SHARPLES, F. E.: Regulation of Products from Biotechnology. Science, 1987; 235:1329-32.
- SHEIN, L. J.: Implicaciones éticas de la intervención genética y médica. Folia Humanística, Dic. 1984; 22(263):733-45.
- SIGNER, E.: Gene manipulation and the role of science. En: Richard W. Wertz (ed.). Readings on Ethical and Social Issues in Biomedicine. Englewood Cliffs, N. J.: Prentice-Hall. Inc., 1973, pp. 72-82.
- SINGER, P. y WELLS, D.: Cloning and sex selection. Genetic Engineering. C. 6 and 7, En: The Reproduction Revolution: new ways of making babies. Oxford: Oxford University Press, 1984, pp. 150-89.
- The slow road to gene therapy. Nature, 1988; 331:13-4.
- Solving the misteries of heredity. Time, 1989; 133(12):58-67.
- SPINSANTI, S.: La genetica: La nuova frontiera della Bioetica. En Etica bio-medica. Milano: Edizioni Paoline, 1987, pp. 41-7.
- STAHL. F. W.: Recombinación genética. Investigación y Ciencia, abril 1987; (127): 42-55.
- TETTAMANZI, D.: Ingegneria genetica e interrogativi etici. En: Bioetica. Nuove sfide per l'uomo. Casale Monferrato: Edizione Piemme, 1987, pp. 123-143.
- VICENTE, M.: Una crítica de la Ingeniería Genética. Arbor, 1985; 120(471):13-33.
- WALTERS, L. R.: The ethics of human gene therapy. Nature, 1886; 320:225-7.
- WEATHERALL, D. J.: Gene therapy. Getting there slowly. Br. Med. J., 1989; 298:691-2.
- WEATHERALL, D. J.: The slow road to gene therapy. Nature, 1988; 331:13-14.
- Why sequence the human genome? Nature, 1988; 331:465.
- WILLIAMSON, R.: Gene therapy. Nature, 1982; 298:416-18. WORLD MEDICAL ASSOCIATION: Statement on Genetic Counseling and Genetic Engineering. IME BULLETIN 1987; 31:8-9.
- Young, F. E.: DNA Probes. Fruits of the New Technology. JAMA, 1987; 258-2404-6.
- ZIEGLER, VON, J. G.: Gentechnologie und Kirche. Theologie und Glaube, 1988; 78:66-79.
- Gene Watch. Revista bimensual publicada desde diciembre 1983 por Committee for Responsible Genetics, Somerville, M. A.
- Human Gene Therapy. Revista trimestral publicada desde enero 1990 por Mary Ann Liebert, Inc. publishers, New York, N. Y.

#### Revista SELARE

Enviar esta hoja debidamente cumplimentada a:

LABOR HOSPITALARIA

- Al servicio de los Agentes de Pastoral de la Salud.
- Publicación trimestral de los Hermanos de San Juan de Dios, destinada a compartir experiencias, inquietudes y comentarios con los agentes de Pastoral de la Salud a nivel de América Latina.

Dirección: Carrera 8.ª N.º 17-45 SUR. Apartado 40097. BOGOTÁ, D. E. (Colombia)

Revista  LABOR HOSPIT	ALARIA											
Boletín de susc			Suscripción anual: cuatro números									
Año 1990			España									
Apellidos			Nombre									
	Población Profesión		Provincia o país									
FORMA DE PAGO (indique con una X la forma de Por Giro Postal (indicando, por favor: Agència Cervantes)	e pago que le interese)  Cta. 353.271 Banc Català de Crèdit,	<ul> <li>□ Por cheque nominativo adjunto N.º         a favor de LABOR HOSPITALARIA</li> <li>□ Por Caja o Banco (rellenar la orden de pago)</li> </ul>										
Banco o Caja de Ahorros:												
Titular de la cuenta:												
C./Cte. N.º		Libreta N.º										
Domicilio de la sucursal:												
Población:				D.P.								
Provincia:	BERESEDBEED E											
	tomar nota de que, hasta nueva ir entados por la revista LABOR HOSPI , 2	TALARIA, de Barcel	ona.									

Hermanos de San Juan de Dios - Carretera de Esplugas s/n - 08034 BARCELONA (Tel. 203 40 00)

Firma

# UNICO EN EL MERCADO GLUCOCHEK sc

Un medidor de glucosa en sangre, especialmente diseñado para ser utilizado en casa, indiferentemente con tiras:

DEXTROSTIX BM-Test-BG BM-Test-20-800

- Se utilizan pilas standard.
- Estuche a prueba de golpes con tapa protectora.
- Sin tiempo de calentamiento.
- Sin calibración.
- Amplia lectora digital.
- Indicador de tiempo incorporado.



JAIME RIBAS
VILADOMAT, 157 - 08015 BARCELONA
TEL. (93) 423 10 78 - ESPAÑA

DESEO RECI	ВІ	R	11	VF	- C	R	N	1/	40	CI	0	N							
NOMBRE																			
POBLACION																			
DIRECCION																			
				ill,						-					5	-	=	-	وم

CONFECCIONES

HH S. A.

Una empresa al servicio de las empresas hospitalarias

- PRENDAS LABORALES Y PROFESIONALES
- CONFECCIONES
- SASTRERIA A MEDIDA
- TRAJES DE UNIFORME

Riera Blanca, 19-21 / Tel. 240 50 06 BARCELONA-28

#### COMERCIAL MÉDICA REMEX, S.A.

Marinero Moll, 2 Tel. (971) 23 95 96 07014 PALMA DE MALLORCA CIF A-07 285299

ANTONIO MATACHANA, S.A.

OHMEDA. Boc Medishield Fundación García Muñoz Hans E. RUTH (BOSCH)