

LA NUEVA GENÉTICA: UNA REFLEXIÓN BIOÉTICA

LUIS GUSTAVO CELIS

SAMANTHA MAYORGA

Facultad de Medicina
Universidad de La Sabana

I. INTRODUCCIÓN

El descubrimiento del ácido desoxirribonucleico (ADN), por parte de James Watson y Francis Crick, en 1953, abrió una nueva era en el desarrollo científico y tecnológico, que dio lugar al nacimiento de una nueva genética y la aparición de la biotecnología de avanzada (segunda y tercera generación), que se vio impulsada con el desarrollo de la ingeniería genética.

La ingeniería genética es una tecnología que permite la introducción de genes exógenos en un organismo determinado (organismo transgénico), la cual nos permitiría modificar distintos organismos para diferentes fines, tales como la producción de moléculas biológicas con fines diagnósticos y terapéuticos para su uso en animales y humanos, la elaboración de productos de interés industrial (ácidos orgánicos, enzimas, edulcorantes, etc.), la bioproducción de energía o la modificación de las condiciones organolépticas (sabor, color, textura y otras) de distintos alimentos.

Partiendo de la importancia de la genética como ciencia en el estudio, comprensión y práctica de la medicina, se ha observado la necesidad de efectuar una revisión general de las implicaciones éticas, sociales y económicas de estas tecnologías, en especial en dos campos que están generando una gran controversia a nivel mundial: la clonación y el patentamiento de los genes.

II. CLONACIÓN

El anuncio hecho al mundo por Willmut y Campbell (1997), de que habían logrado obtener dos individuos genéticamente idénticos, a través de

la técnica de transferencia de núcleos, marcó un nuevo hito en la investigación científica. La clonación de la oveja Dolly reabrió el debate sobre la posibilidad de clonar seres humanos, y las consecuencias que esta práctica podría tener para el futuro de la humanidad.

En el campo de la biología celular, clonar significa la producción de un gran número de células idénticas, como el caso de la proliferación clonal de las células T, que expresan un receptor particular como parte de la respuesta inmune o los clones de bacterias. Pero este término se ha acuñado para la obtención de organismos completos, como, por ejemplo, una persona, a partir de una ya existente, resultando dos individuos genéticamente idénticos.

La clonación de organismos completos puede realizarse de dos maneras: primero, mediante la clonación de embriones, y segundo, a través de la transferencia de núcleos. En el primer caso se divide el embrión, y se toman unas cuantas células, que darán origen a un nuevo individuo genéticamente idéntico al embrión original; un ejemplo de esto son los experimentos hechos por el Dr. Don Wolf, trabajando en primates (1998). En el segundo caso se transfiere el núcleo de una célula somática (a) a un ovocito enucleado (b), lo cual da origen a un embrión, que posteriormente es transferido al útero de una madre portadora para continuar su desarrollo; de esta forma fue como se obtuvo la oveja Dolly.

A continuación describiremos en detalle este protocolo, porque es importante para la discusión que posteriormente deseamos abordar.

Los investigadores Willmut y Campbell tomaron una biopsia de células mamarias de una oveja blanca Finn Dorset de seis años, que estaba en el último período de gestación, debido a que las células en esta etapa se encuentran más diferenciadas y proliferan más rápidamente. Las células se cultivaron *in vitro* y se colocaron por cinco días en un medio pobre en nutrientes, con el objeto de suspender el ciclo celular (llevarlas a la fase G₀ del ciclo); posteriormente, cada una de estas células se fusionaron con un ovocito no fecundado y enucleado (b) de una oveja Scottish Blackface.

Los ovocitos se obtuvieron quirúrgicamente por perfusión de los oviductos, después de una estimulación ovárica, quedando en este momento

en fase Go. Posteriormente fue removido por aspiración el material cromosómico y se transfirieron estos ovocitos enucleados a un medio de cultivo a 37°C. Luego se activaron mediante un impulso eléctrico, y después, por medio de una serie sucesiva de nuevos impulsos eléctricos, se propició la fusión con la célula mamaria de la oveja donante y se facilitó la activación del nuevo embrión para que iniciara su proceso de proliferación, es decir restableciera su ciclo celular.

Mediante este procedimiento se constituyeron unos 277 embriones, que fueron transferidos al oviducto ligado de diversas hembras; y de estos fueron recuperados 247 a los seis días, encontrándose veintinueve en el estado de mórula o de blastocisto, para finalmente transferirlos al útero de trece ovejas portadoras. Tan solo uno de ellos se transformó en feto y dio origen a un cordero viable, al que se llamó Dolly en honor al pecho de la superestrella norteamericana de música country Dolly Parton.

Dolly tuvo un período gestacional normal, con un peso al nacer también normal, y no presentó ningún signo de anomalía cromosómica. No obstante, ella pudo concebir y dar a luz un cordero llamado Bonnie, pero debido a que el núcleo de las células de Dolly proviene de una oveja que ya tenía seis años, está presentando un envejecimiento precoz, y falta observar si en etapas posteriores de su desarrollo se presentan alteraciones producto de la reprogramación del genoma.

La clonación animal tiene, de acuerdo con First (1998), tres grandes campos de aplicación:

- Agropecuario.
- Preservación de especies en vías de extinción.
- Medicina.

En lo que respecta al campo agropecuario, se podría incrementar el número de animales transgénicos valiosos, tales como vacas, ovejas o cabras, que produjeran en su leche proteínas de gran interés farmacéutico. La clonación incrementaría la eficiencia de la transferencia de genes en células en cultivo, que se usaran para transferencia nuclear en ovocitos enucleados o para constituir embriones transgénicos. Igualmente, se podrían producir animales idénticos, para su uso en la investigación.

La clonación también se podría utilizar en la preservación de las especies en vías de extinción, como se propone en China para reproducir osos pandas. En Colombia podría constituir una alternativa interesante, para preservar especies como el cóndor.

En el campo de la medicina las aplicaciones más importantes son las siguientes:

- La producción y multiplicación de líneas celulares embrionarias totipotentes, capaces de ser modificadas por ingeniería genética y diferenciarse en tipos celulares específicos, tales como sangre, hígado o células de la médula ósea. Estas células serían utilizadas para reemplazar aquellas que estén fallando, tumores de glándulas u órganos.
- La multiplicación o provisión de células de cerdo modificadas genéticamente, con características del sistema inmune humano, para hacerlas compatibles con órganos humanos en trasplantes de órganos (xenotrasplantes).
- La producción en serie de organismos modificados genéticamente, mediante la inserción de genes que codifican productos farmacéuticos de interés, tales como hormonas, enzimas y anticoagulantes. En este sentido, Nexia Biotechnologies, empresa canadiense, anunció haber logrado con la clonación el nacimiento de tres cabras idénticas, mediante el empleo de la técnica utilizada con la oveja Dolly.

Los problemas de infertilidad constituyen un nuevo campo de aplicación de la clonación en humanos:

A través de la clonación se podrían obtener individuos genéticamente iguales a uno de sus progenitores, y de esta manera, las parejas que no pudieran tener hijos tendrían la posibilidad de realizar su sueño de ser padres. En este sentido, científicos como el Dr. Richard Seed han expresado, a través de los medios de comunicación (El Tiempo, 1998), su intención de establecer una

clínica para la clonación humana en los Estados Unidos. No obstante, el Dr. Jan Gordon (1998) ha sugerido, recientemente, que esta aplicación no sería viable, por razones de eficacia (es nula, porque no existe relación con uno de los padres), eficiencia (que es baja, y tendríamos que constituir por lo menos unos 100 embriones para obtener un niño), riesgos (para el embrión, la madre donadora y la descendencia) y costos (muy elevados), por lo que deben buscarse otros caminos, que no sean precisamente el de la clonación. Igualmente, otro problema que se debe evaluar son los efectos del ADN mitocondrial del óvulo enucleado sobre la persona clonada, porque debemos recordar que la identidad genética entre el clon y el individuo original radica en que su genoma nuclear es el mismo, pero no el mitocondrial, ya que este último se hereda de la madre; para obviar esto, debería transferirse el núcleo de la célula al óvulo de la madre de la persona donante, pero si esta ha fallecido, ¿qué haremos?; podríamos usar el de su hermana, pero estaríamos dando origen a una problemática similar a la que ocurre cuando una mujer que es infértil utiliza como donadora de óvulos a su propia hija; por lo tanto, al querer solucionar un problema, ¿no estaremos dando origen a nuevos problemas, y más complicados del que deseamos solucionar?

De hecho, Jaramillo (1999) reporta que la Compañía de Tecnología Estadounidense de la Célula (ACT) realizó la clonación de un embrión, producto de una célula humana, en un ovocito enucleado de vaca, con el objeto de producir células matrices humanas que pudieran diferenciarse en distintas líneas celulares, con el objeto de realizar, entre otras cosas, trasplantes de tejidos. En este caso se plantea que no es una clonación reproductiva, sino terapéutica, y éticamente válida debido a que se trabaja con pre-embriones; de esta manera se está reconociendo el valor del ser humano en los primeros estadios de su desarrollo, no por sí mismo, sino por el beneficio que de él se obtenga.

Cuando la tecnología para el desarrollo de estos clones híbridos madure, tendremos la posibilidad de clonar, con el fin de obtener un embarazo o para la experimentación, con las implicaciones morales, éticas, científicas y legales que de allí se deriven; por lo tanto, si bien el ser humano es autónomo, esta autonomía presenta sus límites, incluso en lo tecnológico; esto obliga a que se establezca un marco ético y legal, que regule la implementación de estas tecnologías. Lo preocupante, como plantearemos más adelante, es que

los intereses económicos derivados del desarrollo de la tecnología primen sobre las normas éticas; más aún, que estas estén subordinadas a aquellos, lo que constituye otro ejemplo de una ética utilitaria y economicista, en donde el valor del ser humano viene dado por su utilidad, lo cual se traduce en la cosificación de la persona.

Otras aplicaciones que podríamos concebir, pero que deberíamos evaluar éticamente, son las de mejorar la raza (selección positiva de individuos), recuperar a un ser querido, fallecido, por ejemplo, en un accidente de tránsito, o reproducir a alguien exactamente igual al donador por motivos banales o egoístas.

III. PATENTAMIENTO DE GENES

Este hecho ha suscitado una gran controversia, y las posiciones a favor o en contra son bastante fuertes. La historia comenzó cuando el Dr. J. Craig Venter, del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, presentó ante la Oficina de Patentes la solicitud para patentar 337 nuevos genes humanos.

La técnica utilizada por Venter y colaboradores consistía en secuenciar el ADN que realmente se expresa en las células humanas; para ello sintetizan, mediante la transcriptasa reversa, los ADN complementarios (ADNc), a partir de los ARN mensajeros aislados de las células humanas; una vez obtenido el ADNc se secuencian parcialmente, mediante procedimientos automatizados. Para el año de 1992, Venter y su grupo identificaban la secuencia parcial de unos 2.700 fragmentos de genes humanos patentables, denominándolos etiquetas de secuencias expresadas (EST), es decir, fragmentos de genes funcionales, que sumaban en total más de 870.000 pares de bases. Luego, el Dr. Venter pasó a dirigir un laboratorio privado sin fines de lucro, que es el Instituto de Investigación del Genoma de Maryland, el cual está relacionado con la empresa lucrativa Human Genome Science Inc., también de Maryland, y a su vez ambos tienen contratos con la compañía farmacéutica SmithKline Beecham (Lacadena, 1998).

El patentamiento de genes humanos permitiría a los investigadores o instituciones ser los acreedores de los derechos que se derivarían de tal co-

nocimiento, para la obtención de fármacos; cuando conocemos la secuencia parcial o total de un gen, se puede inferir la proteína para la que codifica, y luego, mediante anticuerpos monoclonales e inmunofluorescencia, determinar el lugar del organismo donde ella actúa y contrarrestar o suplir su efecto con el fármaco adecuado. Indudablemente la inversión es bastante elevada, alrededor de 400 millones de dólares, y los productos biotecnológicos tienen un tiempo de comercialización que puede tardar entre diez y doce años, por lo que el patentamiento sería una forma de proteger y recuperar los costos de la investigación.

Al analizar la solicitud de Venter, la Oficina de Patentes de los Estados Unidos la rechazó, argumentando que se desconocía la función de los genes identificados por Venter y que, por lo tanto, no tenían una utilidad concreta, que es una de las tres condiciones que se requieren para asignar una patente a una invención biotecnológica; las otras dos son que debe ser novedosa y que no debe ser obvia. Sin embargo, las secuencias de genes humanos han venido siendo patentadas cuando se integran en un proceso (test diagnóstico) o en un producto (medicamento); de esta manera, de acuerdo con Thomas y col. (1996), entre 1981 y 1995 se han concedido 1.715 patentes mundiales de secuencias del ADN humano, con una media de tres secuencias por patente.

De acuerdo con Thomas y col. (1998), el 76% de las mismas han sido concedidas a 213 compañías del sector privado (norteamericanas y japonesas principalmente), un 17% a instituciones públicas (la mayoría de los Estados Unidos) y un 7% a título individual; el 50% del total de patentes del ADN humano, a nivel mundial, está en la Oficina de Patentes de Europa (EPO).

En el cuadro 1 se aprecian los principales propietarios del ADN humano; se destaca que las universidades y los institutos de investigación del sector público ya han iniciado el patentamiento de genes, con el objetivo de desarrollar procesos y productos de interés para la bioindustria.

Otra alternativa que ha surgido, para proteger la propiedad intelectual sobre la investigación de genes humanos, es la de hablar de una protección por el derecho de autor; con esto se superarían las dificultades del derecho de patentes y las consecuencias del secreto industrial, se evitaría el monopolio de la información y, por el contrario, se posibilitaría que estuviese al alcance de todos; sin embargo, autores como Buitrago (1998) han considera-

do que esta figura no es aplicable a las secuencias genéticas, porque no se trata de una creación intelectual, pues no poseen originalidad, y aun cuando tienen forma de expresión, esta no es protegible; por otra parte, de acuerdo con la autora, al asimilar esta figura (como en los software) al caso de las secuencias de genes, la efectividad de la misma sería reducida, porque el derecho de autor no impide una aplicación o aprovechamiento práctico de una obra.

CUADRO 1

Propietarios de patentes del ADN humano

PRIVADOS			PÚBLICOS		
Empresa	País de origen	Nº de patentes	Institución pública	País de origen	Nº de patentes
Takeda	Japón	63	Dpto. de Salud y Serv. Humanos	USA	28
Genentech	USA	41	Universidad de California	USA	13
Immunex	USA	23	INH	USA	11
Teijin	Japón	23	Universidad de Washington	USA	11
Hoffman La Roche	Suiza	18	Universidad de Texas	USA	7
Suntory	Japón	18	Universidad de Nueva York	USA	6

Cuadro modificado de THOMAS, S. M., DAVIES, A. R. W., BIRTWSISTLE, N. J., CROWTHER, S. M. y BURKE, J. F. (1996). Ownership of the human genome. *Nature* 380 (6572): 387-388.

Pero al margen de toda esta controversia jurídica, quisiéramos analizar si es ético patentar los genes o sus secuencias; lo primero que tendríamos

que dilucidar es si ellos son vida o no, si constituyen moléculas inertes o si son portadoras de algún principio vital. El material genético es el depositario de las características del individuo, pero no puede reducirse la persona humana solo a él; este fenómeno del reduccionismo genético se vuelve cada día más frecuente, y a medida que se descubren nuevos genes se intenta enmarcar ciertas características de la persona a un gen determinado, tales como la de la obesidad, la de la homosexualidad, la de la agresividad, la del egoísmo y otras; de esta manera, se le está atribuyendo al genoma la razón del ser del individuo y, por lo tanto, desconociendo las otras dimensiones de la persona humana. Esto podría conducir en el futuro a una genocracia, donde los genes serían instrumento de poder, y de esta manera conducirían la sociedad hacia la construcción de valores que la autodestruirían; un ejemplo de esto lo podemos apreciar en el hecho de que en Estados Unidos se ofrecen bebés a la carta, mediante la técnica de fertilización *in vitro*; se constituyen embriones de acuerdo con los gustos de las parejas solicitantes, que son normalmente infértiles; este programa, conocido con el nombre de «adopción de embriones», puede costar entre 2.000 y 3.000 dólares, pero si sumamos los costos del proceso completo, la cifra puede ascender a los 16.000 dólares (Jaramillo, 1997). Ahora, imaginémosnos a cuánto llegarían los costos de este programa, si le añadimos la modificación genética por la inserción de genes deseables y la clonación.

La investigación genética se está convirtiendo en un nuevo foco del capitalismo, pues se presenta una carrera entre las naciones industrializadas por adquirir la propiedad del genoma humano, porque al patentar los genes se reconoce un derecho posterior a percibir una retribución económica por todos los procesos o productos elaborados a partir de ellos. Por ejemplo, la eritropoyetina, un agente activo que estimula la formación de la sangre, pertenece a la empresa californiana Amgen; la hormona del crecimiento es propiedad de la Universidad de California, y alrededor de unos cien genes han sido patentados (Del Barco, 1995).

Pero no solo basta comprender la estructura de los genes, también es necesario conocer su función, en especial la de los genes involucrados en distintas patologías; ello permitiría explicar los mecanismos por los cuales una determinada mutación lleva a una enfermedad. Novartis A. G. y Riegel Inc., compañías fundadas por ejecutivos experimentados de la industria de la biotecnología, se han asociado para estudiar los sistemas de inmunidad en

las células, con el objeto de desarrollar drogas para trasplantes de órganos, un mercado que Novartis ha dominado por más de una década (Moore, 1999).

En principio no puede pretenderse extrapolar el hecho de que patentar los genes es análogo a patentar un organismo vivo, lo cual ya se ha realizado con organismos transgénicos, tales como ratones, plantas o bacterias; lo preocupante acá es que los intereses económicos primen sobre el bien común de los pueblos. Del Barco (1998) afirma que se ha transformado la búsqueda desinteresada del conocimiento en una nueva especie de fiebre del oro; y añadiríamos: una fiebre del oro pero genética, donde en vez de proceder como los antiguos mineros, que pasaban largas horas a la orilla de los ríos buscando las pepitas de ese ansiado metal, estaríamos en los laboratorios buscando las pepitas de oro de los genes.

Por lo expuesto anteriormente, se aprecia que buena parte de la medicina del siglo XXI estará basada en estos productos, lo cual lleva a las grandes compañías farmacéuticas a invertir grandes sumas de dinero; de hecho, se calcula que los mercados para los productos de la biotecnología en el mundo alcanzarán cifras entre los 45.000 y los 200.000 millones de dólares; lo preocupante es que las universidades y los centros de investigación pierdan su calidad de centros de difusión del conocimiento por la necesidad del autofinanciamiento. Una primera señal de alerta nos la da el Dr. Rabino (1998), quien expresa que universidades, laboratorios y compañías están patentando o manteniendo en secreto secuencias de genes y bases de datos, por consideraciones netamente financieras; inclusive, se han establecido reservas sobre el conocimiento. De esta manera se corre el riesgo de duplicar las investigaciones, con el costo que ello implica; se pierde el diálogo, esencial para el progreso científico, y se alarga el sufrimiento de las personas que padecen de enfermedades genéticas.

Si bien las posturas institucionales en su mayoría rechazan el patentamiento de genes, la tendencia observada es que cada día se incrementa la adquisición de patentes, pues la búsqueda de nuevos y más variados genes es la materia prima de la bioindustria; inclusive, se están tomando muestras biológicas de distintos grupos étnicos, con la intención de desarrollar nuevos procesos y productos. Se está saqueando el patrimonio genético de las naciones, para luego importarlo a través de "kits" de diagnóstico o elementos tera-

péuticos; se repite lo de épocas pasadas, cuando exportaban sus materias primas y las importaban como productos de valor agregado; en consecuencia, exportarán sus genes, y les serán devueltos en productos, procesos o tecnologías.

Diversas declaraciones han surgido en los últimos años, pero no son obligatorias para los países, ya que requieren de la ratificación o la firma de los respectivos gobiernos; entre ellas se destacan:

- Declaración de Valencia (España) sobre la ética y el proyecto genoma humano, de 1990.
- Declaración de Manzanillo (México) sobre bioética y genoma humano, de 1996.
- Declaración del genoma humano y los derechos del ser humano, promovida por la Unesco (París, 1997).

Finalmente, deseamos expresar que la investigación del genoma humano es una gran oportunidad para el desarrollo de los pueblos, que es un patrimonio común de la humanidad y que si bien los costos de desarrollar estas tecnologías son bastante elevados, no deben convertirse en un elemento que amplíe la brecha entre los países industrializados y las naciones más necesitadas.

Bibliografía

- Buitrago, E. *Información genética y derecho de autor*. 1998.
Problemática de analogía con el software. En publicación (cita de inédito autorizada por la autora).
- Del Barco, J. L. *La utopía banal*. Ed. Secretariado de Publicaciones e Intercambio Científico de la Universidad de Málaga, Málaga, 1995.
- Del Barco, J. L. *Bioética de la persona*. Ed. Universidad de La Sabana, Chía (Cundinamarca), Colombia, 1998.
- El Tiempo. *Clonación de humanos, cada vez más cerca*. Cuerpo A, pág. 13, 13 de enero de 1998.
- First, N. *Clonación interespecífica en mamíferos y especies en vías de extinción*. Seminario Internacional «Reproducción Siglo XXI». Organizado por la Sociedad Colombiana de Ciencias de la Reproducción. Santafé de Bogotá, 13 de marzo de 1998.
- Gordon, J. *Fertilización in vitro, terapia génica y clonación. La medicina del siglo XXI*. Seminario Internacional «Reproducción Siglo XXI». Organizado por la Sociedad Colombiana de Ciencias de la Reproducción. Santafé de Bogotá, 13 de marzo de 1998.
- Jaramillo, A. M. *Bebés a la carta, un debate caliente*. El Tiempo, cuerpo A, pág. 24, 30 de noviembre de 1998.
- Jaramillo, A. M. *Revive polémica por clonación de embriones humanos*. El Tiempo, cuerpo A, pág. 12, 19 de junio de 1999.
- Lacadena, J. R. *Consideraciones éticas en torno al progreso de la genética humana: el proyecto genoma humano, las patentes y la terapia génica*. Conferencia presentada en el II Congreso de Bioética para América Latina y el Caribe. Organizado por Felaibe. Santafé de Bogotá, 3 al 6 de junio de 1998.
- Moore, S. D. *Novartis apuesta por la genética*. El Tiempo, cuerpo B, pág. 8, 8 de junio de 1999.

LUIS GUSTAVO CELIS - SAMANTHA MAYORGA

Postel Vinay, O. y Millet, A. *¿Qué tal Dolly? Mundo Científico No. 180*: 534-547, 1997.

Rabino, I. The Biotech Future. *American Scientist 86* (2): 110-112, 1998.

Science & Medicine. Perspectives. *Cloning, 5* (2): 46-47, 1998.

Thomas, S. M., Davies, A. R. W., Birtwistle, N. J., Crowther, S. M. y Burke, J. F. Ownership of the human genome. *Nature 380* (6572): 387-388, 1996.

Wilmot, I., Schnieke, A. E., Mc Whir, J., Kind, A. J. y Campbell, K. H. S. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature 385*: 810-813, 1997.

Wolf, D. *Fertilización in vitro, reproducción asistida y clonación en primates*. Seminario Internacional «Reproducción Siglo XXI». Organizado por la Sociedad Colombiana de Ciencias de la Reproducción. Santafé de Bogotá, Colombia, 13 de marzo de 1998.